

Atividade de pirimidinonas e derivados na inibição da enzima glutationa S-transferase- π

Murillo A. Freitas (IC)¹, Beatriz A. Martins (IC)¹, Isaac S. Cedraz (IC)¹, Wagner L.C. Almeida (PQ)^{1*}

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

E-mail: wagner.almeida@ufob.edu.br

Palavras Chave: anti-tumoral, GST, pirimidinona

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- π (GST- π). This study consisted in verifying this activity by spectrophotometer, and toxicity tests in *Artemia Salina*.*

Introdução

O câncer é um grave problema de saúde pública mundial. Um dos grandes desafios para seu tratamento é a resistência dos quimioterápicos em relação à presença da enzima glutationa S-transferase (GST). A isoforma pi (π) da GST, expressa também pelos glioblastomas, é responsável pela resistência destas aos quimioterápicos. Este estudo tem como objetivo estudar atividade inibitória da GST, de novos derivados de pirimidinonas, classe que já demonstra na literatura, moléculas de reconhecida bioatividade.

Material e Métodos

Concentrações de 0,1mM.L⁻¹ de 12 derivados de pirimidinonas, foram testados para identificar possível atividade inibitória da GST- π , em soluções milimolares de glutationa (GSH) e de cloro 2,4-dinitrobenzeno (CDNB) como substrato, catalisadas por 0,1U/mL da GST- π , por meio espectrofotometria UV-Vis, em quintuplicata, para obtenção de dados de absorvância à 340nm, indicativo de formação do conjugado entre GSH e CDNB (2,4-dinitrofenil-S-glutation ou abreviadamente DNP-SG). Deduziu-se a formação espontânea do conjugado na reação direta e não catalisada entre CDNB e GSH. A absorvância obtida em cada teste foi comparada e os decréscimos promovidos pelos derivados, foram expressos em percentuais. Ensaio de toxicidade avaliada frente ao microcrustáceo *Artemia salina* foram realizados, nos todos os compostos que promoveram redução superior à 50% de formação do conjugado.

Resultados e Discussão

Dentre os compostos testados, que são inéditos e estão aqui tratados por siglas, apenas o composto RAD-MEL 1 apresentou significativa atividade inibitória aparente da GST (Gráfico 1). Os demais compostos oscilaram entre 32,8% e 38% de inibição do conjugado. Os compostos RAD-MEL 02 e RAD 99, 107, 119, 125, não se solubilizaram, inviabilizando análise espectrofotométrica, devido a formação de precipitado.

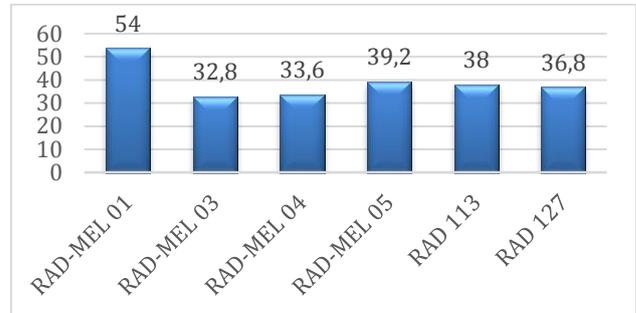


Gráfico 1. Porcentagem de inibição da formação do conjugado DNP-SG

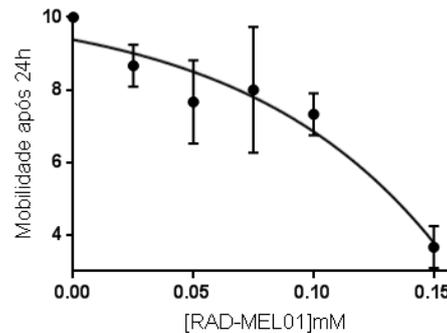


Gráfico 2. Toxicidade da RADMEL-1 vs *A. salina*

No ensaio de dose-resposta da biotoxicidade, foi determinada a DL₅₀ para RADMEL-1 de 0,123 Mm/L⁻¹ revelando toxicidade abaixo da faixa de trabalho. Nos ensaios de cinética enzimática, foi demonstrada a ação inibitória concentração-dependente, com um valor de CI₅₀ de 0,111 mM.

Conclusões

Conclui-se que a RAD-MEL 01 apresentou aparente de inibição da GST e que pode ser submetida a mais estudos que eventualmente comprovem a sua atividade anti-GST e aplicabilidade terapêutica.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPq e ao PIBIC-UFOB pelo apoio financeiro e estrutural que nos proporcionou para a realização deste trabalho