

## RMN no Planejamento e Estudos de Interação de Intercaladores com DNA para Diminuição da Dose de Radioterapia de Câncer.

Clara Simões (PG), Sirlene Oliveira Francisco de Azeredo (PG) e José Daniel Figueroa-Villar (PQ)\*  
\*jdfv2009@gmail.com.

Grupo de Química Medicinal, Departamento de Química, Instituto Militar de Engenharia,  
Praça General Tibúrcio 80, Rio de Janeiro, RJ.

Palavras Chave: Câncer, intercaladores, radioterapia, RMN, modelagem molecular, STD, DOSY.

### Introdução

A radioterapia é uma das melhores metodologias para tratamento de câncer, mas algumas vezes causa processos de fibrose em diversos tecidos, especialmente no cérebro. A fibrose normalmente pode ser diminuída ao longo do tempo, mas é importante evitar esse tipo de problema, o que pode ser realizado diminuindo a dose de radioterapia para tratamento eficiente de câncer. Atualmente existem algumas moléculas que conseguem diminuir doses de radioterapia, mas atuam formando ligações covalentes com os ácidos nucleicos, o que leva a um importante aumento da sua toxicidade. Es função dessas condições planejamos, por modelagem molecular, compostos potenciais para intercalação em DNA sem formação de ligações covalentes e com propriedades radiosensibilizador, possuindo capacidade para alterar a estrutura tridimensional do ácido nucleico e permitido a ruptura das suas ligações com menores doses de radioterapia.

### Resultados e Discussão

O principal composto planejado foi a guanil hidrazona da fenantrenoquinona, com grupos poliaromáticos planos com capacidade para intercalação no DNA, além de possuir um grupo catiônico para interação eletrostática com grupos fosfato. Uma vez sintetizado, esse composto teve assinalamento inquestionável dos sinais de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  por gHSQC, gHMBC, NOESY e TOCSY, dados que foram utilizados para o estudo da sua interação com o oligonucleotídeo Drew-Dickerson (DDD,  $[\text{CGCGAATTCGCG}]_2$ ) por ressonância magnética nuclear. As metodologias utilizadas foram variações dos deslocamentos químicos de hidrogênio, tempos de relaxação spin-spin ( $T_2$ ) e spin-rede ( $T_1$ ), coeficientes de difusão (DOSY) e *saturation transfer difference* (STD). Os resultados de RMN e modelagem molecular confirmaram que este composto é um forte intercalador em DNA, especialmente entre os pares de bases AT-AT, sendo de capacidade média nos pares de base AT-CG e de menor capacidade em CG-CG, como mostra a Figura 1.

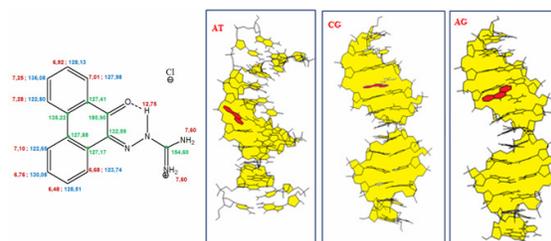


Figura 1. Estrutura e forma de interação do intercalador com oligonucleotídeo Drew-Dickerson obtidas por modelagem molecular e RMN

Os resultados de estudos de interação do intercalador com DDD por STD indicam que todos os hidrogênios participam fortemente, como mostrado na Figura 2.

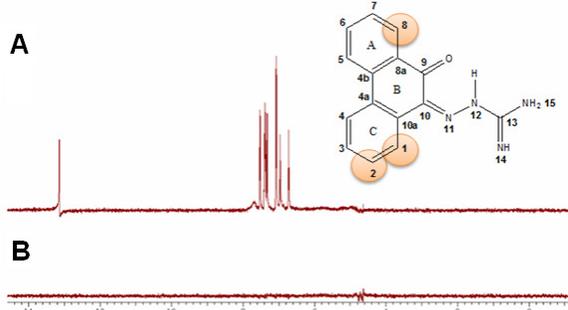


Figura 2. STD de interação de fenantrenoquinona guanil hidrazona com DDD

Esse resultado, que é confirmado pelos outros experimentos de RMN ( $\text{DOSY}$ ,  $T_1$  e  $T_2$ ) ainda indica que os hidrogênios 1, 2 e 8 são os que mais interagem com DDD.

### Conclusões

Este composto levou a redução de mais de 50% da radioterapia para destruição de DNA, que é o processo importante para tratamento de câncer sem causar fibrose. Outros novos compostos planejados estão em preparação e para avaliação.

### Agradecimentos

CAPES, CNPQ, INBEB.