

Ligantes multialvo contendo dois centros Redox: Atividade antitumoral de selênio-naftoquinonas acopladas via Química *click*.

Fernanda G. Brito (IC),¹ Eduardo H. G. da Cruz (PG),¹ Guilherme A. M. Jardim (PG),¹ Bruno C. Cavalcanti (PQ),² Igor S. Bomfim (PG),² Claudia Pessoa (PQ),^{2,3} Carlos A. de Simone (PQ),⁴ Giancarlo V. Botteselle (PG),⁵ Antonio L. Braga (PQ),⁵ Divya K. Nair (PG),⁶ Irishi N. N. Namboothiri (PQ),⁶ Molly Silvers (PG),⁷ David A. Boothman (PQ),⁷ Eufânio N. da Silva Júnior (PQ)^{1*}

*eufanio.junior@yahoo.com.br

¹Universidade Federal de Minas Gerais; ²Universidade Federal do Ceará; ³Fiocruz-Ceará; ⁴Universidade de São Paulo; ⁵Universidade Federal de Santa Catarina; ⁶Indian Institute of Technology Bombay; ⁷University of Texas Southwestern Medical Center.

Palavras Chave: Naftoquinonas, lapachonas, stress oxidativo, glutatona peroxidase, click chemistry.

Abstract

Multi-target ligands possessing two Redox centres: antitumour activity of selenium-naphtoquinones coupled by click chemistry. Multi-target ligands possessing two Redox centres: antitumour activity of selenium-naphtoquinones coupled by click chemistry. Selenium-containing quinone-based 1,2,3-triazoles were synthesized and evaluated against cancer and normal cell lines.

Introdução

A relação entre o câncer e o ambiente de stress oxidativo intracelular pode ser um caminho interessante para o desenvolvimento de estratégias eficientes e seletivas no tratamento de neoplasias.¹ Quinonas são consideradas estruturas privilegiadas e estão entre as substâncias mais utilizadas em estudos visando atividade antitumoral.² Nesta classe merecem destaque os derivados do lapachol, devido sua versatilidade sintética, permitindo a obtenção de compostos com atividade intensificada. A relação destes compostos com o equilíbrio redox intracelular é a chave de sua atividade biológica. Compostos contendo selênio despertam interesse no estudo de novas drogas anticâncer, uma vez que podem mimetizar a enzima GPx, importante no processo de controle do equilíbrio redox.³ A fim de sintetizar compostos com potente atividade antitumoral e, inspirados pelo trabalho pioneiro do professor Claus Jacob,⁴ foram planejadas 14 naftoquinonas acopladas a um grupo organo-selênio através da formação do anel 1,2,3-triazólico, um método rápido e eficiente.

Resultados e Discussão

Foram sintetizados 14 compostos em bom rendimento, acoplando uma unidade quinoidal a um grupo organoselênio (Figura 1).

Estratégia para síntese de novos compostos contendo dois centros redox

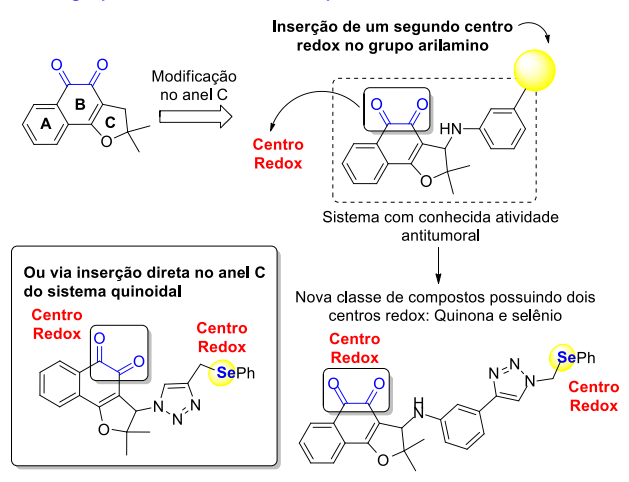


Figura 1. Estratégia de síntese.

Os compostos tiveram sua atividade citotóxica avaliada. Dois destes compostos foram avaliados quanto a sua capacidade de mimetizar a enzima GPx.

Conclusões

A estratégia se mostrou eficiente e foram obtidos compostos com IC₅₀ mais baixo do que observado para a doxorrubicina. Estudos mostraram que sua bioatividade é ativada na presença de NQO1, bem como possuem capacidade de mimetizar a atividade enzimática da GPx, evidenciando sua ação multialvo.

Agradecimentos



¹ Halliwell, B. *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, 35, 1147.

² Wellington, K. W. *RSC. Advances.* **2015**, 5, 20309.

³ Sies, H. *Free Radical. Biol. Med.* **1993**, 14, 313.

⁴ Jamier, V.; Ba, L. A.; Jacob, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10920.