

Resolução e avaliação da potencial atividade anticâncer de enantiômeros de acridinona.

Marina Brandão da Fonseca (PG),^{1*} Luma Godoy Magalhães (PG),² Adriano Defini Andricopulo (PQ),² Cedric Stephan Grebin (PQ).

marinabrandao17@ufrj.br

¹ Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal, Instituto de Química Orgânica, UFRRJ; ² Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Instituto de Física de São Carlos, USP

Palavras Chave: Tubulina, CLAE, Dicroísmo circular.

Introdução

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo¹. O alto custo e grande incidência de efeitos adversos dos tratamentos atualmente disponíveis levam à necessidade de novas alternativas para o tratamento desta doença.

Um dos alvos validados como anticâncer é a modulação da proteína Tubulina. Trabalhos anteriores indicam o perfil de inibição da polimerização de Tubulina para a acridinona exposta nesse trabalho, entretanto, sua atividade foi determinada frente a sua mistura racêmica², logo fez-se necessário a separação enantiomérica, através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e determinação da configuração do centro assimétrico presente, através de dicroísmo circular, além do perfil de atividade para os enantiômeros isolados.

Resultados e Discussão

O isolamento dos enantiômeros da molécula LDQMC-014 (figura 1) foi realizada de forma eficiente através de CLAE com coluna de fase estacionária quiral. A análise de dicroísmo circular foi realizada, seguindo-se a regra do octante, considerando-se o anel naftalênico como plano principal, observou-se que a maior contribuição para o efeito Cotton, no enantiômero (S), é negativo, logo, pode-se associar essa configuração ao enantiômero com menor tempo de retenção na CLAE e o enantiômero (R) ao com maior tempo de retenção.

Os resultados da atividade para os enantiômeros e a mistura são demonstrados na tabela 1.

O enantiômero (R) foi 50 vezes menos ativo que a mistura, entretanto apresentou citotoxicidade mesmo sendo inativo contra o alvo molecular proposto, a proteína tubulina. Estes resultados indicam que os compostos podem apresentar

efeitos *off-target* ou podem atuar em um segundo alvo molecular.

Tabela 1: Avaliação biológica dos enantiômeros.

Composto	IC ₅₀ (µM)	
	Citotoxicidade (MDA-MB-231)	Polimerização da tubulina
Mistura	0,12 ± 0,02	1,35 ± 0,06
S	0,013 ± 0,003	0,78 ± 0,03
R	6 ± 2	inativo

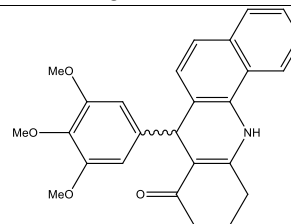


Figura 1. Estrutura do composto LDQMC-014.

Conclusões

Conclui-se, portanto, que a separação dos enantiômeros por CLAE, além da determinação da configuração do centro assimétrico por dicroísmo circular foi realizada com sucesso.

Os testes biológicos realizados demonstram uma excelente atividade do enantiômero (S) frente a proteína Tubulina.

Apesar do enantiômero (R) mostrar-se inativo frente à proteína, sua citotoxicidade frente à linhagem celular testada faz com que seja necessário um novo estudo para determinar o alvo em que esse enantiômero está atuando.

Agradecimentos

A FAPERJ, CAPES, FAPESP, CNPq e UFRRJ pelos auxílios financeiros. Ao LQMC da USP/São Carlos e ao Professor Fernando Coelho e seu aluno Ralph Gomes do Dep. Química da UNICAMP pela colaboração.

¹INCA. O que é câncer?. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>; 2019.

²Magalhaes, L.G.; Marques, F.B.; Fonseca, M.B.; Rogerio, K.R.; Graebin, C.S.; Andricopulo, A.D. PLoS ONE, v. 11, n. 8, p. e0160842, 2016.