

Citotoxicidad *in vitro* y potencialidades de los compuestos quinoides como agentes antitumorales

Cytotoxicity *in vitro* and potential of quinoid compounds as antitumor agents

Imilla Casado Hernández^I, Néstor Mora González^{II}, Gretty Ferrer Carmenates^{II}, Sandra Fernández Torres^{II}, Daily Pino Blanco^I

^I Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

^{II} Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Camagüey. Cuba.

RESUMEN

La búsqueda e identificación de nuevos compuestos activos para la terapéutica del cáncer se ha centrado esencialmente en la investigación de productos naturales y de sus análogos sintéticos. El presente trabajo pretende sistematizar los conocimientos sobre las bases moleculares de la actividad citotóxica de los compuestos quinoides y su uso como agente antitumoral. Se realizó una revisión de artículos originales, de corte experimental, publicados en la década 2004-2014 en algunas bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS). Se constató que numerosos estudios han avalado la capacidad de los productos quinoides de inhibir el crecimiento celular, sustentado en sus posibilidades de dañar al ADN por estrés oxidativo y de interactuar de modo biorreductivo con otras biomoléculas. Además, que la potencia de la citotoxicidad de los compuestos quinoides se incrementa ante cadenas laterales alquiladas y anillos aromáticos unidos al motivo quinona. Las evidencias experimentales sugieren un promisorio futuro de estas moléculas como agentes antitumorales, en base a su citotoxicidad y elevada selectividad ante líneas celulares neoplásicas.

Palabras clave: cáncer, quinonas, citotoxicidad *in vitro*, estrés oxidativo, producto natural, agente antitumoral.

ABSTRACT

The search and identification of new active compounds for cancer therapy has focused mainly on research of natural products and their synthetic analogs. This paper aims to systematize the knowledge of the molecular basis of the cytotoxic activity of the quinoid compounds and their use as an antitumor agent. A review was performed on original articles, experimental section, published in the 2004-2014 decade in some databases of the Virtual Health Library (VHL). Numerous studies have supported the ability of quinoid products inhibiting cell growth, based on their ability to damage DNA by oxidative stress and thus have a biorreductive interaction with other biomolecules. Furthermore, the power of cytotoxicity increases quinoid compounds alkylated with side chains attached to rings and quinone flavored motif. Experimental evidence suggests a promising future of these molecules as antitumor agents, based on their high selectivity and cytotoxicity against neoplastic cell lines.

Keywords: cancer, quinones, in vitro cytotoxic activity, oxidative stress, natural product, antitumoral agent.

INTRODUCCIÓN

En el amplio espectro de enfermedades que cursan con alteración y desregulación del ciclo celular, el cáncer ocupa un lugar importante. Según estimados de la Organización Mundial de la Salud, en 2015 habrían muerto cerca de 84 millones de personas si no se toman acciones preventivas.¹

En los países desarrollados, el cáncer representa más del 20 % de todas las muertes. Cada año, más de 11 millones de personas son diagnosticadas con cáncer en todo el mundo.² No obstante, se conoce que más del 70 % de las muertes por esta enfermedad ocurren en países del tercer mundo.³

En Cuba, el Anuario Estadístico de Salud 2013 reporta que la tasa de mortalidad por enfermedades del corazón cedió el primer lugar a la tasa de mortalidad por tumores malignos. El mayor número de defunciones por cáncer se produjo por los tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón, próstata, intestino, excepto el recto, y de otros tumores del tejido linfático y de los órganos hematopoyéticos.³

Aunque las causas particulares que desencadenan esta enfermedad no son todavía suficientemente conocidas, el estudio de su biología ha permitido asumir estrategias para la evaluación de nuevos principios activos que conducirán al descubrimiento de novedosas dianas terapéuticas y permitirán su tratamiento efectivo.

Los productos naturales han probado ser la fuente más segura y económica de nuevas y efectivas drogas o metabolitos secundarios con propiedades farmacológicas, especialmente de agentes anticáncer. El 63 % de este tipo de drogas introducidas en los últimos 25 años, son productos naturales o han sido esbozados a partir de fuentes naturales.^{See comment in PubMed Commons below^{4,5}}

Debido a su amplio espectro estructural, los productos naturales aportan "compuestos líderes" o nuevas entidades químicas (NEQ) para el mejoramiento terapéutico, por

modificación molecular. Por otra parte, la combinación de productos tóxicos naturales y anticuerpos monoclonales o polímeros acarreadores, pudiera convertirse en una terapia "diana" más eficaz.⁶

El uso de metodologías que incluyan la selección biorracional del taxa o grupo botánico/zoológico para la investigación química, y la búsqueda de la NEQ basado en la espectroscopía 2D - NMR (Resonancia Magnética Nuclear) de extractos no fraccionados, permite un descubrimiento acelerado de estas moléculas.^{See comment in PubMed Commons below}^{7,8}

Aunque la biodiversidad del mundo garantiza una fuente ilimitada de diversidad estructural para la bioprospección por programas internacionales de descubrimiento de drogas, muchas fuentes de productos naturales permanecen desaprovechadas. No obstante, esta búsqueda de biodiversidad predictiva supone un desafío y la incorporación de otras disciplinas como la etnofarmacología, la quimiosistemática, la ecología y la genómica.⁹⁻¹¹

En Cuba, la bioprospección adquiere especial connotación debido a la alta conservación de los ecosistemas y al elevado grado de endemismo.

