

## Estudo comparativo da interação de novos derivados sintéticos de tiossemicarbazonas com a glutationa-s-transferase

Isaac S. Cedraz (IC)<sup>1</sup>, Wagner L.C. Almeida (PQ)<sup>1\*</sup>

Universidade Federal do Oeste da Bahia, <sup>1</sup>Centro das Ciências Biológicas e da Saúde, CEP 47810-059, Barreiras, Bahia, Brasil.

E-mail: [wagner.almeida@ufob.edu.br](mailto:wagner.almeida@ufob.edu.br)

Palavras Chave: GST, tiossemicarbazona, antitumoral.

### Abstract

*Thiosemicarbazones are bioactive molecules that have a strong antitumor action by means of their chelating properties, thereby being able to promote the inhibition of enzymes that induce resistance to the treatment of gliomas such as Glutathione S-transferase- $\pi$  (GST- $\pi$ ). This study consisted in verifying this activity by spectrophotometer, and toxicity tests in *Artemia Salina*.*

### Introdução

A busca por novas substâncias eficazes para o tratamento de gliomas tem grande relevância nos dias atuais. Neste trabalho, foram analisadas moléculas derivadas de tiossemicarbazonas, as quais provocam um grande interesse científico pela sua já comprovada ação antitumoral. Uma propriedade bastante explorada, está atrelada à inibição de enzimas específicas, como a glutationa S-transferase (GST), principalmente em sua isoforma  $\pi$ , a qual é produzida por gliomas, e é capaz de promover a conjugação do seu substrato GSH com drogas antitumorais, aumentando sua resistência ao tratamento.

### Material e Métodos

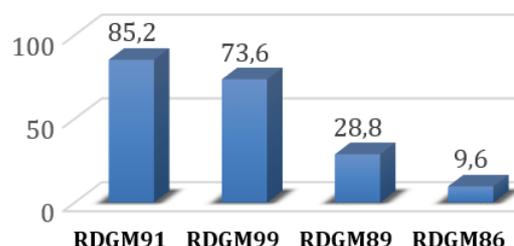
No presente trabalho, concentrações de 0,1mM.L<sup>-1</sup> de tiossemicarbazonas foram testados para identificar possível atividade inibitória da GST- $\pi$ , utilizando-se concentrações milimolares de glutationa (GSH) e de cloro 2,4-dinitrobenzeno (CDNB) como substrato, em reações catalisadas por 0,1U/mL da GST- $\pi$ , por meio espectrofotometria UV-VIS à 340nm, em quintuplicata, na presença e na ausência de cada um dos oito compostos testados e os dados de absorvância foram atribuídos a formação do conjugado entre 2,4-dinitrofenil-S-glutation (DNP-SG). A absorvância, na presença e na ausência dos derivados, foi comparada e os decréscimos promovidos pelos derivados, foram expressos em percentual de redução da formação do conjugado.

Estudos de cinética enzimática e de toxicidade foram realizados com os compostos que demonstraram possível inibição da GST superior à 70%. Em paralelo, foram realizados estudos *in silico* das mesmas moléculas para análise da interação das moléculas com os sítios ativos da GST- $\pi$ . Os ensaios de toxicidade, frente ao microcrustáceo *Artemia salina*, foram feitos em triplicata, em concentrações variando de 0,025 à 0,15mM.L<sup>-1</sup>, em solução de sal marinho à 35 g/L, à 25°C em tubos de ensaio contendo 10 náuplios. A contagem de náuplios vivos por tubo após 24h, em comparação com o controle foi analisada, numa curva de dose-resposta para determinação da DL<sub>50</sub>.

### Resultados e Discussão

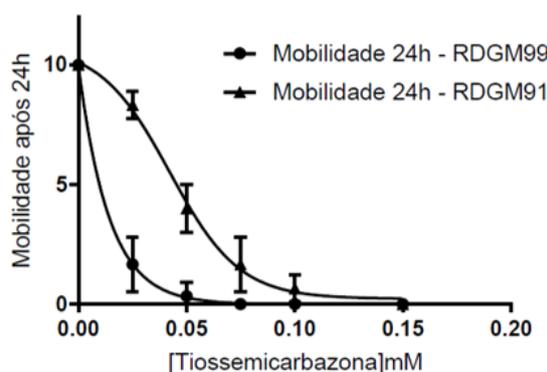
Dentre as moléculas testadas, que são inéditas e ainda são tratadas por siglas, apenas RDGM-91 e RDGM-99 apresentaram redução aparente da atividade da GST superior a 70%.

#### % Redução Atividade da GST $\pi$



RDGM-91 e RDGM-99 também apresentaram baixas energias de ligação com o sítio eletrofílico da GST nos estudos *in silico*, o que indica uma possível inibição enzimática. Na biotoxicidade, foi determinada a DL<sub>50</sub> para RDGM91 em 0,052mM.L<sup>-1</sup> e em 0,017mM.L<sup>-1</sup> para RDGM99.

#### Tiossemicarbazonas vs. *Artemia salina*



Nos ensaios de cinética enzimática, para RDGM91 (devido à sua menor toxicidade), foi demonstrada a ação inibitória concentração-dependente, com um valor de CI<sub>50</sub> de 0,041 mM, calculada através de regressão não-linear dos dados provenientes. A cinética enzimática via concentrações dos substratos foi realizada, com resultados inconclusivos

### Conclusões

Dentre as oito tiossemicarbazonas testadas, duas apresentaram potencial poder de inibição da GST- $\pi$ , e apenas a RDGM91 pela sua toxicidade, está credenciada para outros testes.

### Agradecimentos

À Prof<sup>a</sup> Stefânia Neiva Lavorato, pelo apoio e parceria.