

Atividade Melanocítica de Análogos a *N*-Nucleosídeos e Imidazolil-pirimidinonas

André Vinícius Canuto* (PG)¹, Andressa Esteves-Souza (PQ)¹, Darlene C. Flores (PG)², Simone S. Amaral (PG)², Nilo Zanatta (PQ)², Helio G. Bonacorso (PQ)², Marcos A. P. Martins (PQ)², Aurea Echevarria (PQ)¹
andredarural@yahoo.com.br

¹Departamento de Química, ICE, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ

²NUQUIMHE, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS

Palavras Chave: Citotoxicidade, DPPH, tirosinase e imidazolil-pirimidinas

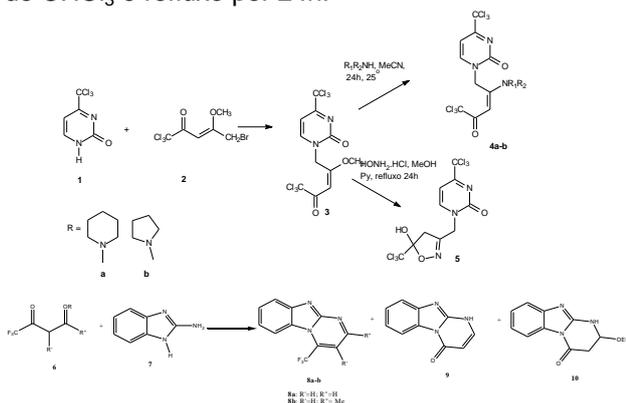
Introdução

Os nucleosídeos têm sido utilizados como estruturas-modelo no planejamento racional de fármacos antivirais e antitumorais, e as imidazolil-pirimidinonas constituem uma importante classe de compostos heterocíclicos com atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética.¹

Assim, diante de nosso interesse em substâncias com potencial atividade antitumoral, nesta comunicação relatamos a ação dos *N*-nucleosídeos (**3**, **4a-b**, **5**) e, das pirazolil-pirimidinonas (**8a-b**, **9**, **10**) contra as células do melanoma murino B16F10, além da investigação do possível mecanismo de ação destes compostos.

Resultados e Discussão

Os derivados *N*-nucleosídeos (**3**, **4a-b**, **5**) foram obtidos pela reação entre a **1** e **2**, como descrito anteriormente¹, com rendimentos entre 70-98%. Os derivados imidazolil-pirimidinonas (**8a-b**, **9**, **10**) foram obtidos a partir da reação entre **6** e **7** em meio de CHCl₃ e refluxo por 24h.



O potencial tumoricida dos derivados foi medido utilizando-se o método de MTT,² com 10⁴ cells/poço mantidas em estufa à 5% de CO₂ e 37°C por 48h, e as absorbâncias lidas em leitora ELISA a 570nm, sendo os valores de IC₅₀ calculados.

A atividade inibitória da tirosinase (1000U/mL) foi medida em leitora ELISA a 490nm, de acordo com a literatura,³ utilizando L-DOPA (2,5mM, em PBS) como substrato.

A atividade antioxidante foi avaliada frente ao DPPH⁴ (0,03mM) como fonte de radical livre, em Elisa a 490nm. A Tabela a seguir mostra os resultados obtidos.

Tabela. Valores de IC₅₀ / EC₅₀ obtidos para os *N*-nucleosídeos e imidazolil-pirimidinonas

Substância	IC ₅₀ / EC ₅₀ ± dp* (μM)	
	B16F10	DPPH
3	8,62 ± 0,39	>100
4a	98,89 ± 0,4	75,83 ± 0,7
4b	95,12 ± 0,09	>100
5	35,08 ± 0,23	>100
8a	95,26 ± 0,75	>100
8b	79,26 ± 0,12	>100
9	86,88 ± 0,75	27,17 ± 0,09
10	84,51 ± 0,89	>100

*dp: desvio padrão.

Os compostos **3-5** e **8-10** causaram inibição da viabilidade celular de modo dose-dependente. No entanto, somente **3** e **5** atuaram mais fortemente sobre a linhagem celular. Esses resultados nos incentivaram a investigar a ação inibitória da tirosinase, sendo que os derivados apresentaram no máximo 30% da inibição na atividade da enzima. Foi avaliado, também, o potencial antioxidante mostrando que apenas **4a** e **9** atuaram com EC₅₀ menor que 100μM. Sendo assim, os resultados obtidos sugerem que outros mecanismos de ação, como a inibição da DNA-topoisomerase mostrada por nosso grupo⁵, podem estar envolvidos na atuação destes compostos sobre as células tumorais.

Conclusões

Os resultados obtidos indicaram o potencial melanocítico dos derivados **3-5**, **8-10**, sendo um dos possíveis mecanismos a inibição da enzima tirosinase.

Agradecimentos

UFRRJ, CAPES, CNPq, FAPERJ

¹Correa, D.A. *Tese de Doutorado*. 2003. ²Mosmann, T. J. *Immunol. Meth.* **1983**, 63, 55. ³Kathib, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 433. ⁴Mensor, L.L. et al. *Phytoth. Res.* **2001**, 15, 127. ⁵Zanatta, N. et al. *Synthesis* **2006**, 14, 2305.