

Síntese e avaliação de potencial atividade antitumoral de derivados arilfuranos

Synthesis and evaluation of potential antitumor activity of arylfuran derivatives

DOI:10.34119/bjhrv5n3-109

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Pedro Augusto Lemos Santana

Farmacêutico

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 - Pampulha, Belo Horizonte

E-mail: pedrogutols1@gmail.com

Marina Mol Sena Andrade

Mestra em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 - Pampulha, Belo Horizonte

marinamolandrade@gmail.com

Gabriel Vitor de Lima Marques

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 - Pampulha, Belo Horizonte

E-mail: leirbaglm@gmail.com

Fernanda Cristina Gontijo Evangelista

Doutora em Análises Clínicas e Toxicológicas

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 - Pampulha, Belo Horizonte

E-mail: fernandacge@gmail.com

Túlio Resende Freitas

Mestre em Biotecnologia

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 - Pampulha, Belo Horizonte

E-mail: tuliorfreitas@gmail.com

Adriano de Paula Sabino

Doutor em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 - Pampulha, Belo Horizonte

E-mail: adriansabin01@gmail.com

Renata Barbosa de Oliveira

Doutora em Química

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 - Pampulha, Belo Horizonte

E-mail: renatabo.ufmg@gmail.com

RESUMO

Fármacos que possuem um anel furano em sua estrutura são versáteis quanto à sua atividade biológica, sendo utilizados para diversas funções terapêuticas, como antitumoral. O câncer é, atualmente, um dos principais problemas de saúde pública mundial, estando entre as quatro principais causas de morte prematura na maioria dos países. No presente trabalho, oito derivados arilfuranos foram sintetizados e testados frente a linhagens de células tumorais de mama (MCF7) e leucemia mielóide (K562). Desses, alguns demonstraram valores de IC₅₀ bastante promissores, como **(3)** (30,55 μM ± 1,78 para MCF7 e 41,68 ± 2,33 para K562), **(5)** (29,20 μM ± 1,10 para K562), **(6)** (32,50 ± 2,50 para K562) e **(10)** (30,46 μM ± 2,52 para MCF7 e 28,98 μM ± 1,84 para K562).

Palavras-chave: arilfuranos, antitumoral, química medicinal

ABSTRACT

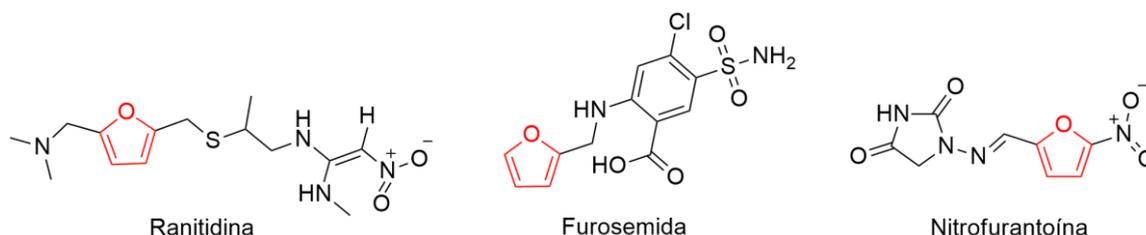
Drugs that have a furan ring in their structure are versatile as to their biological activity, being used for various therapeutic functions, such as antitumor. Cancer is currently one of the main public health problems worldwide, being among the four main causes of premature death in most countries. In the present work, eight arylfuran derivatives were synthesized and tested against breast (MCF7) and myeloid leukemia (K562) tumor cell lines. Of these, some showed quite promising IC₅₀ values, such as **(3)** (30.55 μM ± 1.78 for MCF7 and 41.68 ± 2.33 for K562), **(5)** (29.20 μM ± 1.10 for K562), **(6)** (32.50 ± 2.50 for K562) and **(10)** (30.46 μM ± 2.52 for MCF7 and 28.98 μM ± 1.84 for K562).

Keywords: arylfurans, antitumor, medicinal chemistry

1 INTRODUÇÃO

Fármacos que possuem um anel furano em sua estrutura são versáteis quanto sua atividade biológica, sendo utilizados para diversas funções terapêuticas, como antiúlcera (ranitidina), diurética (furosemida) e antibacteriana (nitrofurantoína) (Figura 1). Além disso, algumas substâncias que possuem esse grupamento demonstraram propriedades antitumorais descritas, como para o tratamento de câncer de mama¹.

Figura 1: Estrutura de fármacos que possuem anel furano em sua estrutura



O câncer pode ser definido como o conjunto de mais de 100 tipos de doenças caracterizadas pela replicação desordenada de células que têm a capacidade de se disseminarem para outros tecidos e órgãos diferentes do seu local de origem². Dentre os tipos de câncer, destacam-se o de mama (CM) e a leucemia mieloide (LM).

