

ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE FENILPROPANOIDES DERIVADOS DE EUGENOL.

Angélica Bravo, Héctor Carrasco Altamirano, Rolando Martínez, Joan Villena García.

Consultas: Héctor Carrasco, Universidad Autónoma de Chile. Carlos Antúnez 1920, Santiago, Chile. Código Postal: 7500566. Mail: hector.carrasco@uautonoma.cl

1. Introducción:

El eugenol es el componente principal del aceite esencial aislado del clavo de olor (*Eugenia caryophyllata*), que ha sido usado ampliamente como medicamento herbal. Es una molécula extremadamente versátil que se ha incorporado como ingrediente funcional en numerosos productos. Su amplio rango de actividades farmacológicas ha sido estudiado a fondo e incluyen actividad antimicrobiana, antioxidante y anti cancerígena entre otras¹. Uno de sus derivados, el eugenol nitrado (4-alil-2-metoxi-6-nitrofenol), posee actividad antineoplásica probada en líneas celulares establecidas^{2,3}. La naturaleza de su enlace polar NO₂ (nitro), dificulta la entrada de la molécula a la célula a través de su bicapa lipídica. Este compuesto presenta un IC₅₀ de 34,98 µM sobre líneas celulares DU-145 (células de cáncer de próstata insensibles a andrógeno) y de 33,97 µM sobre células KB (células de carcinoma oral escamoso)⁽²⁾. La reducción del grupo nitro podría influir en la actividad biológica exhibida por estos derivados, probablemente debido a un aumento en la lipofilia lo que facilitaría su paso a través de membranas celulares.

En este trabajo se evaluará la actividad biológica de derivados fenilpropanoides sintetizados a partir del eugenol en líneas células de cáncer de próstata PC-3, carcinoma de mama MCF-7 y carcinoma colorrectal HT-29 en concentraciones µM, por ser los tipos de cáncer que más afecta a la población chilena⁴. Se utilizará la línea celular epitelial normal de colon CoN como control.

2. Resultados:

2.1 Esquema de síntesis:

El Eugenol fue obtenido de acuerdo al procedimiento estándar, en tanto que sus derivados fueron obtenidos por reacciones básicas de acetilación y nitración respectivamente. La reducción del grupo nitro se llevó a cabo utilizando Zinc activado en ácido clorhídrico en metanol como solvente (Esquema 1).

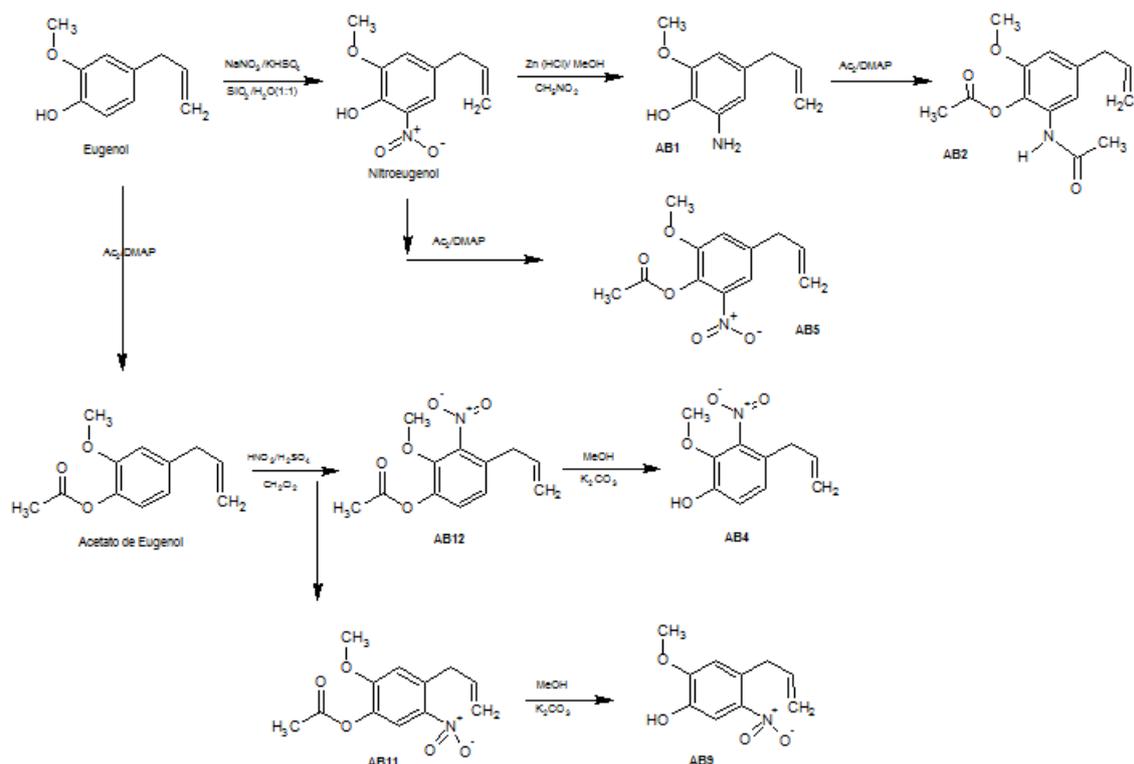
2.2 IC50:

