

Atividade antineoplásica e potencial hemolítico de derivados ferrocênicos olefínicos tetrasubstituídos do tamoxifeno

Alane Cabral de Oliveira¹ (PG), Camila Calado¹ (PG), Elizabeth Anne Hillard² (PQ), Pascal Pigeon² (PQ), Danilo Damasceno Rocha³ (PG), Felipe A Rodrigues³ (PG), Raquel C Montenegro³ (PQ), Letícia V Costa-Lotuf³ (PQ), Gérard Jaouen² (PQ), Marília O Goulart^{1*} (PQ).

* cml.calado@hotmail.com

¹ Laboratório de Eletroquímica, Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas/ Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, Maceió-Alagoas, Brasil

² Laboratoire Charles Friedel, Paris, França

³ Laboratório de Oncologia Experimental, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-Ceará, Brasil

Palavras Chave: metallocenos, câncer, atividade hemolítica, protótipos, derivados de tamoxifeno

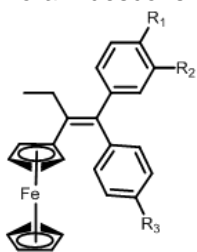
Introdução

O ferroceno e seus derivados apresentam inúmeras aplicações. Substâncias ferrocênicas derivadas do tamoxifeno e similares têm sido sintetizadas visando a combinação de efeitos citotóxicos com efeitos anti-estrogênicos.¹ Dados da literatura evidenciaram atividades antitumorais contra células tumorais mamárias dependentes e refratárias ao estrogênio², além de linhagens de câncer de próstata. De maneira a expandir o espectro de atividades desses compostos, foram estudados 30 derivados ferrocênicos do tamoxifeno, via ensaio do MTT, em 4 linhagens tumorais (SF-295 (glioblastoma); HCT-8 (carcinoma de cólon); MDA-MB 435 (melanoma) e HL-60 (leucemia). A atividade hemolítica foi também avaliada, em solução de 2% de eritrócitos de camundongos *Mus musculus* Swiss, prevendo investigar efeitos colaterais de prováveis protótipos de substâncias antitumorais. Estudos de relação estrutura/atividade foram realizados, com escolha dos protótipos.

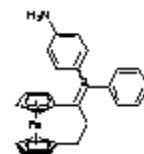
Resultados e Discussão

Destes, 14 apresentaram atividades antiproliferativas significativas. Na **Tabela 1** podem ser vistos os valores de CI_{50} em μM para cada substância testada.

Cinco dos derivados estudados apresentaram potencial hemolítico, atribuído à presença de cadeias laterais nitrogenadas, ou seja, substâncias **1**, **9**, **11**, **12** e **13** e foram desconsiderados.



1. R1 = OH; R2 = H e R3 = O (CH₂)₃NMe₂;
2. R1 = H; R2 = OH e R3 = H
3. R1 = H; R2 = OH e R3 = OH
4. R1 = NH₂; R2 = H e R3 = H
5. R1 = H; R2 = H e R3 = H
6. R1 = OC(O)CH₃; R2 = H e R3 = OH
7. R1 = OC(O)CH₃; R2 = H e R3 = OC(O)CH₃
8. R1 = H; R2 = H e R3 = OH
9. R1 = O(CH₂)₃NMe₂; R2 = H e R3 = O(CH₂)₃NMe₂
10. R1 = OC(O)CMe₃; R2 = H e R3 = OC(O)CMe₃
11. R1 = OC(O)CMe₃; R2 = H e R3 = amino citrato
12. R1 = OH; R2 = H e R3 = amino citrato
13. R1 = -OC(O)CH₃; R2 = H e R3 = amino citrato



14

Tabela 1. Valores de CI_{50} (concentração inibitória média capaz de inibir 50% do efeito máximo) com respectivos intervalos de confiança (95%), em linhagens tumorais de SF-295, HCT-8, MDA-MB 435 e HL-60 após 72 h de incubação, pelo ensaio colorimétrico do MTT.

Sub.	SF-295	HCT-8	MDA-MB 435	HL-60
1	2,86	1,35	5,31	1,88
2	3,99	3,13	11,92	2,00
3	12,82	1,95	31,76	1,15
4	2,55	2,50	19,19	1,62
5	1,04	0,85	15,51	1,04
6	1,37	1,20	28,66	0,94
7	1,31	1,92	26,88	0,90
8	2,93	3,67	22,65	2,52
9	2,25	1,31	1,22	1,02
10	3,92	2,84	6,26	3,72
11	1,88	0,88	0,83	0,52
12	2,09	0,82	2,99	0,66
13	7,48	4,42	7,05	5,23
14	1,03	0,46	>61,68	<0,12

Conclusão

A combinação de efeitos citotóxicos, via ferroceno, com efeitos anti-estrogênicos, via esqueleto central do tamoxifeno, é uma estratégia vantajosa na busca de novas substâncias com atividade antineoplásica. **3**, **5**, **6**, **7**, **14** apresentaram excelentes perfis.

Agradecimentos

Ao CNPq, CAPES, PROCAD/NF, PADCT/CNPq,FAPEAL, RENORBIO. 1.Hillard, E.A. *et al. ChemMedChem.*, 2006,1, 551; Pigeon, P. *et al. J. Organomet. Chem.*, 2009, 694, 895.;Vessières,A. *et al. J. Med. Chem.* 48 (2005) 3937-3940.