

Atividade antineoplásica de compostos derivados do tamoxifeno e estudos de sua interação com DNA

Alane Cabral de Oliveira (PG)^{1,2}, Antonio Albuquerque de Souza (PG)², Fabiane Caxico de Abreu (PQ)^{1,2}, Elizabeth Hillard (PQ)³, Gerard Jaouen (PQ)³, Felipe Augusto Rocha Rodrigues (PG)⁴, Raquel Montenegro (PQ)⁴, Claudia Pessoa (PQ)^{1,4}, Manoel Odorico de Moraes (PQ)⁴, Letícia Costa-Lotufo (PQ)^{1,4}, Marília O. F. Goulart (PQ)^{1,2}

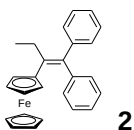
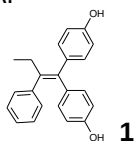
¹RENORBIO, ²Instituto de Química e Biotecnologia/ IQB, Universidade Federal de Alagoas, Campus A. C. Simões, Tabuleiro dos Martins, 57309-005, Maceió, AL, Brasil, ³Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, UMR CNRS 7223, 75231 Paris, França. ⁴Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Campus do Porangabussu, 60430-270 Fortaleza, CE, Brasil

e-mail: alanecabral@gmail.com, mofg@qui.ufal.br

Palavras Chave: Atividade antineoplásica, biossensor de dsDNA.

Introdução

O câncer é a segunda maior causa de morte em todo mundo. Novos fármacos são continuamente desenvolvidos visando terapias mais seguras e eficazes. Organometálicos são promissores no planejamento de novos fármacos por possuírem atividades biológicas relevantes, onde o alvo de ação é o DNA celular. O presente estudo busca avaliar possíveis interações de derivados (**1** e **2**) do tamoxifeno, utilizado no tratamento de câncer de mama, com o DNA utilizando biossensores de dsDNA.



Resultados e Discussão

A ação citotóxica de **1** e **2** frente a células da linhagem HL-60 (leucemia) pelo teste do MTT segundo metodologia descrita por Mosmann (1983) foi avaliada, com obtenção dos valores de IC₅₀, e intervalos de confiança respectivos: **1**: 0,2957 (0,093 - 0,936) e **2** = 0,2452 (0,068 - 1,077) µg/mL, tendo como controle positivo DOX [0,071 (0,064 - 0,078) µg/mL]. Esses valores são considerados significativos. Buscando informações adicionais do mecanismo de ação citotóxico, a habilidade dos derivados ferrocenila do tamoxifeno em causar dano ao DNA foi investigada em sensor de DNA¹. Adicionou-se na superfície do eletrodo 10 µL de gel de dsDNA e secou-se sob atmosfera de argônio. O biossensor foi imerso em soluções de **1** e **2**. Em presença de **1** (Fig. 1), além dos picos de oxidação em 0,56 V (Ia) e 0,73 V (IIa) para a oxidação das hidroxilas fenólicas, observam-se ondas anódicas adicionais referentes à oxidação de guanina e adenina, indicativas de interação com DNA. Nos estudos eletroquímicos com ssDNA (Fig. 2A), as correntes de pico para a oxidação de guanina e adenina decrescem em função da concentração de **1**, enquanto que os picos anódicos das hidroxilas

aumentam gradativamente. Quando incubado com **2**, o biossensor de dsDNA (Fig. 2B) mostrou um pico de oxidação do ferroceno em 0,42 V e aumento das correntes de oxidação das bases guanina e adenina

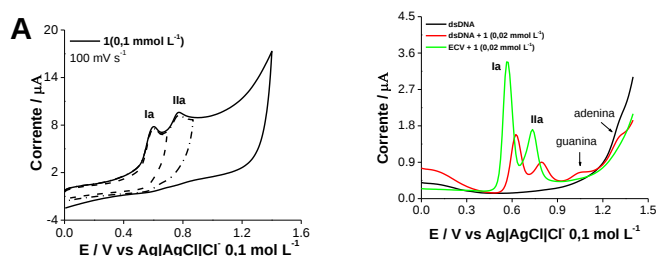


Fig. 1. A: VC de **1**, tampão fosfato pH 7, $c_1 = 0,1 \text{ mol L}^{-1}$. **B:** VPD obtida após 15 min de exposição do biossensor de dsDNA com **1**, $c_1 = 0,02 \text{ mol L}^{-1}$, tampão acetato ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$, pH 4,5). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 5 \text{ mV s}^{-1}$.

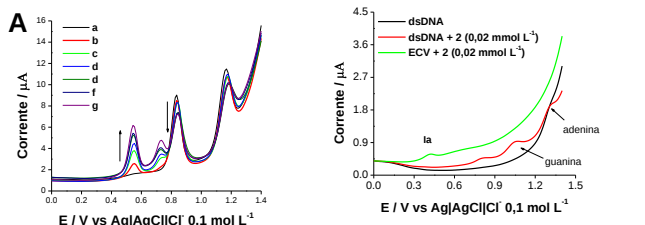


Fig. 2. A: VPD do ssDNA em função de [**1**]: (a) 0, (b) 0,01, (c) 0,02 (d) 0,03 (e) 0,05, (f) 0,07, (g) 0,10 mmol L⁻¹. Tampão acetato ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) + EtOH (27%), pH 4.5. $v = 10 \text{ mV s}^{-1}$. **B:** VPD obtida após 15 min de exposição do biossensor de dsDNA com **2**, $c_1 = 0,02 \text{ mol L}^{-1}$. Eletrodo de carbono vítreo, $v = 5 \text{ mV s}^{-1}$.

Conclusões

1 e **2** são citotóxicos frente a HL60 e o mecanismo de ação pode estar associado com dano ao DNA.

Agradecimentos

À CAPES, CNPq, FAPCAL, RENORBIO e ao INCT – BIOANALÍTICA

¹ De Abreu et al. *Sensors* **2008**, 8, 1519-1538