A partir de los resultados de viabilidad celular, se eligieron aquellos compuestos que presentaron mayor porcentaje de muerte de células cancerígenas. Se eligieron los compuestos AB1 y AB4 para medir la concentración inhibitoria a la cual el 50% de las células muere. Se utilizó el programa SigmaPlot versión 12.0 para los cálculos:

	PC-3	HT-29	MCF-7	CoN
IC50 AB1 (µM)	48,28	51,9	-	-
IC50 AB4 (µM)	-	94,82	-	56,23
IC50 C+ (µM)	38,47	68,53	88,66	

Tabla 1. IC50 en concentraciones micromolares para AB1, AB4 y el control positivo (C+; nitro Eugenol).

Como se indica en la tabla 1, AB1 presenta actividad selectiva en comparación con AB4 debido a que mata células de cáncer de próstata PC-3 y de colon HT-29, no así las células de epitelio normal de color CoN. Sobre cáncer de mama MCF-7 tampoco presenta una actividad importante. AB4 presenta actividad sobre células de cáncer de colon HT-29 pero necesita una mayor concentración para llevar a cabo su función y en comparación con AB1, AB4 no parece ser selectivo debido a que si mata células normales CoN. Con respecto al control, en este tipo de modelo celular presenta un promedio de 65,22 μ M.



Esquema 1. Derivados fenilpropanoides de eugenol.

3. Conclusiones:

Se sintetizaron 7 moléculas a partir del eugenol presentando 2 de ellas (AB1 y AB4) interesante actividad sobre líneas celulares establecidas de cánceres de próstata PC-3 y de colon HT-29 en concentraciones μ M; siendo AB1 selectivo frente a células cancerígenas (ver tabla 1). El nitro Eugenol (control positivo) presenta mayor actividad sobre células de cáncer de próstata como se aprecia en la tabla 1 (PC-3) y en los antecedentes (DU-145). La presencia de grupos nitro e hidroxilo pueden estar positivamente correlacionados con la potencia de la actividad. El compuesto AB1 presenta un grupo amino unido al fenol lo que puede significar que la reducción del grupo nitro podría influir en la actividad biológica exhibida por estos derivados, probablemente debido a un aumento en la lipofilia lo que facilitaría su paso a través de membranas celulares. Esta hipótesis abre el siguiente tema de investigación en el que ya estamos trabajando, que es que el grupo amino sería el responsable de la actividad biológica.

4. Futuro de la investigación:

Al demostrar que al menos 2 de estos compuestos presenta actividad anticancerígena se podría seguir investigando para llegar a crear un nuevo medicamento natural quimioterapéutico con el cual disminuir tanto la resistencia a las drogas ya existentes como la proliferación de células cancerígenas y también probarlo sobre otras líneas de cáncer.

5. Referencias:

1. Guy P. K., Vermaak I., Viljoen A. (2012). Eugenol – From the Remote Maluku Islands to the International Market Place: A Review of a Remarkable and Versatile Molecule. *Molecules*, 17: 6953-6981.
2. Carrasco,H.; Espinoza,L.; Cardile,V.; Gallardo,C.; Cardona,W.; Lombardo,L.; Catalan,K.; Russo,A. (2008). Eugenol and its synthetic analogues inhibit cell growth of human cáncer cells. *J. Braz. Chem. Soc.* 19, 543-548.
3. Hidalgo,M.E.; de la Rosa,C.; Carrasco,H.; Cardona,W.; Gallardo,C.; Espinoza,L. (2009). Antioxidant capacity of eugenol derivatives. *Quim. Nova.* 32, 1467-1470.
4. Roco A., Quiñones L., Acevedo C., Zagmutt O. (2013) Cancer status in Chile 2000-2010. *Cuad. Méd. Soc. Chile.* 53(2): 83-94.

6. Agradecimientos:

El equipo agradece al fondo nacional de desarrollo científico y tecnológico (FONDECYT) por financiar el proyecto N° 1130742.