

# POTENCIAL ANTILEUCÊMICO DE TRITERPENOS CICLOARTANOS ISOLADOS DE *Guarea macrophylla* ssp. *tuberculata* (MELIACEAE)

**Geanne A. Alves Conserva**<sup>1,\*</sup> (PG), **Natalia Girola**<sup>2</sup> (PG), **Carlos R. Figueiredo**<sup>2</sup> (PG), **Alisson L. Matsuo**<sup>2</sup> (PQ), **Euder Glendes A. Martins**<sup>3</sup> (PQ), **Patricia Sartorelli** (PQ), **João Henrique G. Lago**<sup>1</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, SP. <sup>2</sup>Departamento de Micro, Imuno e Parasitologia, Universidade Federal de São Paulo, SP; <sup>3</sup>Departamento de Botânica, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP. \*E-mail: [geanneconserva@gmail.com](mailto:geanneconserva@gmail.com)

Palavras Chave: *Meliaceae*, *Guarea macrophylla*, cicloartanos, potencial antileucêmico.

## Abstract

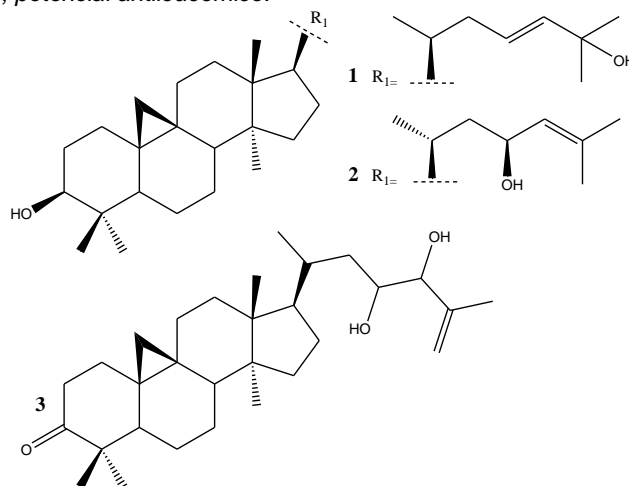
POTENTIAL ANTILEUKEMIC OF CYCLOARTANES TRITERPENES ISOLATED FROM *Guarea macrophylla* ssp. *tuberculata* (MELIACEAE). This work describes the isolation, identification and evaluation of cytotoxic potential of three cycloartane triterpenes from leaves of *Guarea macrophylla*. Inhibition of HL-60 cell proliferation was determined using the colorimetric MTT assay and cisplatin as control positive, indicating that compound **2** was the most active, with  $CI_{50}$  of  $4.5 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ .

## Introdução

As leucemias constituem um grupo especial de doenças hematopoiéticas graves e fatais, e está entre os 10 tipos de câncer de maior mortalidade no mundo.<sup>1</sup> A necessidade em se descobrir novas substâncias com atividades antitumorais é crescente, uma vez que as estimativas (INCA-2016) relatam a incidência do câncer com um aumento de 20% na última década.<sup>1</sup> Neste aspecto, espécies do gênero *Guarea* (Meliaceae) vem se destacando, devido a produção de uma variedade de compostos com expressiva atividade antitumoral, especialmente terpenoides.<sup>2</sup> Nesse trabalho, descreve-se o potencial citotóxico de três triterpenos cicloartanos isolados a partir do fracionamento biomonitorado do extrato EtOH das folhas de *Guarea macrophylla*.

## Resultados e Discussão

O extrato EtOH foi submetido a partição líquido-líquido com n-hexano,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e AcOEt. As fases obtidas foram submetidas à avaliação da citotoxicidade frente à linhagem celular HL-60 (leucemia humana), sendo a fase hexânica a mais ativa (viabilidade celular de 2% a 100  $\mu\text{g/mL}$ ). Após sucessivos fracionamentos cromatográficos ( $\text{SiO}_2$ , Sephadex LH-20 e Florisil), todos biomonitorados, foi possível o isolamento dos compostos bioativos cicloart-23E-eno-3 $\beta$ ,25-diol (**1**), cicloart-24-eno-3 $\beta$ ,23 $\beta$ -diol (**2**) e 23,24-diidroxi-cicloart-25-en-3-ona (**3**). Os compostos **1** – **3** foram identificados através das análises dos espectros de RMN e de massas, seguido da comparação com os dados descritos na literatura<sup>2</sup>. Os valores de  $CI_{50}$  dos compostos **1** – **3** frente a células de leucemia humana (HL-60) foram determinados usando o ensaio colorimétrico MTT<sup>3</sup>, como mostrado na **Tabela 1**.



**Figura 1.** Estruturas dos triterpenos cicloartanos **1** - **3** isolados da fase hexânica do extrato EtOH das folhas de *G. macrophylla*.

**Tabela 1.** Efeito citotóxico ( $CI_{50}$ ) dos compostos isolados da fase hexânica do extrato EtOH das folhas de *G. macrophylla* e do controle positivo (cisplatina) frente a linhagem HL-60 (leucemia).

Linhagem	$CI_{50}$ / $\mu\text{g/mL}$			
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	cisplatina
HL-60	$8,0 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,3$	$11,1 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,3$

Observa-se que **2** é o composto mais ativo, com valor de  $CI_{50}$  similar ao controle cisplatina, ao passo que **3**, que apresenta um grupo carbonílico em C-3, é o menos ativo. Tal resultado permite sugerir, até o momento, que a presença do grupo hidroxílico em C-3 seja um parâmetro importante para a atividade antileucêmica desses compostos.

## Conclusões

O estudo fitoquímico biomonitorado da fase hexânica do extrato EtOH das folhas de *G. macrophylla* conduziu a isolamento de três triterpenos do tipo cicloartano **1** - **3** com potencial citotóxico significativo frente a linhagem celular HL-60 (leucemia humana). Tais resultados permitem sugerir que esses compostos possam ser utilizados como possíveis protótipos no desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos frente a essa neoplasia.

## Agradecimentos

FAPESP e CNPq

<sup>1</sup>INCA (Brasil). Ministério da Saúde. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. **2016**. <sup>2</sup>LAGO, J.H.G e ROQUE, N.F. *Phytochemistry* **2002**, 60,329. <sup>3</sup>GRECCO, S.S et.al. *Pharm Biol.*, **2015**, 53,133.