O CM foi, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, o tipo mais prevalente de câncer no ano de 2020, sendo que, somente neste ano, foi diagnosticado em mais de 2,3 milhões de mulheres³. No Brasil, em 2021, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), 66.280 novos casos foram identificados, dos quais 18.295 evoluíram para morte (18068 mulheres e 227 homens)⁴. Entretanto, apesar de ser mais incidente e prevalente em mulheres, o CM também pode acometer pessoas do sexo masculino que, por desconhecimento pelos pacientes e profissionais de saúde, negligenciam a doença, dificultando sua identificação e tratamento⁵

Enquanto isso, a LM, por ser idiopática, apresenta distribuição mais igualitária entre homens e mulheres. De acordo com o INCA, 10810 novos casos foram diagnosticados no Brasil em 2020 (5920 homens e 4890 mulheres) dos quais 7370 evoluíram para morte⁶.

Tanto o CM quanto a LM, assim como outros tipos de câncer, são variáveis quanto à sua localização, gravidade e linhagem celular, características que determinarão o tratamento mais adequado^{3,7,8}. Além disso, o sucesso do tratamento depende diretamente da fase evolutiva da doença, a qual pode ser identificada por meio de exames de rotina, como a mamografia para o CM e hemogramas para LM^{4,6}.

Apesar da melhoria dos tratamentos disponíveis e aumento da sobrevida dos pacientes, a utilização de quimioterápicos para CM e LM ainda conta com alguns obstáculos, como expressivos efeitos adversos e resistência tumoral aos fármacos⁹. Dessa forma, a busca por novas abordagens terapêuticas e farmacológicas estão sendo reportadas⁸.

Neste sentido, neste trabalho, oito análogos com esqueletos arilfuranos foram planejados, sintetizados e testados frente às linhagens celulares de tumores de mama (MCF7) e leucemia mieloide (K562).

