

Avaliação da atividade citotóxica *in vitro* de derivados monoterpênicos naturais e semi-sintéticos

Tabata M. Capello (PG)^{1,*}, Rafael C. Guadagnin¹ (PQ), Patricia Sartorelli¹ (PQ), Alisson L. Matsuo² (PQ), João Henrique G. Lago¹ (PQ).

¹Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema.

²Departamento de Micro, Imuno e Parasitologia, Universidade Federal de São Paulo – Campus São Paulo. (*e-mail: capello@unifesp.com.br)

Palavras Chave: Atividade citotóxica, monoterpênicos, derivados do α -pineno

Introdução

Diversos óleos voláteis são utilizados na medicina popular para o tratamento de diferentes males, inclusive o câncer¹. Quimicamente, esses óleos são compostos, em sua maioria, por monoterpênicos, sesquiterpenos e fenilpropanóides, sendo que diversos compostos destas classes apresentam potencial citotóxico, principalmente os derivados C₁₀. Inserido nesse contexto, foram obtidos onze monoterpênicos mais comumente encontrados nos óleos voláteis ativos e a atividade citotóxica destes foi testada frente a quatro linhagens tumorais humanas. Além disso, um dos derivados mais ativos (α -pineno) foi alterado quimicamente para obtenção de seus derivados epoxidado (óxido de pineno) e hidrogenado (pinano) e a citotoxicidade dos derivados obtidos foi novamente avaliada. Desta forma, esse trabalho visa o reconhecimento de novos protótipos moleculares que possam atuar no tratamento de diferentes neoplasias.

Resultados e Discussão

Para realização do presente trabalho, onze monoterpênicos (canfeno, carvacrol, *p*-cimeno, linalol, limoneno, mentol, mirceno, α -pineno, β -pineno, α -terpineol e timol) foram obtidos comercialmente. Para avaliação da pureza e para confirmar as identidades moleculares destes, os compostos foram analisados por cromatografia gasosa (CG/DIC), em cromatógrafo a gás GC-2010 (Shimadzu) e na sequência por RMN de ¹H e de ¹³C (Bruker DPX-300).

Os monoterpênicos em questão foram avaliados, *in vitro*, frente a quatro diferentes linhagens de células tumorais humanas: A2058 (melanoma), HeLa (carcinoma cervical), MCF7 (adenocarcinoma de mama) e HL-60 (leucemia). O monoterpene α -pineno se mostrou o mais sensível para todas as linhagens celulares, onde as células de leucemia humana (HL-60) foram as mais sensíveis com IC₅₀ 15 μ g/mL, enquanto que as linhagens A2058 e HeLa apresentaram atividade moderada com IC₅₀ de 22 μ g/mL para ambas. Os monoterpênicos β -pineno, canfeno e carvacrol, também se mostraram sensíveis frente a linhagens HL-60 (leucemia), onde β -pineno apresentou IC₅₀ de 20 μ g/mL, carvacrol IC₅₀ de 26 μ g/mL e canfeno com IC₅₀ de 27 μ g/mL.

Congresso Nacional de Química

Por outro lado, os monoterpênicos limoneno e timol, apresentaram IC₅₀ de 33 μ g/mL. Considerando-se que o preconizado pelo o Instituto Nacional do Câncer Americano, de que um extrato e/ou substância pura é promissora quando o IC₅₀ é inferior a 30 μ g/mL², pode-se inferir que os monoterpênicos α - e β -pinenos, canfeno e carvacrol são os que apresentaram maior potencial enquanto que os demais compostos testados mostraram-se inativos. Frente a esses resultados, foi selecionado o α -pineno para realização de reações de derivatizações, tais como epoxidação e hidrogenação resultando nos compostos óxido-pineno e pinano, respectivamente. Os derivados obtidos, após caracterização por RMN e EM, foram submetidos à avaliação do potencial citotóxico, indicando uma excelente atividade contra células de leucemia humana (HL-60), com valores de IC₅₀ de 8 μ g/mL para o óxido de pineno e 14 μ g/mL para o pinano. Por outro lado, os derivados semi-sintéticos mostraram-se totalmente inativos (IC₅₀ > 100 μ g/mL) frente as demais células testadas.

Conclusões

Neste trabalho foi avaliada a atividade citotóxica de onze derivados monoterpênicos, comumente encontrados em óleos voláteis utilizados na medicina popular para o tratamento do câncer. Desta forma, foi possível concluir que, dentre os compostos testados, os derivados α - e β -pinenos, canfeno e carvacrol foram os mais ativos. Além disso, transformações realizadas com o α -pineno resultaram na obtenção dos derivados óxido de pineno e pinano, cujos valores de IC₅₀ foram superiores ao do composto natural frente à linhagem tumoral HL-60 (leucemia), porém inativos nas demais linhagens testadas.

Agradecimentos

O presente trabalho foi financiado pela FAPESP, CNPq e CAPES.

¹Mattos, S. H. et al. Plantas Medicinais e Aromáticas Cultivadas no Ceará, tecnologia de produção e óleos essenciais, **2007**, 2, 96.

²Suffness M e Pezzuto JM (1991) In Assay Related to Cancer Drug Discovery. In Hostettmann, K., Ed., Methods in Plant Biochemistry Assays for Bioactivity Vol. 6, Academic Press, USA.