



O USO DE COMPOSTOS HÍBRIDOS MULTIALVO COM AÇÃO ANTITUMORAL

Sonaly Lima Albino¹; Jamire Muriel da Silva²; Mércia Amaro da Costa³; Ricardo Olimpio de Moura⁴

- (1) *Graduanda em Farmácia Generalista pela Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: sonaly.albino@hotmail.com*
- (2) *Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Química pela Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: jamiremuriel@hotmail.com*
- (3) *Graduanda em Farmácia Generalista pela Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: merciamaro@gmail.com*
- (4) *Docente do departamento de Farmácia, Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas – Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: ricardo.olimpiodemoura@gmail.com*

Resumo: O câncer é uma doença multifatorial responsável por um alto nível de mortalidade mundialmente. As alternativas para seu tratamento são variadas, dentre elas apresentam-se a intervenção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, entre outros. A quimioterapia é até hoje a primeira linha de tratamento, porém apresenta-se limitada devido aos mecanismos complexos e adaptáveis desempenhados pelos tumores e metástases, e a resistência aos medicamentos intrínseca ou adquirida. Para resolução de tais dificuldades, apresenta-se como alternativa o desenvolvimento de drogas direcionadas multialvo obtidas por hibridação molecular, essas irão agir diretamente sobre mais de um alvo específico tumoral simultaneamente. A hibridação molecular é uma estratégia racional de planejamento de fármacos no qual a nova entidade química é baseada no reconhecimento e fusão de subunidades farmacofóricas de dois ou mais fármacos conhecidos com atividades e características pré-selecionadas. Nesse sentido, esse artigo objetivou a realização de uma revisão sistemática através da pesquisa de artigos com assuntos relacionados por meio das bases de dados eletrônicas tais como Science Direct, Periódicos CAPES, SciELO, LILACS e Google Acadêmico, dando-se preferência a revistas e jornais da área de química medicinal, tais como *European Journal of Medicinal, Bioorganic e Medicinal Chemistry*, e optando-se por publicações com os idiomas inglês, português e espanhol, sendo essas publicadas entre janeiro de 2010 até a atualidade. Foram selecionados cinco estudos que apresentaram melhor encaixe no critério de inclusão do artigo. Observou-se resultados promissores alcançados pelos compostos híbridos multialvo com ação antitumoral nos artigos “*Design, synthesis and evaluation of acridine derivatives as multi-target Src and MEK kinase inhibitors for anti-tumor treatment.*”, “*Discovery of Novel Multiacting Topoisomerase I/II and Histone Deacetylase Inhibitors*”, “*Design, synthesis and anticancer activities of stilbene-coumarin hybrid compounds: Identification of novel proapoptotic agents*”, “*Amplification of oxidative stress by a dual stimuli-responsive hybrid drug enhances cancer cell death*” e “*Design and synthesis of a C7-aryl piperlongumine derivative with potent antimicrotubule and mutant p53-reactivating properties*”, demonstrando a relevância dessa estratégia de planejamento racional de fármacos, tendo em vista que esses apresentam-se como fármacos mais específicos e potentes do que os fármacos convencionais e, conseqüentemente, como uma solução para os problemas enfrentados para terapia antitumoral.

Palavras-chave: Câncer, antitumoral, compostos híbridos, compostos multialvo.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença multifatorial caracterizada pelo desvio nos mecanismos que



controlam e dirigem a proliferação celular, ocasionando um crescimento rápido e desordenado das células, as quais são capazes de invadir outras partes do corpo e distribuir-se para outros órgãos, processo esse denominado como metástase (OMS, 2017).

Segundo a OMS (2017), estatísticas indicam que aproximadamente 8,8 milhões de pessoas morrem devido ao câncer anualmente, principalmente em países de baixa e média renda. A estimativa para o Brasil nos anos 2016-2017 é a ocorrência de cerca de 600 mil novos casos de câncer, sendo os mais incidentes o câncer de pele não melanoma, câncer de próstata, câncer de mama feminino, pulmão, intestino, colo do útero, estômago e cavidade oral (INCA, 2015).

