

Estudo da Correlação da Atividade Citotóxica em Células Neoplásicas de Análogos da α e β -Lapachona com Valores de Potencial de Redução e clogP .

Sabrina B. Ferreira¹ (PQ), Fernando de C. da Silva² (PQ), Vanessa R. Ildefonso³ (IC), Evelyne Alves dos Santos⁴ (IC), Ana Jérnia Araújo⁴ (PG), Cláudia Pessoa⁴ (PQ), Manoel O. Moraes⁴, (PQ), Leticia V. Costa-Lotufo⁴ (PQ), Raquel Carvalho Montenegro⁴ (PQ), Mauricio Lanznaster³ (PQ), Carlos R. Kaiser² (PQ), Vitor F. Ferreira^{1*} (PQ).

ceqvito@vm.uff.br

1 - Universidade Federal Fluminense, Inst. de Química, Dept. de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, 24020-150, Niterói, RJ; 2 - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Inst. de Química, Dept. de Química Orgânica, 21949-900, Rio de Janeiro, RJ; 3 - Universidade Federal Fluminense, Inst. de Química, Dept. de Química Inorgânica, Campus do Valonguinho, 24020-150, Niterói, RJ; 4 - Universidade Federal do Ceará, Dept. de Fisiologia e Farmacologia, Campus do Porangabussu, 60.430-270, Fortaleza, Ceará

Palavras Chave: β -lapachona, eletroquímica, câncer

Introdução

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo após as doenças cardiovasculares. O potencial anticancerígeno das quinonas já é conhecido a mais de três décadas, depois de estudos realizados pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI), nos quais diversas quinonas sintéticas e naturais foram analisadas e mostraram a atividade anticâncer¹. As propriedades eletroquímicas de quinonas são obviamente muito importantes para sua ativação biorredutiva tanto para semiquinona ou hidroquinona². Há diversos exemplos de correlações entre potenciais eletroquímicos e atividades biológicas nesta classe de compostos³. Dentro deste contexto nosso principal interesse neste trabalho é obter uma correlação entre parâmetros físico-químicos (potencial de redução e clogP) e atividade citotóxica de novos análogos da α e β -lapachona.

Resultados e Discussão

Os novos análogos da α e β -lapachona (**Figura 1**) foram submetidos aos ensaios de citotoxicidade frente às células neoplásicas humanas HL-60 (leucemia) SF-295 (sistema nervoso central), HCT-8 (côlon) e MDAMB-435 (melanoma). Somente as β -lapachonas apresentaram citotoxicidade significativa.

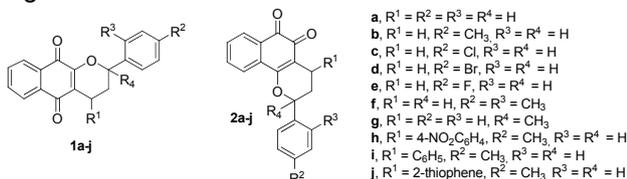


Figura 1: Análogos da α e β -lapachona.

Os parâmetros teóricos de lipofilicidade (clogP) foram calculados utilizando o programa Osiris Property Explorer (**Tabela 1**, <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>). A partir dos estudos eletroquímicos foram obtidos os potenciais de meia-onda para o primeiro processo de redução, $E_{1/2}(1)$, que nos fornece uma medida quantitativa da

facilidade de redução por parte de um agente redutor (doador de elétrons). Foi observado que todos os análogos **8a-j** da α -lapachona demonstraram atividade citotóxica de leve ($> 11,75 \mu\text{M}$) a moderada ($17,22$ a $11,75 \mu\text{M}$). Ao contrário disto, foram observados efeitos citotóxicos altos para os análogos da β -lapachona (**Tabela 1**).

Tabela 1: Atividade citotóxica expressa em IC_{50} (μM), valores de clogP e valores de $E_{1/2}(1)$ das naftoquinonas.

Subst.	HL-60	MDAMB-435	HCT-8	SF-295	clogP	$E_{1/2}(1)$
1a	> 17,22	14,50	> 17,22	> 17,22	3,42	-1,18
1b	16,43	16,43	16,43	16,43	3,74	-1,18
1c	> 15,40	> 15,40	> 15,40	> 15,40	4,03	-1,17
1d	> 13,54	> 13,54	> 13,54	nd	4,12	-1,17
1e	> 16,22	> 16,22	> 16,22	> 16,22	3,48	-1,18
1f	> 17,22	> 17,22	> 17,22	nd	4,05	-1,18
1g	> 16,44	> 16,44	> 16,44	nd	3,98	-1,18
1h	> 11,75	> 11,75	> 11,75	nd	5,11	nd
1i	> 13,15	> 13,15	> 13,15	nd	5,24	nd
1j	> 12,95	> 12,95	> 12,95	nd	5,08	nd
2a	0,96	0,52	4,27	2,24	3,36	-1,05
2b	1,28	2,99	5,98	7,13	3,68	-1,10
2c	0,68	1,29	3,36	3,32	3,98	-1,09
2d	1,89	3,19	4,49	4,06	4,06	-1,07
2e	2,27	2,80	6,84	4,86	3,42	-1,09
2f	0,37	1,13	3,61	2,54	4,00	-1,10
2g	3,18	1,05	3,68	2,46	3,92	-1,07
2h	0,75	1,15	1,39	1,55	4,95	-1,05
2i	nd	nd	nd	nd	5,18	nd
2j	nd	nd	nd	nd	5,03	nd

Conclusões

As β -lapachonas apresentam maior atividade citotóxica e menor lipofilicidade. As naftoquinonas de forma geral possuem comportamento voltamétrico semelhante, sendo as β -lapachonas mais facilmente reduzidas. Com isso podemos concluir que a menor lipofilicidade e o menor potencial de redução são parâmetros importantes a para a atividade citotóxica em células neoplásicas.

Agradecimentos

CAPES, CNPQ, FAPERJ-PRONEX (E-26/171.512.2006)

1- Pardee, A. B.; Li, Y. Z.; Li, C. J.; *Curr. Cancer Drug Targets*, **2002**, 2, 227-242.

- 2 - Hillard, E. A.; de Abreu, F. C.; Ferreira, D. C. M.; Jaouen, G.; Goulart, M. O. F.; Amatore, C.; *Chem. Commun.* **2008**, 23, 2612-2628
- 3 - Pan, A. -S.; Gonzalez, H.; *Mol. Pharmacol.* **1990**, 37, 966-970.