

RESUMO

No decurso da pesquisa de novas classes de compostos com actividade antitumoral foram sintetizadas recentemente, no Centro de Estudos de Química Orgânica, Fitoquímica e Farmacologia da Universidade do Porto (CEQOFFUP), xantonas preniladas e flavonas preniladas e geraniladas. Neste trabalho foi avaliada a potencial actividade antitumoral destes compostos em linhas celulares tumorais humanas, representativas do tumor mamário, nomeadamente MCF-7 (linha adenocarcinoma da mama com receptores estrogénicos (ER+)) e MDA-MB-231 (linha adenocarcinoma da mama sem receptores estrogénicos (ER-)) e do tumor pulmonar, designadamente NCI-H460 (linha tumoral de células não pequenas do pulmão). No decorrer desta pesquisa foi também estudado de que forma as modificações moleculares, tais como prenilação e geranilação, afectaram a actividade dos compostos e, sempre que possível, foi estabelecida uma relação estrutura-actividade.

No que respeita às xantonas preniladas, foi verificado que a prenilação da 3,4-di-hidroxixantona (**XXIX**) permitiu obter compostos mais potentes e selectivos para a linha celular MCF-7 (ER+). O composto que mais se destacou foi a xantona **XP13** pela sua actividade inibidora mais potente no crescimento da linha celular de adenocarcinoma da mama ER+, MCF-7 ($GI_{50} = 5,3 \mu M$). Posteriormente, foi pesquisada uma possível actividade estrogénica/antiestrogénica deste composto. Foi verificado que, em meio sem esteróides (RPMI-SFM), esta xantona não apresentou um efeito proliferativo a baixas concentrações. Porém, quando foram utilizadas altas concentrações, a xantona **XP13** revelou um potente efeito antiproliferativo, que foi dependente da dose de composto utilizado, e que foi mais potente na linha celular MCF-7 (ER+) do que na linha celular MDA-MB-231 (ER-). O efeito antiproliferativo da xantona **XP13** na linha MCF-7 (ER+) não foi influenciado pelo meio de cultura usado (meio com esteróides (RPMI) e meio sem esteróides (RPMI-SFM)). Estes resultados sugerem que a **XP13** não deve actuar directamente nos receptores estrogénicos (ERs), podendo estar implicadas outras vias de sinalização do ER. Por fim, foi verificado que a xantona **XP13** potenciou o efeito antiproliferativo do antiestrogénio parcial 4-hidroxitamoxifeno (4-OHT, **XIV**) na linha celular MCF-7 (ER+).

No que respeita aos derivados flavónicos, foi verificado que nenhuma das seis flavonas investigadas, resultantes da prenilação e da geranilação da baicaleína (BAIC, **XIX**), apresentaram uma actividade citotóxica superior à BAIC (**XIX**), para as linhas celulares tumorais estudadas (MCF-7 (ER+), MDA-MB-231 (ER-) e NCI-H460). Porém, a monoprenilação em C(7) permitiu obter um composto (**FP2**) com uma actividade inibidora selectiva no crescimento da linha celular MCF-7 (ER+). Posteriormente, foi pesquisada uma possível actividade estrogénica/antiestrogénica deste composto. Foi verificado que, em meio sem esteróides (RPMI-SFM), a flavona **FP2** apresentou um efeito bifásico, caracterizado por um ligeiro efeito proliferativo a baixas concentrações, e um efeito proliferativo a altas concentrações. De seguida, foi avaliado o efeito desta flavona no efeito proliferativo do estradiol (**E2**). Os resultados demonstraram que a **FP2** a baixas concentrações, afectou o efeito mitogénico deste estrogénio, sugerindo uma competição para os ERs por parte destes dois compostos. Por outro lado, a **FP2**

apresentou um efeito inibitório mais potente na linha celular MCF-7 (ER+), quando foi usado o meio de cultura sem esteróides (RPMI-SFM). Estes resultados sugerem um envolvimento directo dos ERs no efeito proliferativo/antiproliferativo da flavona FP2. Por fim, foi verificado que a flavona FP2 potenciou a actividade antiproliferativa dos antiestrogénios 4-OHT (XIV), um antiestrogénio parcial, e do ICI 182,780 (XII), um antiestrogénio total, na linha celular MCF-7 (ER+).

O presente trabalho, além de reforçar alguns dados obtidos em outros estudos com flavonas prenildas, revela ainda resultados compatíveis com uma actividade antiestrogénica *in vitro* de xantonas prenildas. Pelo exposto, poderá considerar-se que o trabalho apresentado, representa uma contribuição promissora para a prevenção e tratamento do cancro da mama hormono-dependente.