Atualmente, as alternativas para o tratamento do câncer incluem a intervenção cirúrgica para retirada do tumor, quimioterapia, radioterapia, terapia biológica, terapia fotodinâmica, hormonioterapia ou a combinação desses, sendo a quimioterapia a principal linha de tratamento (ABELOFF et al., 2008).

Devido aos diferentes tipos e propriedades do câncer, onde os mecanismos moleculares do crescimento do tumor e da metástase são complexos e adaptáveis, o tratamento quimioterápico torna-se limitado. Por sua adaptabilidade, os tumores podem desenvolver formas de resistência aos quimioterápicos a partir de mecanismos moleculares tais como o aumento do efluxo da droga, alterações no metabolismo do fármaco e mutação dos alvos (HOLOHAN et al., 2013). Outros fatores podem causar falha ao tratamento, bem como a resistência de origem intrínseca e aspectos farmacocinéticos, como baixos níveis da droga no soro devido à baixa absorção ou ao seu rápido metabolismo, dosagem administrada abaixo do necessário, falha na distribuição de drogas com alto peso molecular, baixa penetração em tumores volumosos, entre outros (SUNIL; KAMATH, 2017; ALFAROUK, et al., 2015).

Para resolução dos problemas associados a baixa eficácia do tratamento quimioterápico, têm-se desenvolvido uma nova perspectiva no *design* de novas drogas. Essas são chamadas drogas direcionadas, que irão atuar diretamente sobre o alvo específico tumoral, inibindo assim a atividade cancerígena, bem como os efeitos tóxicos causados pelo efeito da droga sobre as células normais. Como forma de obter uma atividade mais eficaz a partir dessa premissa, é necessário o alcance a diferentes alvos farmacológicos simultaneamente e, para isso, apresenta-se como opção as drogas direcionadas multialvo obtidas por hibridação



molecular (SUNIL; KAMATH, 2017).

A hibridação molecular é uma estratégia racional de planejamento de fármacos no qual a nova entidade química é baseada no reconhecimento e fusão de subunidades farmacofóricas de dois ou mais fármacos conhecidos com atividades e características pré-selecionadas (VIEGAS-JUNIOR et al., 2007). Essas moléculas híbridas poderão ser classificadas de acordo com o ligante entre as subunidades (híbridos diretamente ligados, híbridos com ligantes espaçados, híbridos fundidos e híbridos mesclados ou sobrepostos) e de acordo com seu modo de ação (único alvo, alvos não relacionados ou independentes e alvos relacionados) (PEDROSA et al., 2017).

Em comparação as demais formas de polifarmácia, tais como o coquetel de fármacos (dois ou mais fármacos administrados em medicamentos distintos) e drogas multicomponentes (dois ou mais fármacos administrados num único medicamento), as moléculas híbridas apresentam menores riscos de interação medicamentosa, menor probabilidade de desenvolvimento de resistência medicamentosa, melhora das propriedades farmacocinéticas, janela terapêutica ideal, aumento do potencial sinérgico e menor custo de tratamento (MORPHY; RANKOVIC, 2005; KUCUKSAYAN; OZBEN, 2017).

Portanto, esse artigo visa uma revisão sistemática através do levantamento bibliográfico de estudos envolvendo o uso de moléculas híbridas multialvo como promissores fármacos antitumorais.

2 METODOLOGIA

O seguinte artigo trata-se de uma revisão sistemática na qual adotou-se a medida de pesquisa sobre artigos com temas relacionados. As bases de dados eletrônicas utilizadas foram o Science Direct, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google Acadêmico. Foi dada preferência a revistas e jornais da área de química medicinal, tais como *European Journal of Medicinal, Bioorganic, Medicinal Chemistry, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*.

As pesquisas foram realizadas entre o período de 30 de abril à 10 de maio de 2017, utilizando para busca as seguintes palavras chave: “Cancer”, “Anticancer agents”, “Drug design”, “Hybrid compounds”, “Multitarget



compounds”, “Citotoxicity”, “Antiproliferative activity”.