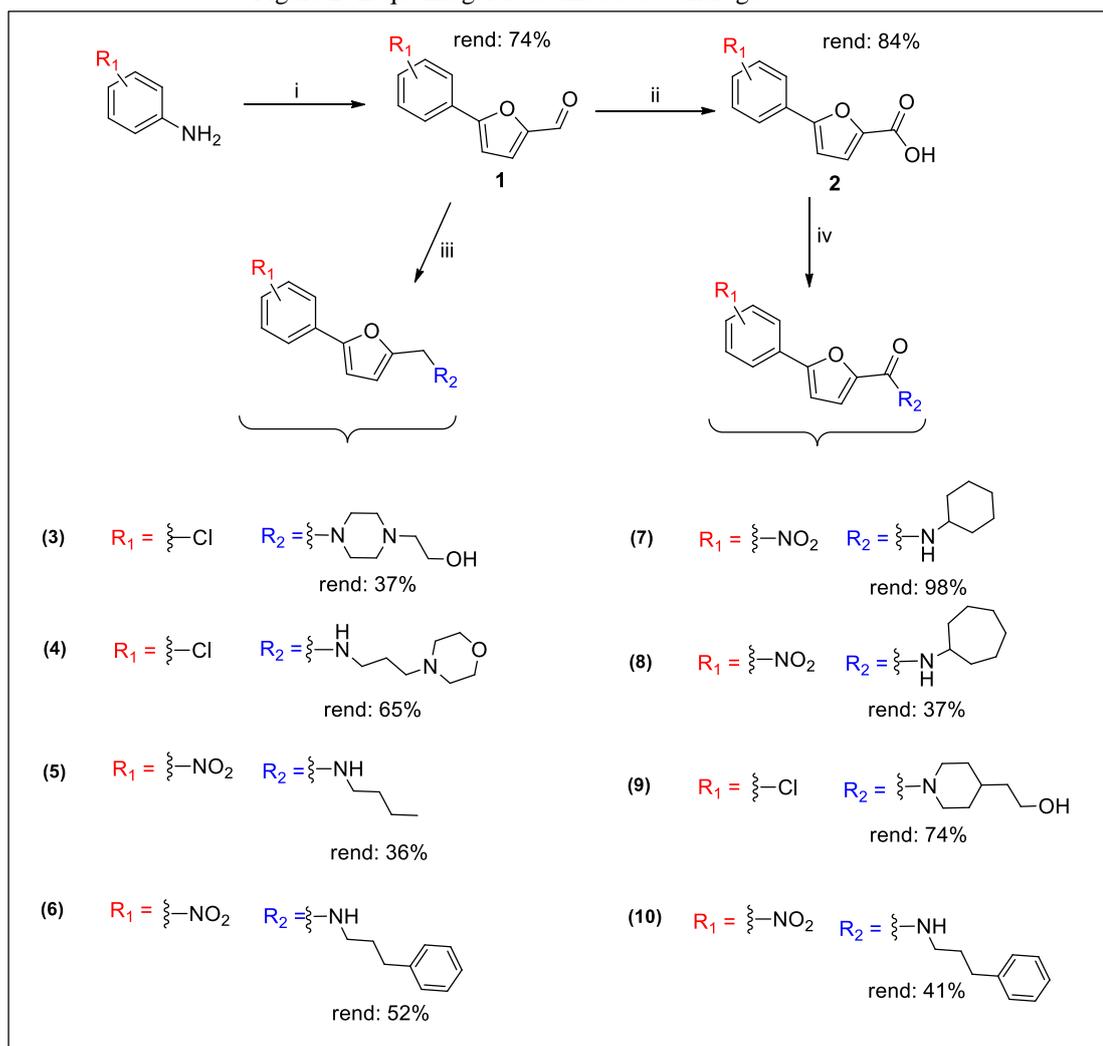
2 METODOLOGIAS

2.1 SÍNTESE

A síntese dos oito análogos propostos foi planejada utilizando técnicas já bem estabelecidas pelo nosso grupo de pesquisa. A primeira etapa de síntese consistiu em uma reação de arilação a partir da condensação entre uma anilina substituída na posição *para* por cloro ou em *meta* por um grupamento nitro com o furfuraldeído, utilizando condições de reação

descritas por Meerwein¹⁰. Em seguida, as aminas **3-6** foram obtidas a partir de uma reação de aminação reductiva, na qual o boroidreto de sódio é o agente redutor. Para a obtenção das amidas **5-8**, inicialmente, o derivado aldeído **1** foi oxidado ao correspondente ácido carboxílico **2** por reação com nitrato de prata, seguido de condensação com uma carbodiimida, seguida de adição de diferentes aminas, para formação da ligação amida (Figura 2).

Figura 2: Esquema geral da síntese dos análogos



Condições e reagentes: i) furfuraldeído, NaNO₂, CuCl₂·2H₂O, HCl/H₂O; ii) AgNO₃, NaOH, 70-75 °C; iii) NH-R₂, Na₂SO₄, NaBH₄, CH₂Cl₂/MeOH; iv) NH-R₂, NHS, EDAC, CH₂Cl₂. Rend. = rendimento.

2.2 ATIVIDADE CITOTÓXICA

As linhagens celulares humanas utilizadas para análise de citotoxicidade foram K-562 (leucemia mielóide crônica, ATCC[®] CCL-243TM) e MCF-7 (adenocarcinoma de mama humano, ATCC[®] HTB-22 TM).

A citotoxicidade das substâncias em linhagens celulares foi avaliada pelo ensaio do MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol]. Este é um sal tetrazólico que reage com as

enzimas mitocondriais de células viáveis formando um cristal chamado de formazan que é insolúvel em água, mas solúvel em dimetilsulfóxido (DMSO) e apresenta uma coloração violeta¹¹. Para cálculo da viabilidade celular fez-se a leitura da absorvância a 550 nm em um leitor de placas de ELISA.

As substâncias testadas e os controles positivos (imatinib e etoposídeo) foram diluídos em meio de cultivo, contendo 1% de soro fetal bovino (SFB) e adicionados à placa nas concentrações de 100, 10, 1 e 0,1 µg/mL. Após 48 horas de incubação, adicionou-se 100 µL do sal tetrazólico MTT na concentração de 0,5 mg/mL. Em seguida, a placa foi incubada por um período de 3 horas. Após o tempo de incubação, retirou-se o sobrenadante e aplicou-se 50 µL de DMSO em cada poço para solubilizar os cristais de formazan. A absorvância por poço foi medida a um comprimento de onda de 550 nm utilizando o Gen5 (Data Analysis Software - Bio-Tek). Os dados foram analisados em duplicata.

As concentrações das substâncias que inibiram em 50% a viabilidade celular (IC₅₀) foram determinadas pela comparação com o controle (células cultivadas sem a presença das substâncias-teste, consideradas 100% viáveis). Os valores de IC₅₀ das substâncias testadas foram calculados por meio de uma curva dose-resposta, em função da regressão linear.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As substâncias tiveram sua atividade biológica e índice de seletividade (IS) determinados (Tabela 1). Todas as substâncias testadas apresentaram atividade frente às duas linhagens de células, com valores de IC₅₀ de variando de 28,98 a 90,82 µM.

