

Inibição da DNA-topoisomerase I por 4-aryl-3,4-di-hidrocomarinas

Cláudio Eduardo Rodrigues-Santos^{1*} (PG), Andressa Esteves-Souza² (PQ), Aurea Echevarria¹ (PQ)

Departamento de Química - ICE, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – Seropédica¹
 Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21945-970, Rio de Janeiro, RJ²

e-mail: claudioers@yahoo.com.br

Palavras Chave: Di-hidrocomarinas, neoflavononas, DNA-topoisomerase I

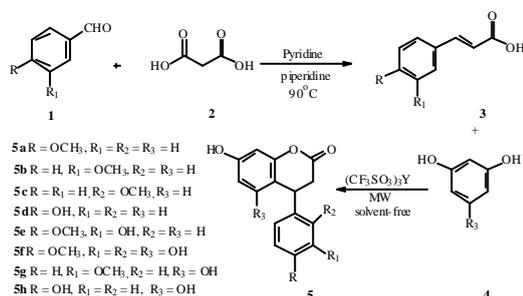
Introdução

As 4-aryl-3,4-di-hidrocomarinas (neoflavononas) são compostos de ocorrência natural, que possuem partes similares com flavóides e isoflavóides. Apesar das sínteses das di-hidrocomarinas serem conhecidas há bastante tempo, muitas demandas longos tempos de reação, chegando até a 40 horas. No entanto, recentemente nosso grupo sintetizou uma série de di-hidrocomarinas em tempos notáveis, de 7-20 minutos sob irradiação de microondas^{1,2}.

Quanto às propriedades biológicas destes compostos, pouco tem sido investigado. Entretanto, atividades como a inibição da aldose redutase, anti-herpética e moderada atividade estrogênica têm sido relatadas recentemente². Neste trabalho apresentamos a ação das 4-aryl-3,4-di-hidrocomarinas sobre a DNA-topoisomerase I (TOPO I), um alvo promissor no combate ao câncer.

Resultado e Discussão

Inicialmente, foram sintetizados os ácidos cinâmicos (3a-h), com excelentes rendimentos (89–93%), a partir da reação entre o ácido malônico e dos respectivos aldeídos, em presença de piridina e piperidina. Em seguida, 3a-h foram condensados com 4 sob irradiação de microondas (7-15min), levando a rendimentos de 68-75%².



Os ensaios frente a DNA-topoisomerase I foram realizados de acordo com a literatura³. A atividade dos compostos 5a-h sob a enzima TOPO I foi observada através de ensaios de relaxação de DNA super-helicoidal. A mistura reacional continha tampão de reação (Tris-HCl 50mM, pH 8,0), DNA pBR322 (0,25µg), 1U da TOPO I e a amostra a ser testada em DMSO (1%). A mistura reacional foi incubada a 37° por 30min, quando foi adicionado o

tampão de eletroforese (SDS), sendo aplicada em gel de agarose (1%) e, após a corrida (40V) o gel foi corado com brometo de etídio (5µg/mL) e fotografado. A campotecina foi utilizada como controle positivo. Foram observadas alterações eletroforéticas no DNA através da ação conjunta da topoisomerase e os derivados. Em ensaios iniciais a 200µM os derivados 5a, 5c-5e e 5g, atuaram sobre a enzima, inibindo sua ação. Posteriormente, com a diminuição da dose para 20µM pôde se observar que os derivados 5c e 5d, apresentaram atividade inibitória, porém para os compostos 5a e 5e, esta atividade foi bruscamente diminuída (Figura).

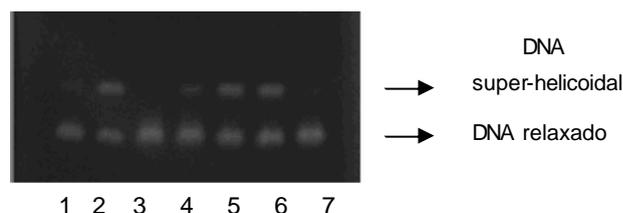


Figura. Ensaio de inibição de 5a e 5c - 5d frente a topo I. Linha 1: campotecina 20µM + DNA + topo I; linha 2: DNA; linha 3: DNA + topo I; linha 4: 5a (20µM)+ DNA + topo I; linha 5: 5c (20µM)+ DNA + topo I; linha 6: 5d (20µM)+ DNA + topo I; linha 7: 5e (20µM)+ DNA + topo I.

Os resultados sugeriram que a presença do grupo OCH₃ em R (5a e 5e) poderia levar à diminuição do efeito inibitório da enzima.

Conclusão

Os resultados obtidos permitem sugerir que os compostos 5c e 5d atuam sobre a DNA-topoisomerase I em baixas doses, podendo ser este um dos mecanismos de ação das di-hidrocomarinas sobre células tumorais.

Agradecimentos

CNPQ/CAPES

Referências

- Li, K. *et al.* *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2881-2883.
- Rodrigues-Santos, C. E. & Echevarria A.; *Tetrahedron Lett.* 2007, submetido.; ³Esteves-Souza, A. *et al.*; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 492-495.