Selecionaram-se os artigos que apresentaram melhor encaixe na linha de pesquisa, dando-se preferência aqueles nos idiomas inglês, português e espanhol, com o recorte temporal abrangendo o período compreendido entre janeiro de 2010 até a atualidade.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Derivados acridínicos foram utilizados como base por Cui e colaboradores (2016) para o planejamento de compostos híbridos a partir da junção com porções de feniluréia (Figura 1) para obtenção de atividade antitumoral a partir da inibição de Src e MEK em linhagens celulares K562 e HepG-2. Ambas são proteínas quinases responsáveis por processos tumorais as quais o tratamento separado não se mostra efetivo, sendo então a combinação de dois inibidores um efeito sinérgico benéfico. Os derivados acridínicos são drogas potentes para o tratamento do câncer, principalmente devido a sua ação sobre o DNA, topoisomerasas e telomerase, sendo alguns derivados responsáveis por atividade inibitória em proteínas tirosina quinases. A hibridação com porções de feniluréia objetivou a melhora da bioatividade. O estudo demonstrou uma boa atividade citotóxica *in vitro*, onde a maioria dos compostos sintetizados apresentaram um baixo nível micromolar de IC₅₀ contra células K562 *in vitro*. Em particular, o composto **8m** inibiu Src (59.67%) e MEK (43.23%) a 10 µm, apresentando atividade moderada contra ERK e AKT e indução a apoptose K562.

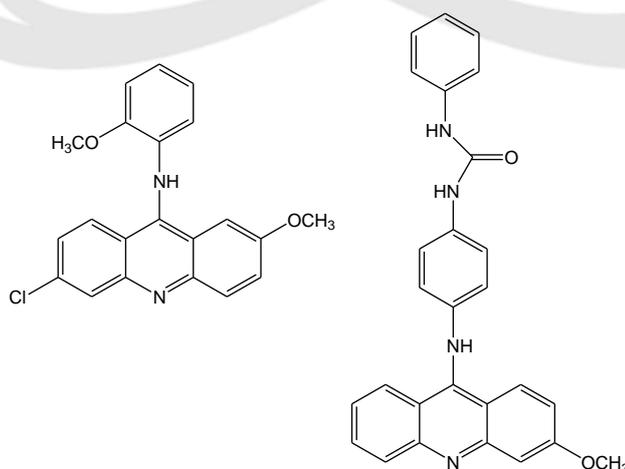


Figura 1 – Derivado acridínico e composto híbrido (8m) representante da série

HE e colaboradores (2015) propuseram moléculas híbridas de triplo alvo (inibidores HDAC/Topoisomerase 1/Topoisomerase 2) a partir da hibridização do SAHA (ácido hidroxâmico suberoilânilda) com derivados da evodiamina (Figura 2). O SAHA é um composto que possui a propriedade de inibição das histonas deacetilases (HDAC), enzimas que são responsáveis por regular a acetilação das histonas e outras proteínas, controlando assim a transcrição e relação de genes, bem como a proliferação celular, migração, morte e angiogênese. A evodiamina é um alcaloide isolado da *Evodiae fructus* possuente de diversas atividades biológicas, dentre elas encontra-se a atividade inibidora dual de topoisomerase I/II, encontrada em seu derivado 3-amino-10-hidroxi-evodiamina. Uma série de novos compostos híbridos foi sintetizada, obtendo-se uma atividade inibidora potente, apresentando adicionalmente bom efeito antiproliferativo e notável efeito apoptótico, principalmente no composto **8c** (Figura 2).