Tabela 1: Atividade antitumoral dos análogos arilfuranos e índice de seletividade

Substância	MCF-7 (µM)	K562 (µM)	IS (MCF-7)	IS (K562)
(3)	30,55 ± 1,78	41,68 ± 2,33	1,32	0,97
(4)	62,11 ± 3,20	70,15 ± 4,50	1,12	1,00
(5)	ND	29,20 ± 1,10	ND	0,25
(6)	ND	32,50 ± 2,50	ND	3,86
(7)	61,64 ± 2,05	73,88 ± 2,77	1,12	0,94
(8)	80,85 ± 5,10	71,75 ± 4,10	1,04	1,17
(9)	90,82 ± 6,10	60,50 ± 4,10	0,80	1,20
(10)	30,46 ± 2,52	28,98 ± 1,84	1,31	1,38
Etoposídeo	12,04 ± 2,32	9,11 ± 1,3	0,72	0,95
Imatinib	ND	10,50 ± 1,05	ND	7,48

*ND = não determinado. Valor-p <0,05

A partir destes resultados espera-se planejar novos derivados, utilizando-se o planejamento racional de fármacos.

4 CONCLUSÃO

Oito derivados arilfuranos foram planejados, sintetizados e testados frente às linhagens de células tumorais (MCF7 e K562) e tiveram resultados bastante promissores. Como perspectivas, novos análogos arilfuranos serão planejados para estabelecer uma relação estrutura-atividade e avaliar seu potencial antitumoral.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às agências de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Projeto PPM-00417-17) pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

1. DONG, Yizhou; SHI, Qian; LIU, Yi-Nan; WANG, Xiang; BASTOW, Kenneth F.; LEE, Kuo-Hsiung. Antitumor Agents. 266. **Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 2-(Furan-2-yl)naphthalen-1-ol Derivatives as Potent and Selective Antibreast Cancer Agents.** Journal Of Medicinal Chemistry, [S.L.], v. 52, n. 11, p. 3586-3590. maio 2009.
2. BATISTA, Delma Riane Rebouças; MATTOS, Magda de; SILVA, Samara Frizzeira da. Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento. **Revista de Enfermagem da Ufsm**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 499-510, 1 out. 2015.
3. World Health Organization. **Breast cancer.** 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 26 mar. 2021.
4. Instituto Nacional do Câncer. **Câncer de mama.** 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. Acesso em: 02 set. 2021
5. DEBONA, Luiz Augusto; VASCONCELOS, Flávio Lúcio; PEREIRA, Felinto Cardoso; LIMA, Harry Francisco Monteiro de; MACIEL, Letícia Rocha Santos; NUNES, David da Silva. Câncer de Mama no Homem: uma revisão narrativa/ breast cancer in man. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 4, n. 6, p. 23921-23942, 17 nov. 2021.
6. Instituto Nacional do Câncer. **Leucemia.** 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>. Acesso em: 07 mar. 2022.
7. SHARMA, Ganesh N.; DAVE, Rahul; SANADYA, Jyotsana; SHARMA, Piush; K.K.SHARMA. **Various types and management of breast cancer: an overview.** Journal Of Advanced Pharmaceutical Technology & Research, v.1, n.2, [S.L.], p. 109-126. abr. 2010.
8. RIBEIRO, Vitória Araújo Gonçalves et al. **Ação direcionada de drogas antitumorais à base de nanocarreadores no tratamento do câncer de mama.** Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 6, p. 27764-27768, 2021.
9. BUOČIKOVA, Verona; RIOS-MONDRAGON, Ivan; PILALIS, Eleftherios; CHATZIIOANNOU, Aristotelis; MIKLIKOVA, Svetlana; MEGO, Michal; PAJUSTE, Karlis; RUCINS, Martins; YAMANI, Naouale El; LONGHIN, Eleonora Marta. **Epigenetics in Breast Cancer Therapy—New Strategies and Future Nanomedicine Perspectives.** Cancers, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 3622, 3 dez. 2020.
10. MEERWEIN, Hans; BÜCHNER, Eberhard; VAN EMSTER, Konrad. **Über dieEinwirkung aromatischer Diazoverbindungen auf α , β -ungesättigte Carbonylverbindungen.** Journal für Praktische Chemie, v. 152, n. 7-10, p. 237-266, 1939.
11. CARMICHAEL, James *et al.* **Evaluation of a Tetrazolium-based Semiautomated Colorimetric Assay: Assessment of Chemosensitivity Testing.** American Association For Cancer Research: Cancer Research. [S.L.], p. 936-942. fev. 1987.