

ÁCIDO URSÓLICO, UM POTENTE AGENTE ANTITUMORAL: ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE PARA A POSIÇÃO C3-OH.

Denise Diedrich¹ (PG) *, Laura C. Vieira¹ (PG), Glória N. Santos¹ (PG), Lucimara N. Comunello¹ (PG), Mery S. L. Pereira² (PG), Diogo L. Oliveira² (PQ), Francine Santos¹ (IC), Thayse Freitas¹ (IC), Grace Gosmann¹ (PQ), Simone C. B. Gnoatto¹ (PQ). *denidiedrich@gmail.com

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000, Porto Alegre, Brasil

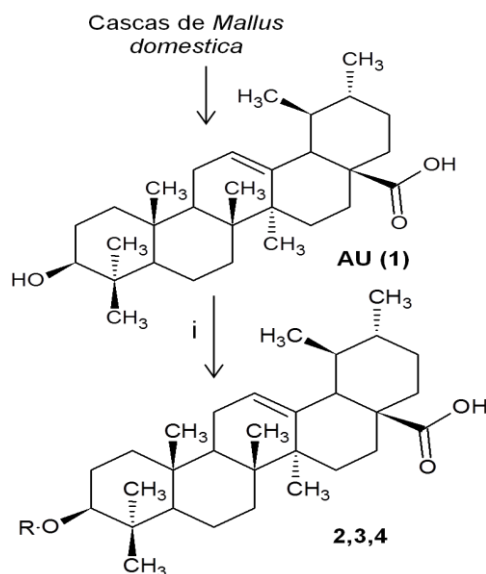
² Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000, Porto Alegre, Brasil

Palavras Chave: Ácido Ursólico, Agente Antitumoral, Glioma.

Introdução

Gliomas são tumores que abrangem cerca de 80% das neoplasias do cérebro. Estes tumores são altamente invasivos, vascularizados, de proliferação rápida e resistentes à quimioterapia. O prognóstico é desanimador, mantendo a sobrevida média dos pacientes em aproximadamente um ano [1]. O triterpeno ácido ursólico (AU), vem demonstrando potente atividade antitumoral frente a diversas linhagens celulares [2], porém sua atividade citotóxica frente a células de glioma permanece pouco estudada. Neste sentido, este trabalho buscou avaliar a importância da hidroxila em C-3 para a atividade antiglioma de derivados semissintéticos do AU, visando obter alternativas para o tratamento desta patologia.

Resultados e Discussão



Derivado	R
2	$\text{O}=\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$
3	$\text{O}=\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$
4	$\text{O}=\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CHCl}_2$

Figura 1. Obtenção do Ácido Ursólico (1) e seus derivados (2,3,4). Reagentes: (i) Anidridos, Piridina, DMAP, t.a., 24 h.

A atividade antitumoral dos compostos foi avaliada através do ensaio de MTT e SRB, frente à linhagem de glioma de rato (C6) (Figura 2).



Figura 2 Viabilidade celular frente ao AU e seus derivados.

O AU apresentou uma inibição da viabilidade celular de 98% DMSO. É possível estabelecer uma relação estrutura atividade que evidencia a importância da C3-OH para a atividade antiglioma dos derivados semissintéticos do AU. Esta observação está baseada nos resultados da figura 2 que demonstram o desfavorecimento da atividade antitumoral a partir das modificações em C3-OH, visto que apenas o derivado 4 apresentou atividade citotóxica significativa.

Conclusões

Os resultados obtidos demonstram o potencial antiglioma do AU e auxiliam a estabelecer uma relação estrutura atividade evidenciando a importância da C3-OH livre para a atividade antitumoral, possibilitando um melhor planejamento semissintético na busca de melhorar a atividade já demonstrada pelo AU.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERGS, PPGCF/UFRGS, INCT-if.

[1] Sathornsumetee, S. et al. Molecularly Targeted Therapy for Malignant Glioma. *Cancer*, 110(1), 2007. [2] Bai, K. K., et al., Synthesis and evaluation of ursolic acid derivatives as potent cytotoxic agents, *Bioorg Med Chem Lett*, v. 22 (7), p. 2488-2493, 2012.