

Efeito citotóxico de diterpenos clerodânicos isolados de *Casearia sylvestris*

Augusto L. dos Santos (PG)^{1*}, Diego D. Bou (PG)^{1,*}, Carlos R. Figueiredo (PG)², Camyla F. Farias (PG)², Alisson L. Matsuo (PQ)², Rodrigo O. S. Kitamura (PG)³, João H. G. Lago (PQ)¹, Patrícia Sartorelli (PQ)¹,

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

²Departamento de Micro, Imuno e Parasitologia, Universidade Federal de São Paulo.

³Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brazil
(e-mail: aug.snt@gmail.com)

Palavras Chave: *Casearia sylvestris*, diterpenos clerodânicos, atividade citotóxica

Introdução

Casearia sylvestris (Salicaceae), uma planta medicinal popularmente conhecida como "guaçatonga" e distribuída geograficamente na América Latina com grande ocorrência em todo território brasileiro e em outros países latinos, é utilizada na medicina popular para tratar de diversas doenças.¹ Esta planta também é considerada uma das mais promissoras espécies no descobrimento de novos compostos para tratamento do câncer.² A fitoquímica de *C. sylvestris* descreve a presença de diterpenos clerodânicos, chamados de casearinas e casearvestrinas. Casearinas A-F têm sido descritas como compostos anti-tumorais e apresentam promissoras atividades biológicas na prevenção de danos ao DNA.³ Neste contexto o presente trabalho teve por objetivo o fracionamento biomonitorado pela atividade citotóxica obtendo-se diterpenos clerodânicos, incluindo um novo *dinor* diterpeno denominado *dinor* casearina X.

Resultados e Discussão

Após o preparo do extrato MeOH bruto proveniente das folhas secas e moídas de *Casearia sylvestris* (290 g), este foi submetido a avaliação do potencial citotóxico *in vitro* frente a seis diferentes linhagens de células tumorais humanas: A2058 (melanoma), HeLa (carcinoma cervical), MCF7 (adenocarcinoma de mama), HL-60 (leucemia), HCT (câncer de cólon) e B16F10-Nex2 (melanoma murino). Os resultados obtidos mostraram que esse extrato apresentava elevada atividade sendo submetido à partição com hexano, CH₂Cl₂ e AcOEt. Após nova avaliação, a fase em hexano mostrou ser a mais promissora (80% de inibição a 1 µg/mL) e portanto, submetida a cromatografia em coluna de SiO₂ (eluentes hexano/AcOEt/MeOH) obtendo-se 23 frações. Uma vez que o potencial foi detectado nas frações A11 (1.500 mg) A12 (638 mg) e A13 (303 mg) estas foram submetidas a novos fracionamentos cromatográficos biomonitorados pelo ensaio de atividade citotóxica. A partir da fração A11 foram obtidas as casearinas G (77,8 mg) e J (51,3 mg), além do *dinor* diterpeno inédito, chamado de casearina X (Figura 1) (2,0 mg), obtida em

fracionamento por CLAE (RP-18, ACN:H₂O 70:30, fluxo 1,0 mL/min, λ=218 nm). Das frações obtidas as casearinas B (12,4 mg) e A (43,1 mg). As estruturas foram definidas através da análise dos espectros de RMN uni e bidimensionais e de EM. Os valores de CI₅₀ para cada um dos compostos foi determinado, sendo que a *dinor* casearina X apresentou excelente atividade frente às linhagens testadas, principalmente para HL-60 (0.51 ± 0.11 µg/mL) em comparação ao controle positivo doxorrubicina (1.16 ± 0.74 µg/mL). Estes dados sugerem que essa substância pode atuar como protótipo para o desenho de novos compostos anti-tumorais.

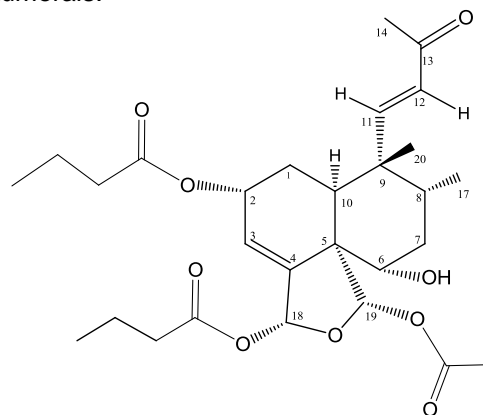


Figura 1. Estrutura da *dinor* casearina X isolada das folhas de *C. sylvestris*

Conclusões

Através do fracionamento biomonitorado da fase em hexano do extrato metanólico das folhas de *C. sylvestris* foi possível obter as casearinas A, B, G e J, além de um novo *dinor* diterpeno, *dinor* casearina X. Estas substâncias foram avaliadas frente ao potencial citotóxico e foi observada elevada atividade frente à células HL-60 para a *dinor* casearina X com valor de IC₅₀ 0.51 ± 0.11 µg/mL.

Agradecimentos

O presente trabalho foi financiado pela FAPESP e CNPq.

¹Ferreira PMP et al. Anais Acad Bras Ciências **2011**; 83, 1373.

²Souza Balunas MJ, et al. Chem Biodivers **2006**; 3, 897.

³Prieto AM, et al. Food Chem Toxicol **2013**, 53, 153.