

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIGLIOMA DO COMPOSTO N-{3-[4-(3-AMINOPROPIL)PIPERAZINIL]PROPIL}-3-O-ACETILURSOLAMIDA

Laura C. Vieira¹ (PG) *, Denise Diedrich¹ (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). *lauracv@best.com.br.

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: Triterpenos, Agente Antitumoral, Glioma.

Introdução

Gliomas são os tumores cerebrais primários mais comuns em adultos, são altamente invasivos, de rápida proliferação e tem apresentado resistência à quimioterapia disponível na atualidade^[1]. Diversas moléculas com esqueleto triterpênico apresentam atividade antitumoral^[2], neste sentido, nosso grupo de pesquisa vem trabalhando com uma série de triterpenos derivados do ácido ursólico (AU) com potencial atividade citotóxica, dentre os quais se destaca o N-{3-[4-(3-aminopropil)piperazinil]propil}-3-O-acetilursolamida (Lafis 10). Em face disso, este trabalho buscou realizar a semissíntese do Lafis 10 a partir do AU (Figura1) e avaliar sua atividade antitumoral frente a células de glioma de rato (C6).

Resultados e Discussão

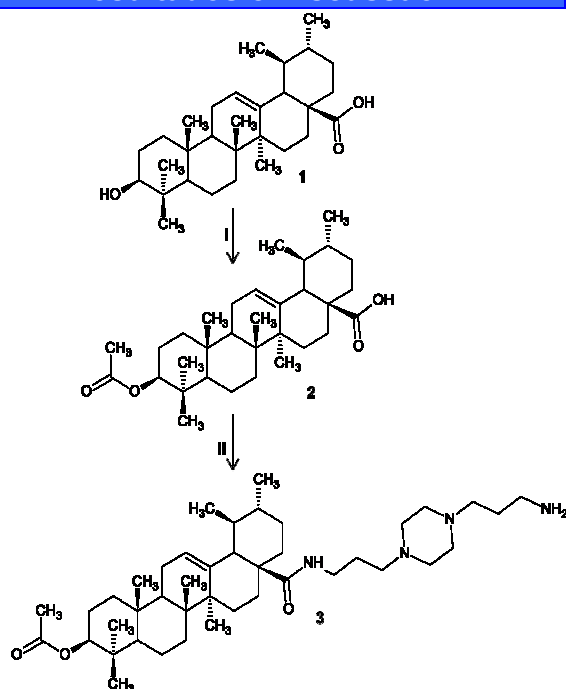


Figura 1. Obtenção dos compostos 2-3. Reagentes: (i) Piridina, anidrido acético, ta., 24h, Rdt=; (ii) Cloreto de oxalila, N-Boc-bisaminopropilpiperazina, TEA, CH₂Cl₂, 0°, 3h, ta. 24h. Rendimento= 90%; TFA, CH₂Cl₂, ta. 3h, Rendimento=10%

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

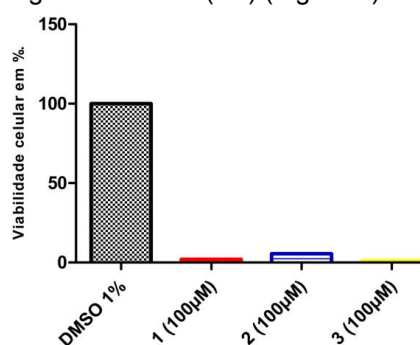


Figura 2 Viabilidade celular frente aos derivados do AU.

O composto Lafis 10 (**3**) na concentração de 100µM apresentou 98% de inibição da viabilidade celular. Os precursores e intermediários de síntese também foram testados. O AU (**1**) apresentou uma inibição da viabilidade celular de 98%, enquanto que o composto **2** demonstrou inibir 94% da células. Apenas a bisaminopropilpiperazina não apresentou atividade.

Conclusões

Os novos compostos semissintéticos obtidos parecem ser promissores candidatos a fármacos graças a potente atividade observada em testes preliminares. Mais estudos estão sendo realizados a fim de avaliar a relação estrutura atividade (REA) e o índice de seletividade para esta classe de compostos, buscando, assim, moléculas bioativas e seguras.

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.