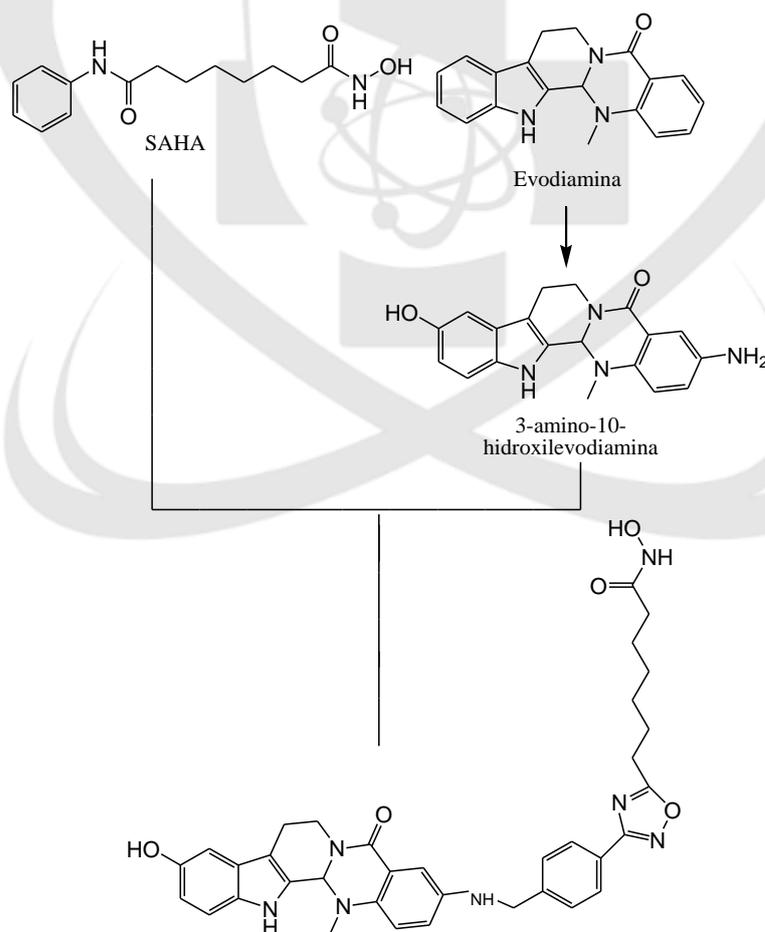


Figura 2 – Compostos de partida para hibridização e representante da série (8c)

No artigo “*Design, synthesis and anticancer activities of stilbene-coumarin hybrid compounds: Identification of novel proapoptotic agents*”, Belluni et al. (2010) realizaram o planejamento e síntese de compostos híbridos estilbeno-cumarina (Figura 3). As cumarinas são um grande grupo de metabólitos secundários que apresentam amplo espectro de atividade biológica e baixa toxicidade, sendo sua atividade antitumoral executada por uma variedade de mecanismos. O resveratrol (3,5,4'-*trans*-trihidroxiestilbeno), assim como as cumarinas, apresenta diversas atividades farmacológicas, sendo a sua propriedade anticâncer atribuída principalmente ao seu efeito pró apoptótico, sendo o seu efeito citotóxico melhorado pelo aumento de grupamentos metóxi na molécula. Compostos da nova série apresentaram uma média micromolar baixa de IC50 sobre as linhagens celulares de câncer de pulmão (H460). Esses apresentaram ação nas fases G2/M, induzindo a célula tumoral a apoptose.

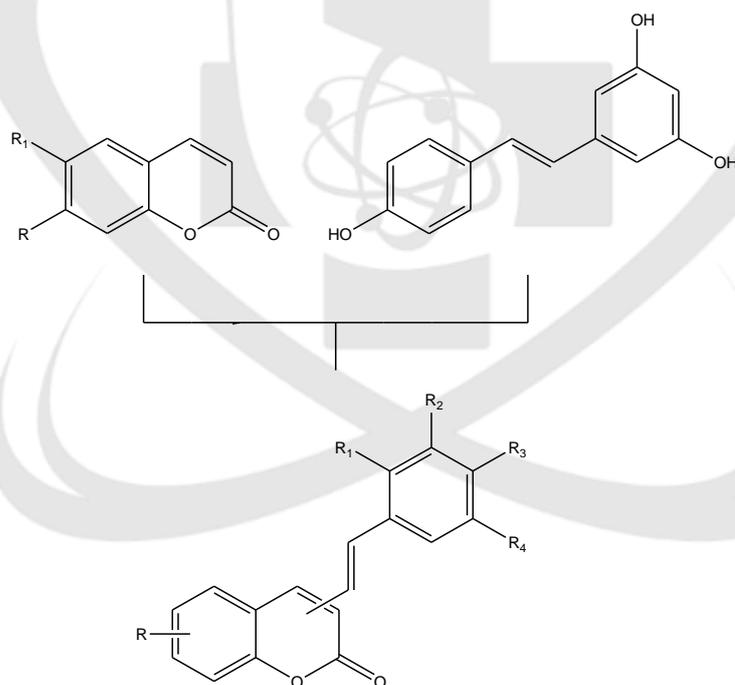


Figura 3 – Moléculas iniciais, cumarina e resveratrol, e núcleo híbrido das novas moléculas

