

ANÁLOGOS FUNCIONAIS DA CAPSAICINA COMO POTENCIAIS AGENTES ANTITUMORAIS

Mariana C. F. C. B. Damião¹ (PG), Kerly F. M. Pasqualoto² (PQ), Michelle Carneiro Polli³ (PQ), Roberto Parise Filho^{1*} (PQ) *roberto.parise@usp.br

¹ Universidade de São Paulo – Av. Prof. Lineu Prestes, 580 – Cidade Universitária, São Paulo, SP.

² Instituto Butantan – Laboratório de Bioquímica e Biofísica – Av. Vital Brasil, 1500, Butantã, SP.

³ Universidade São Francisco - R. Waldemar César da Silveira, 105 VI. Cura D'Ars, Campinas, SP.

Palavras Chave: Capsaicina, biososterismo, atividade antitumoral, análise exploratória.

Introdução

A capsaicina, principal componente das pimentas do gênero *Capsicum*, demonstrou a indução seletiva de apoptose em uma variedade de linhagens celulares.¹ Então, a capsaicina poderia ser considerada como um líder ou protótipo para o desenvolvimento de novas moléculas com ação anticâncer.² No presente estudo, novos análogos funcionais da capsaicina foram planejados, sintetizados e ensaiados frente a linhagens celulares de câncer de próstata (PC3), mama (MACL-1), pulmão (H1299), glioblastoma (U138MG) e cultura primária de fibroblastos (3T3). Desenvolveu-se, também, análise exploratória de dados (análise de agrupamentos hierárquico, HCA (*hierarchical cluster analysis*) e análise de componentes principais, PCA (*principal components analysis*) a fim de buscar informações mais detalhadas sobre o conjunto de moléculas investigado (relação estrutura-propriedade) e de direcionar as futuras modificações moleculares para otimizar a atividade antitumoral.

Resultados e Discussão

O planejamento de análogos foi baseado em modificações moleculares realizadas a partir estrutura da capsaicina (Figura 1).

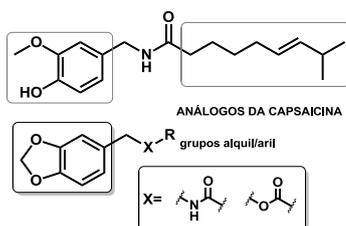
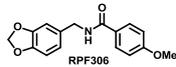
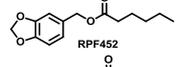
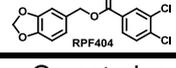


Figura 1. Modificações moleculares propostas.

Onze análogos foram sintetizados por acilação do álcool piperonílico e piperonilamina com cloretos de ácido (alifáticos e aromáticos). Utilizaram-se 2 mmol de piperonilamina ou álcool piperonílico, 2 mmol do cloreto de ácido, 2,2 mmol de TEA e 0,2 mmol de DMAP. A reação foi mantida em agitação por 24 h sob atmosfera de N₂. Os rendimentos variaram entre 60 e 74%. Após purificação, os compostos foram caracterizados por RMN ¹H e ¹³C e %CHN. O perfil citotóxico das moléculas foi avaliado pelo método de MTT. O RPF306 mostrou-se ativo contra

todas as linhagens testadas. RPF452 foi ativo contra MACL-1 e U138MG, enquanto o RPF404 inibiu o crescimento de PC3 e H1299 (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de atividade citotóxica para os análogos.

Compostos	Atividade Citotóxica (IC ₅₀ µM)				
	PC3	MACL-1	H1299	U138MG	3T3
CAPSAICINA	≥1000	≥1000	≥1000	≥1000	≥1000
	381	552	604	427	≥1000
	≥1000	496	≥1000	944	≥1000
	765	≥1000	876	≥1000	≥1000

Os estudos *in silico* compreenderam a construção dos modelos moleculares tridimensionais (3D) (Hyperchem 8.0), otimização de geometria, simulações de dinâmica molecular e cálculo de propriedades moleculares (MOLSIM 3.2, Gaussian 03W, Marvin Beans 5.0.4.1). A análise exploratória (HCA e PCA) (Pirouette 3.11) foi realizada com o intuito de identificar quais as propriedades moleculares (diretamente relacionadas à estrutura química) apresentavam mais influência no processo de separação dos análogos. Considerando a análise PCA, as duas primeiras componentes ou fatores (PC1 e PC2) discriminaram mais de 60 % da variância total dos dados originais e os descritores que apresentaram maiores valores de pesos, ou seja, que influenciaram mais no processo de separação das amostras foram os topológicos (PC1 e PC2), estéricos/hidrofóbicos (PC1) e eletrônicos (PC2). Os análogos foram agrupados de acordo com seus grupos funcionais (amida ou éster) e com a natureza da cadeia lateral (alifática ou aromática), de acordo com o HCA de amostras.

Conclusões

Três dos onze análogos planejados apresentaram maior atividade antitumoral que o protótipo. A análise exploratória contribuiu para direcionar o planejamento e futura otimização de novos antitumorais potenciais.

Agradecimentos

FAPESP 2013/18160-4 e CAPES

1- Kim, J, Y. *et al.*, *Carcinogenesis*, **2010**, 367; 2- De-Sá-Júnior *et al.*, *Toxicology and Applied Pharmacology*. **2013**, 974.