

Atividade antiproliferativa de novas amidas graxas frente a linhagens de câncer.

Marieli O. Rodrigues^{1*} (PG), Caroline Montes D'Oca¹ (PG) Tamara G. Marinho¹ (PG), Daiane S. Santos¹ (IC), Karina L. Soares¹ (IC), Sabrina B. Rosa¹ (IC), e Marcelo G. Montes D'Oca¹ (PQ), Giovanna F. Fiorito (PG)², João Ernesto de Carvalho (PQ)² e Ana Lúcia T.G. Ruiz (PQ)².
mari_rodrigues51@hotmail.com

¹Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica, Escola de Química e Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS; ²Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas, CPQBA, Unicamp, Campinas, SP.

Palavras Chave: amidas graxas, câncer, lipídeos biologicamente ativos.

Introdução

A atividade biológica das amidas graxas tem sido amplamente investigada por diversos grupos de pesquisa¹⁻². Estudos vêm demonstrando seus efeitos sobre os sistemas imunológico, sanguíneo, endócrino e metabólico³. Além disso, estes compostos têm sido recentemente estudados como potenciais agentes antitumorais⁴. Em vista destas propriedades, as amidas graxas de origem natural ou sintética são consideradas atualmente como uma nova família de lipídios biologicamente ativos¹. Nosso grupo vem sintetizando amidas graxas e investigando a relação entre variações estruturais destes compostos com a atividade biológica⁵. Neste trabalho, reportamos os resultados obtidos a partir do estudo da atividade antiproliferativa de amidas graxas de origem sintética frente a diferentes linhagens de câncer.

Resultados e Discussão

As amidas graxas **1-8** testadas foram previamente sintetizadas a partir da aminólise dos ácidos graxos esteárico, oléico, linoléico e ricinoleico (principal constituinte do óleo de mamona) com aminas disponíveis comercialmente (Figura 1).

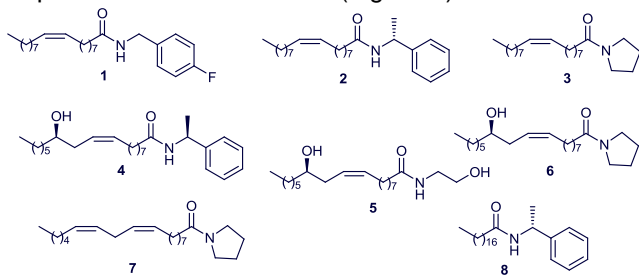


Figura 1. Amidas graxas 1-8.

Os compostos foram submetidos aos ensaios de atividade antiproliferativa frente às linhagens U251 (glioma, SNC); UACC-62 (melanoma); MCF-7 (mama); NCI-ADR/RES (ovário com fenótipo de resistência a múltiplas drogas); 786-0 (rim); NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células); PC-3 (próstata); OVCAR-3 (ovário); HT-29 (colorretal); VERO (rim, célula normal, macaco verde). Os experimentos seguiram procedimento descrito na

literatura⁶. Os resultados observados para a inibição do crescimento celular são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Total Growth Inhibition - TGI (µg/mL): concentração necessária para que ocorra 0% de crescimento celular

Ent	U251	UAC C-62	MCF-7	NCI-ADR	786-0	NCI-H460	PC-3	OVC AR-3	VER O
DOX	0,46	1,3	1,2	>25	1,0	1,1	>25	3,6	4,1
1	40,2	181	133	>250	147	166	>250	>250	196
3	5,8	17,7	>250	5,6	23,3	153	21,9	14,0	10,6
5	6,5	4,2	3,7	5,4	20,4	9,8	23,5	8,8	7,6
7	12,0	27,9	27,5	7,7	21,9	36,6	32,6	33,9	45,1

Entre as amidas graxas testadas a **1**, **3**, **5** e **7**, apresentaram os melhores resultados. O composto **1** apresentou atividade antiproliferativa fraca. A ricinoleilolanolamida (**5**) mostrou uma seletividade relativa e um bom perfil de atividade com inibição de crescimento e morte para a maioria das células. Já os compostos **3** e **7** apresentaram, de maneira geral, inibição de crescimento com morte celular dependente de concentração e seletividade para as linhagens de ovário resistente e glioma, sendo a amida graxa **3** a com melhor perfil de atividade.

Conclusões

A partir dos resultados obtidos, as amidas graxas derivadas de cadeias insaturadas e de aminas cíclicas apresentaram melhor perfil de atividade, sendo a oleilpirrolidilamida (**3**) a mais seletiva. Este composto inibiu o crescimento e provocou morte celular, com seletividade para as linhagens de ovário resistente e glioma. Outras amidas graxas serão testadas visando investigar a influência de variações estruturais na atividade antiproliferativa.

Agradecimentos

Ao CNPq e CAPES pelo apoio financeiro

[1] Boger, D.L. et al.; *Curr. Pharm. Des.* **1998**, 4, 303; [2] Bezuglov, V. V. et. al; *Biochem.* **1998**, 63, 22. [3] De Petrocellis, L. et. al. *Chem. Phys. Lipids*, **2000**, 108, 191; [4] Burstein, S. et. al.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9644; [5] D'Oca, C. R. M. et. al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5255. [6] Russowsky D. et. al.; *Bioorg. Chem.* **2006**, 34, 173.