Compostos híbridos com o intuito de causar um aumento na oxidação das células tumorais foram sintetizados e estudados por Noh e colaboradores (2015). As células tumorais produzem uma maior quantidade de espécies reativas de oxigênio (ROS), utilizam dessas para o aumento da proliferação e adaptaram-se ao estresse

oxidativo pela ativação de sistemas antioxidantes pelo aumento da ativação da glutathione (GSH). Entretanto, células tumorais são mais suscetíveis a ação de ROS induzidos por agentes exógenos do que as células normais, e esses níveis muito elevados de ROS podem causar dano celular e apoptose. Sendo assim, a partir dessa premissa, os autores planejaram compostos híbridos de metileno quinona-cinamaldeído (QCA) (Figura 4). O metileno quinona (QM) é um composto inibidor das atividades antioxidantes que age ao alquilar a GSH, enzima antioxidante chave para as células tumorais. O cinamaldeído irá contribuir com essa atividade ao agir por outra via, induzido a geração intracelular de ROS principalmente na mitocôndria. Os estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que o QCA é ativado pelo pH ácido e H₂O₂ para liberar o metileno quinona e o cinamaldeído, respectivamente, causando assim a apoptose a essas células por meio dessa estratégia de alteração do equilíbrio redox para atingir células cancerosas de forma mais específica e efetiva.

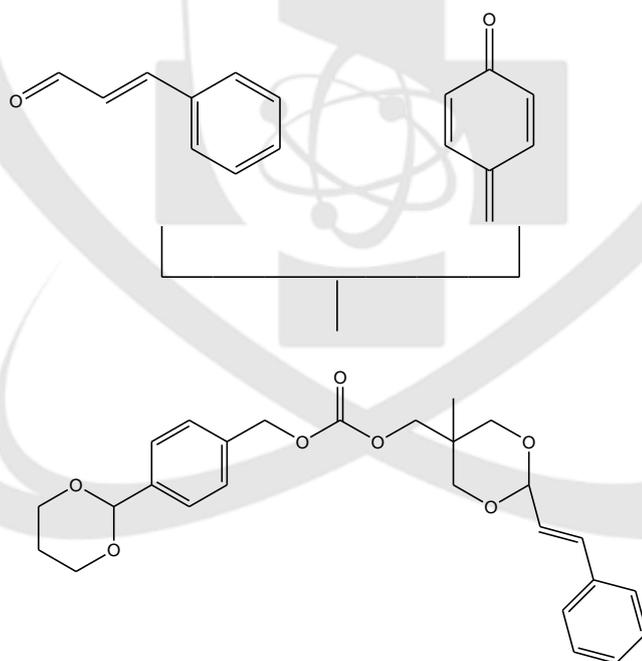


Figura 4 – Cinamaldeído, metileno quinona e composto híbrido QCA

Punganuru e colaboradores (2015), no artigo “*Design and synthesis of a C7-aryl piperlongumine derivative with potent antimicrotubule and mutant p53-reactivating properties*”, sintetizaram novos compostos híbridos pela arilação da piperlongumine, alcaloide capaz de aumentar a quantidade de ROS nas células cancerígenas, na posição C-7 com a combrestatina-A4 (CA4), que mimetiza um agente antimicrotúbulo (Figura 5). Os novos compostos exibiram uma potente atividade

antiproliferativa contra oito linhagens de células cancerígenas, em particular, linhagens de células de câncer de mama (SKBR-3) que possuem a mutação R175H no supressor p53. O composto **KSS-9** foi escolhido para estudos mais extensos, apresentando geração de ROS, glutationação de proteínas, interrupção da polimerização de tubulinas *in vitro*, desestabilização dos microtúbulos, indução ao bloqueio do ciclo celular nas fases G2/M, reativação da mutação de p53 e restauração da atividade biológica da proteína mutante R175H em células SKBR3 testadas. Sendo assim, mecanicamente, a perturbação redox em células de câncer causada por esse composto híbrido parece ser responsável pelo processo de reativação do p53.

