

## AValiação DAS ATIVIDADES ANTIPROLIFERATIVA, MUTAGÊNICA E ANTIOXIDANTE *IN VITRO* DE UM ALCALOIDE APORFÍNICO E SEUS INTERMEDIÁRIOS DE SÍNTESE.

Tamires Carolina Sedano (IC)<sup>1,2</sup>, Adriana Della Torre (PG)<sup>2,3</sup>, Anderson Rogério dos Santos (PG)<sup>4</sup>, Beatriz H. L. N. S. Maia (PQ)<sup>4</sup>, Ana Lucia T. G Ruiz (PQ)<sup>2,3</sup>.

1. Curso de Ciências Farmacêuticas, USF; 2. DFT, CPQBA/UNICAMP; 3. PPG BTPB, IB/UNICAMP; 4. Depto Química, UFPR.

### Resumo

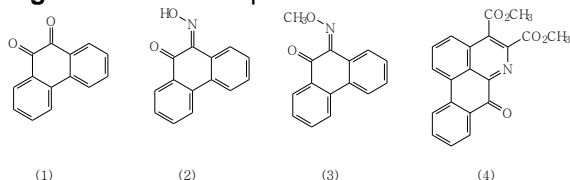
Muitas espécies do gênero *Gutteria* (família Annonaceae) apresentam alcaloides oxoaporfínicos com diferentes atividades biológicas. O trabalho teve por finalidade avaliar *in vitro* as atividades antiproliferativa, mutagênica e antioxidantes do alcaloide aporfínico, 7-oxo-7H-dibenzo-quinolina-4,5-dicarboxilato de dimetila (4), juntamente com seus três precursores sintéticos (1-3).

*Palavras-chaves:* câncer, atividade mutagênica, micronúcleo.

### Introdução

Os alcaloides aporfínicos são um subtipo de alcaloides isoquinolínicos amplamente distribuídos em plantas da família Annonaceae, entre outras<sup>1</sup> e com várias atividades farmacológicas descritas, incluindo atividade antiproliferativa<sup>2</sup>. Neste trabalho, o alcaloide aporfínico 7-oxo-7H-dibenzo-quinolina-4,5-dicarboxilato de dimetila (4) e seus três precursores sintéticos (1-3)<sup>3</sup> (Figura 1) foram avaliados quanto a suas atividades antiproliferativa, mutagênica e antioxidante *in vitro*.

Figura 1: Estrutura química de 1 – 4.



### Resultados e Discussão

A atividade antiproliferativa foi avaliada em células tumorais e não tumoral humanas expostas por 48h a 1-4 (0,25 - 250 µg/mL), evidenciando que os precursores do alcaloide (1-3) foram mais potente do que o alcaloide (4) (Tabela 1). Já a ação antiproliferativa de 1-4 (4h de exposição) sobre a linhagem CHO-K1 (células imortalizadas de ovário de hamster) apontou que a maior concentração não citostática para ser usada no teste de indução de micronúcleos (atividade mutagênica) foi a de 0,25 µg/mL. Em comparação a dois grupos controles [positivo (metil metano sulfonato – MMS, 25 µg/mL) e negativo (células em meio de cultura RPMI 1640)], os compostos 1 a 4 não induziram aumento na frequência de micronúcleos (0,82 ± 0,10 a 1,22 ± 0,22%), como foi observado para o MMS (6,46 ± 4,56%).

Tabela 1: Concentração (µg/mL) de 1-4 necessária para inibir totalmente a proliferação celular (TGI).

Linhagens	Compostos			
	1	2	3	4
U251	0,33	0,25	1,55	>250
UACC-62	0,38	<0,25	1,51	>250
MCF7	0,76	0,03	0,98	>250
NCI/ADR-786-0	<0,25	<0,25	0,73	>250
NCIH460	1,85	1,42	6,05	>250
PC-3	0,43	0,1	6,64	>250
HT-29	0,55	0,21	2,59	>250
K-562	1,16	1,78	11,63	>250
HaCaT	>250	>250	>250	>250
	1,2	6,91	4,77	>250

Foi avaliada também a atividade antioxidante empregando-se o teste de capacidade de sequestrar radicais livres DPPH. O alcaloide 4 apresentou maior capacidade de sequestrar radicais livres (CE<sub>50</sub> = 1,6 ± 0,3 µg/mL), seguido por 3 e 2, enquanto 1 mostrou-se inativo nas condições do teste.

### Conclusões

Conclui-se que 1 a 3 apresentam uma atividade antiproliferativa promissora enquanto 4 apresentou a melhor capacidade de sequestrar radicais livres. Nas condições empregadas, 1-4 não apresentaram efeito mutagênico

### Agradecimentos

FAPESP (2014/23950-7), CPQBA/UNICAMP.

<sup>1</sup> Zhang, A.; Zhang, Y.; Branfman, A. R.; Baldessarini, R. J. e Neumeyer, J. L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 171.

<sup>2</sup> Stevigny, C.; Bailly, C. e Quetin-Leclercq, J. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2005**, *5*, 173.

<sup>3</sup> Santos, A. R. Tese de Doutorado. Pós-Graduação em Química, Depto de Química, Universidade Federal do Paraná - UFPR, **2014**, 134 páginas.