

Síntese e Avaliação da Atividade Citotóxica do Conjugado Nitroaromático-DHA

Marcela S. Lopes¹ (PG), Camila F. de Andrade¹ (PG), Giovanna C. dos Santos¹ (IC), Carla F. D. Romeiro² (IC); Elaine M. de Souza-Fagundes² (PQ); Mônica C. de Oliveira¹ (PG); Renata B. de Oliveira¹ (PQ)*

*renatabo@farmacia.ufmg.br

¹Depto. de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da UFMG; ²Depto. de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biológicas da UFMG - Av. Antônio Carlos 6627 – Belo Horizonte – MG.

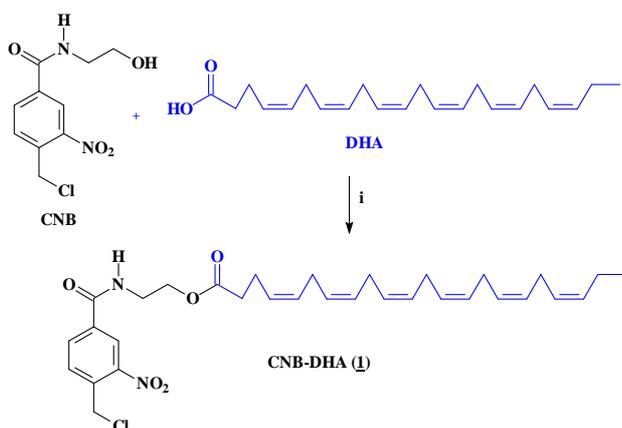
Palavras Chave: nitroaromático, DHA, antitumoral.

Introdução

Alguns ácidos graxos naturais, tal como o ácido cis-4,7,10,13,16,19-docosahexanóico (DHA), são avidamente consumidos pelas células tumorais para utilização como precursores bioquímicos ou fonte de energia [1]. Certos ácidos graxos essenciais também apresentam sinergismo com fármacos antitumorais. Portanto, a conjugação de fármacos antitumorais com o DHA é uma estratégia promissora que vem sendo estudada [1, 2]. Considerando a atividade citotóxica apresentada pela 4-(clorometil)-3-nitro-*N*-(2-hidroxietil)benzamida (CNB) [3] e visando o seu direcionamento para as células tumorais, a síntese do conjugado CNB-DHA foi proposta neste trabalho.

Resultados e Discussão

O conjugado CNB-DHA (**1**) foi sintetizado conforme ilustrado no **Esquema 1**.



Esquema 1 – Reagentes e condições: i = EDAC, DMAP, acetona, (75%).

Para avaliação da citotoxicidade *in vitro* do conjugado (**1**) foram utilizadas quatro linhagens de células tumorais humanas: HL60 (leucemia), Jurkat (linfoma), MCF-7 (tumor de mama) e HCT-116 (carcinoma colo-retal). Para fins de comparação, avaliou-se, também, a atividade citotóxica do DHA puro (**Tabela**). As substâncias foram testadas na concentração de 50 µM. Etoposídeo foi utilizado como controle positivo, na concentração de 14 µM. Todos os ensaios foram realizados em duplicata.

35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela - Resultados da avaliação da atividade citotóxica.

Composto	% Proliferação celular			
	HL60	HCT-116	Jurkat	MCF-7
CNB	14±5,5	ND*	48±9,9	ND*
CNB-DHA 1	76±36,8	76±18,6	75±21,9	54±26,3
DHA	91±28,8	97±0,1	102±9,7	86±5,6

*ND – não determinado.

Com base nos dados mostrados na **Tabela** pode-se observar que o conjugado CNB-DHA foi menos ativo do que a CNB livre. Entretanto, acredita-se que o conjugado (**1**) atue como um pró-fármaco, sendo necessário, portanto, a clivagem da ligação éster *in vivo*, com conseqüente liberação do CNB ativo. O DHA puro foi inativo e sua função será atuar como um carreador, direcionando a substância bioativa para as células tumorais.

Conclusões

A associação entre nitroaromáticos biorredutíveis e o DHA é uma abordagem inovadora que vem sendo estudada por nosso grupo de pesquisa. A avaliação da atividade antitumoral *in vivo* do conjugado (**1**) está em andamento e esses resultados serão importantes para confirmação de seu potencial antitumoral e da possibilidade de atuar como um pró-fármaco.

Agradecimentos

FAPEMIG, CNPq, INCT-if.

¹ Wang, Y. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7854.

² Harries, M. *et al. Brit. J. Cancer.* **2004**, *91*, 1651.

³ Lopes, M. S. *et al. 34ª Reunião Anual da SBQ*, **2011**, MED046.