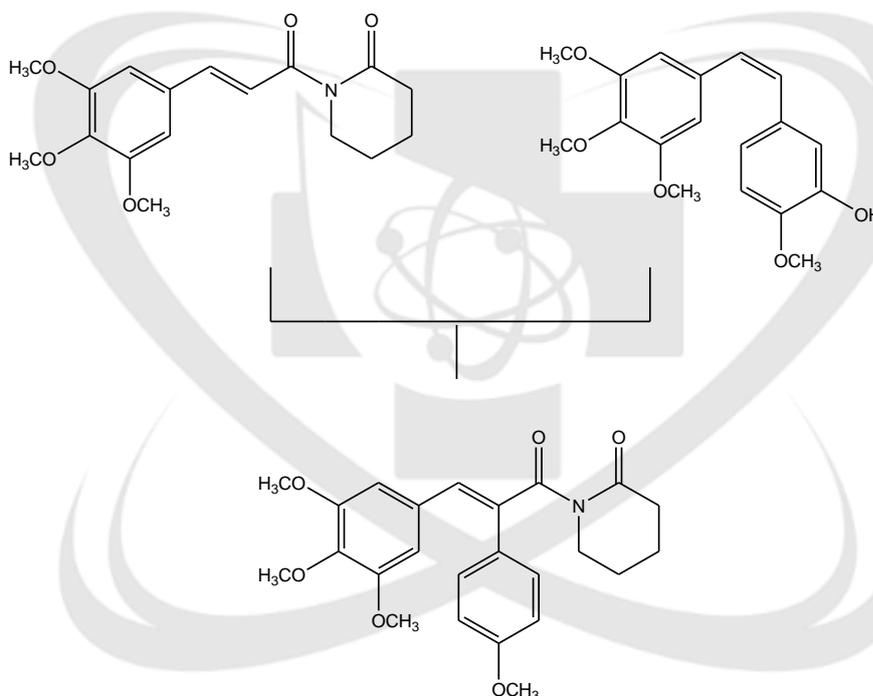


Figura 5 – Aril C-7 piperlongumine e seus componentes

4 CONCLUSÃO

Por meio desses estudos vemos que embora os fármacos anticâncer tradicionais sejam largamente usados e, em alguns casos, eficazes, ainda é necessário o planejamento de fármacos que sejam mais potentes e específicos para as células tumorais. Os resultados obtidos por meio da pesquisa bibliográfica indicaram atividades promissoras alcançadas pelos



compostos híbridos multialvo com ação antitumoral, demonstrando a relevância dessa estratégia de planejamento racional de fármacos, tendo em vista que por meio desse método, como foi apresentado por alguns dos artigos, é possível se obter diversas vantagens, entre elas a possibilidade de administrar medicamentos que sozinhos não possuem a capacidade de atingir seu alvo ou potência desejada, seja devido as propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas.

5 REFERÊNCIAS

ABELOFF, M. D.; ARMITAGE, J. O.; NIEDERHUBER, J.; KASTAN, M.; MCKENNA, W. **Abeloff's clinical oncology**. USA: Churchill Living-stone/Elsevier Philadelphia, 2008.

ALFAROUK, K. O.; STOCK, C. M.; TAYLOR, S.; WALSH, M.; MUDDATHIR, A. K.; VERDUZCO, D.; BASHIR, A. H.; MOHAMMED, O. Y.; LHASSAN, G. O.; HARGUINDEY, S. Resistance to cancer chemotherapy: failure in drug response from ADME to P-gp. **Cancer Cell Int.**, v. 15, p. 1-13, 2015.

AMIN, S. A.; ADHIKARI, N.; AGRAWAL, R. W.; JHAN, T.; GAYEN, S. Possible Binding Mode Analysis of Pyrazolo-triazole Hybrids as Potential Anticancer Agents through Validated Molecular Docking and 3D-QSAR Modeling Approaches. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 14, p. 515-527, 2017.

