

ATIVIDADE CITOTÓXICA DE DERIVADOS FORMADOS POR 1,4-NAFTOQUINONAS E ESPERMIDINA

Andressa Esteves-Souza (PQ)^a, Andrea S. Cunha (PG)^a, Angelo C. Pinto (PQ)^a, Maria D. Vargas (PQ)^b, Cerli R. Gattass(PQ)^c
 e-mail: aesteves@biof.ufrj.br

^aInstituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21945-970, Rio de Janeiro, RJ; ^bInstituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Campus do Valonguinho, 24020-150, Niterói, RJ; ^cInstituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, CCS, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21949-900, Rio de Janeiro, RJ

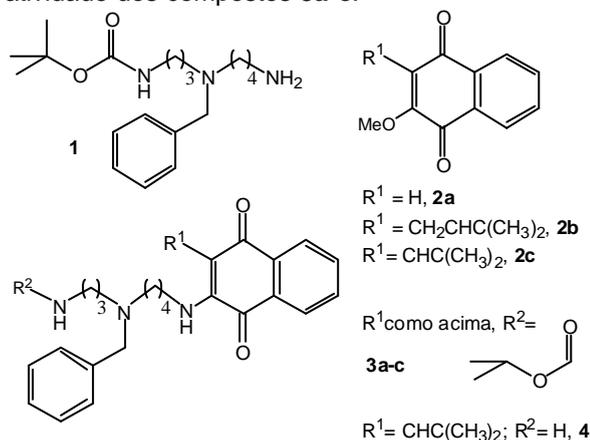
Palavras Chave: espermidina, 1,4-naftoquinona, atividade citotóxica

Introdução

As quinonas encontram-se entre as classes de compostos com potencial atividade anticâncer.¹ Assim, diante do interesse da clínica na busca de novos quimioterápicos mais ativos e seletivos para o tratamento dessa doença e dando prosseguimento ao estudo da atividade tumoricida de derivados 1,4-naftoquinônicos descrevemos o potencial citotóxico de produtos do acoplamento entre a espermidina e as 1,4-naftoquinonas lapachol, *nor*-lapachol e lausona.

Resultados e Discussão

Síntese: Os derivados **3a-c** foram obtidos como descrito² pela reação entre a espermidina protegida **1** e as metoxinaftoquinonas **2a-c**, em MeOH, sob refluxo, por 24h. O derivado desprotegido **4** foi obtido da reação de **3c** com CF₃COOH/CH₂Cl₂, na intenção de se comparar o efeito do grupo de proteção sobre a atividade dos compostos **3a-c**.



Atividade Citotóxica: O potencial tumoricida dos derivados **3a-c** e **4** foi medido utilizando-se o método colorimétrico de Mossman.³ O ensaio foi realizado com as células tumorais HL-60 (leucemia promielocítica aguda humana, GLC-4 (carcinoma de pulmão de pequenas células), carcinoma de Ehrlich (carcinoma de mama de camundongo) e MV-3 (melanoma humano). As células foram plaqueadas (10^4 cels/poço) e 24h depois tratadas com diferentes concentrações dos derivados **3a-c** e **4**. Após 48h de incubação em estufa a 37° e 5% CO₂, adicionou-se o

MTT (5mg/mL), e as placas foram incubadas por mais 3h. As absorbâncias foram lidas em leitor de ELISA a 570nm, e os valores de IC₅₀ calculados.

Os resultados obtidos mostraram que em todas as células a espermidina e as 1,4-naftoquinonas sozinhas não apresentaram atividade citotóxica significativa até a dose de 50μM. No caso das células HL-60 e GLC-4 não houve alteração significativa do efeito citotóxico entre as diferentes naftoquinonas e o derivado com a espermidina desprotegida. Para estas 2 células o derivado **3c** (R = *nor*-lapachol) foi o mais ativo, mostrando que o tamanho (ou/e a deslocalização eletrônica) da cadeia lateral R tem influência na atividade. Para o carcinoma de Ehrlich houve significante diferença de atividade em função do grupo R¹. No melanoma MV-3 somente o derivado contendo a poliamina desprotegida, **4**, apresentou atividade citotóxica, mostrando a importância do grupo NH₂ livre na cadeia lateral (**Tabela**).

Tabela. Valores de IC₅₀ dos derivados **3a-c** e **4**.

NA – Não Ativo; NT – Não Testado

	IC ₅₀ ± dp			
	HL-60	GLC-4	MV-3	ERLICH
3a	16,5 ±0,3	19,7 ±1,3	NA	NA
3b	14,0 ±0,6	17,8 ±0,7	NA	20,6 ±2,0
3c	12,5 ±1,6	14,1 ±1,2	NA	47,5 ±3,6
4	16,4 ±0,3	NT	17,6 ±1,3	NT

Conclusões

Nossos resultados indicam o alto potencial tumoricida dos derivados avaliados e a importância do tamanho da cadeia lateral da quinona e da proteção da espermidina, nesta atividade. Este resultado confirma a atividade inibitória da topoisomerase II-α destes compostos, descrita recentemente por nosso grupo.¹

Agradecimentos

PRONEX-CNPq-FAPERJ

¹Cunha, S.A. *et al.* *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 439.

²Papadopoulo, M.V. *et al.* *Bioorg. Med. Chem Lett.*, **2004**, *14*, 1519. ³Mossman, T. *J. Immunol. Meth.*, **1983**, *65*, 55.