

05. **Tese:** "Mecanismo de Ação e Atividade Antitumoral de Flavonóides, Diterpenos e Derivados Mesoioônicos em Tumores Experimentais".

**Autor (a):** Noema Faiga Grynberg

**Orientador (a):** Prof. Raimundo Braz-Filho e Profa. Áurea Echevarria

**Data da Defesa:** 19/10/99

**Resumo:** Foi avaliada a atividade antitumoral in vivo em camundongos portadores de tumores ascíticos Sarcoma 180 e carcinoma de Ehrlich, de quatro derivados mesoioônicos [cloretos de 4-fenil-5-(4-X-cinamãil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina, onde X = H, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> e OH], duas biflavonas, amentoflavona e 7"-O-metilagatisflavona, o flavonol quercetina e dois diterpenos, trans-crotonina (CTN) e trans-desidrocrotonina (DCTN). Analisou-se a citotoxicidade in vitro dessas drogas em células de Ehrlich, sua ação sobre a DNA topoisomerase I e a dosagem de fator necrose de tumor (TNF-a). Foi realizado, também o perfil eletroforético em gel de agarose do DNA obtido de células de Ehrlich tratadas com drogas. Os derivados mesoioônicos OH e NO<sub>2</sub> substituídos, em tratamento ip nas doses de 10 e 30 mg/kg respectivamente apresentaram atividade antitumoral significativa contra carcinoma de Ehrlich S180. Os produtos naturais 7"-O-metilagatisflavona e DCTN apresentaram atividade antitumoral significativa in vivo, contra o carcinoma de Ehrlich e S180 nas doses de 140 e 80-120mg/kg, respectivamente. O antimetabólito, 5-fluorouracil, utilizado como controle positivo, apresentou atividade antitumoral significativa contra os tumores S180 e Ehrlich na dose de 38 mg/kg e 84 mg/kg respectivamente. O estudo da citotoxicidade de células de carcinoma de Ehrlich por 48 horas mostrou que os produtos naturais, a amentoflavona (23,9 mM), 7"-Ometilagatisflavona (10 mM), quercetina (44 mM), DCTN e CTN (44 mM) inibiram a proliferação celular. A biflavona 7"-O-metilagatisflavona, o flavonol quercetina e os derivados mesoioônicos inibiram a síntese de DNA e de proteínas em cultura de células de S180. As células de Ehrlich tratadas por 24 e 48 horas com amentoflavona, 7"-O-metilagatisflavona e quercetina apresentaram o DNA fragmentado sendo este fato inibido na presença de Zn<sup>2+</sup>. A amplificação por reação de PCR para um fragmento do DNA de células de Ehrlich tratadas com os flavonóides, foi obtida utilizando-se oligonucleotídeos iniciadores correspondendo as regiões dos exons 5 e 8 do gene p53. Camundongos tratados com o mesoioônico NO<sub>2</sub>-substituído e DCTN nas doses de 25 e 80 mg/kg respectivamente, apresentaram aumento significativo de TNF-a, sugerindo resposta imunológica dos animais tratados. A inibição da topoisomerase I, por estabilização do complexo de quebra foi apresentada pelos derivados mesoioônicos. Os derivados mesoioônicos e a amentoflavona apresentaram características de interação ao DNA por medidas espectrofotométricas. A atividade antitumoral significativa obtida in vivo e os demais efeitos estudados para os derivados sintéticos e os produtos naturais, sugerem que essas substâncias podem ser úteis na quimioterapia do câncer.