BELLUTI, F.; FONTANA, G.; DAL, BO. L.; CARENINI, N.; ZUNINO, F. Design, synthesis and anticancer activities of stilbene-coumarin hybrid compounds: identification of novel proapoptotic agents. **Bioorg. Med. Chem.**, v.18, n. 10, p. 3543-3550, 2010.

CUI, Z.; LI, X.; LI, L.; ZHANG, B.; GAO, C.; CHEN, Y.; TAN, C.; LIU, H.; XIE, W.; YANG, T.; JIANG, Y. Design, synthesis and evaluation of acridine derivatives as multi-target Src and MEK kinase inhibitors for anti-tumor treatment. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 24, n. 2, p. 261-269, 2016.

FORTIN, S.; BÉRUBÉ, G. Advances in the development of hybrid anticancer drugs. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 8, n. 8, 2013.

HE, S.; DONG, G.; WANG, Z.; CHEN, W.; HUANG, Y.; LI, Z.; JIANG, Y.; LIU, N.; YAO, J.; MIAO, Z.; ZHANG, W.; SHENG, C. Discovery of Novel Multiacting Topoisomerase I/II and Histone Deacetylase Inhibitors. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 6, p. 219-243, 2015.

HOLOHAN, C.; VAN SCHAEYBROECK, S.; LONGLEY, D. B.; JOHNSTON, P. G. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. **Nat. Rev. Cancer**, v. 13, p. 714-726, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Coordenação de



Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2015, 124p.

KUCUKSAYAN, E.; OZBEN, T. Hybrid Compounds as Multitarget Directed Anticancer Agents. **Curr. Med. Chem.**, v. 17, p. 907-918, 2017.

LI, Y.; LI, P.; ROBERTS, M. J.; AREND, R. C.; SAMANT, R. S.; BUCHSBAUM, D. J. Multi-targeted therapy of cancer by niclosamide: A new application for an old drug. **Cancer Letters**, v. 349, p. 8-14, 2014.

MILLAN, M. J. On 'polypharmacy' and multi-target agents, complementary strategies for improving the treatment of depression: a comparative appraisal. **Internation Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, p. 1009-1037, 2014.

MORPHY, R.; RANKOVIC, Z. Designed Multiple Ligands. An Emerging Drug Discovery Paradigm. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 21, p. 6523-6543, 2005.

NOH, J.; KWON, B.; HAN, E.; PARK, M.; YANG, W.; CHO, W.; YOO, W.; KHANG, G.; LEE, D. Amplification of oxidative stress by a dual stimuli-responsive hybrid drug enhances cancer cell death. **Nature communications**, v. 6, p. 1-9, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Câncer. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/cancer/en/>>. Acessado em 09 de maio de 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Guide do Cancer Early Diagnosis**. 2017, p. 48.

PEDROSA, M. O.; CRUZ, R. M. D.; VIANA, J. O.; MOURA, R. O.; ISHIKI, H. M.; BARBOSA FILHO, J. M.; DINIZ, M. F. F. M.; SCOTTI, M. T.; SCOTTI, L. MENDONÇA JUNIOR, F. J. B. Hybrid Compounds as Direct Multitarget Ligands: A Review. **Curr. Med. Chem.**, v. 17, p. 1044-1079, 2017.

PUNGANURU, S.R.; MADALA, H.R.; VENUGOPAL, S.N.; SAMALA, R.; MIKELIS, C.; SRIVENUGOPAL, K.S. Design and synthesis of a C7-aryl piperlongumine derivative with potent antimicrotubule and mutante p53-reactivating properties. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 107, p. 233-244, 2015.

SUNIL, D.; KAMATH, P. R. Multi-Target Directed Indole Based Hybrid Molecules in Cancer Therapy: An Up-To-Date Evidence-Based Review. **Curr. Med. Chem.**, v. 17, p. 959-985, 2017.

VIEGAS-JUNIOR, C.; DANUELLO, A.; DA SILVA BOLZANI, V.; BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. **Curr. Med. Chem.**, v. 14, p. 1829-1852, 2007.