Como estructuras químicas relevantes se destacan, por su amplia distribución en el mundo animal, las benzoquinonas, que han sido identificadas en varias familias del orden Artrópoda. Entre la gran gama estructural de señales químicas se destacan las secreciones defensivas de dichos organismos, que constituyen una de las manifestaciones más extraordinarias de la diversidad molecular y estructural en el espacio químico de la biodiversidad.¹² Específicamente los milípedos -como representantes de nuestra fauna- se destacan por la eyección de secreciones tóxicas a otros animales, las que podrían ser fuente apreciable de importantes sustancias con propiedades desconocidas.

Las quinonas son compuestos farmacológica y toxicológicamente interesantes y ocupan un lugar importante entre los diferentes tipos de agentes antitumorales; existen en nuestro entorno, como en el diesel^{See comment in PubMed Commons below}¹³ y las comidas; ^{See comment in PubMed Commons below}¹⁴ también como ingrediente natural en varios productos derivados de plantas, incluidos vegetales, frutas, granos, café, té, cerveza y vino. Los quinoides pueden prepararse también mediante diversas técnicas sintéticas, como la oxidación de precursores no quinonoides, métodos de ciclización y condensación. Considerando los principios de la Química Verde (*green chemistry*)¹⁵ varias quinonas se han sintetizado en condiciones no convencionales.¹²

La exposición humana a las quinonas puede ser a través del medioambiente,^{See comment in PubMed Commons below}¹⁶ de tipo ocupacional, dietética, por el humo de cigarro y, además, por exposición al benceno, que puede ser metabolizado a hidroquinona (HQ). La HQ ha sido utilizada también en productos cosméticos tales como tintes de pelo y pinturas de uñas.¹⁷ Por otra parte, pueden ser generadas en el organismo como resultado de algún metabolismo xenobiótico a través del citocromo p450.¹⁸

La evaluación de las propiedades toxicológicas y citotóxicas de las sustancias químicas mediante ensayos *in vitro*, se ha convertido en una alternativa competitiva a la experimentación *in vivo*, como consecuencia de los cuestionamientos éticos que a este tipo de evaluaciones han hecho las organizaciones protectoras de los animales y por razones de índole económico. Los logros alcanzados en el cultivo de líneas celulares, las mejoras en los modelos manipulados genéticamente, el aumento de la especificidad y la sensibilidad de los biomarcadores bioquímicos, morfológicos, electrofisiológicos, y el desarrollo en las técnicas de biología molecular, han favorecido el desarrollo de los estudios de citotoxicidad *in vitro*.^{19,20}

Teniendo en cuenta los argumentos señalados, este artículo ha pretendido sistematizar los conocimientos sobre las bases moleculares de la actividad citotóxica de las quinonas y su uso como agente antitumoral, de modo que se constituya en evidencia de interés para los estudios de bioprospección que se realizan en nuestro país y otras regiones del mundo.

DESARROLLO

Se realizó una revisión que consideró artículos originales y de corte experimental publicados en la década 2004 - 2014, en algunas bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de Cuba.

Se emplearon los descriptores MeSH (por sus siglas en inglés, *Medical Subject Headings*) y DeCS (Descriptor de Ciencias de la Salud). La estrategia de búsqueda combinó diferentes palabras claves y los operadores lógicos:

1. Cancer.
2. Natural product.
3. Quinones.
4. *In vitro* cytotoxic activity.
5. Oxidative stress.
6. Antitumoral agent.

Combinaciones de términos: 1 AND 4; 2 OR 3 AND 4; 1 AND 5; 2 OR 3 AND 5; 1 AND 6; 1 AND 5; 2 OR 3 AND 6.

El asunto más importante sobre el conocimiento del cáncer no solo radica en que se halle la cura definitiva por el método más efectivo, sino también en que el método utilizado sea el que menos efectos nocivos secundarios pueda ocasionar.

La búsqueda de soluciones con el uso de productos naturales, y específicamente el trabajo con estructuras quinoides, ha mostrado resultados alentadores.

Los compuestos quinoides naturales y sintéticos poseen una variedad de propiedades biológicas tales como antibacterial, antifúngica, antiprotozoaria, antiinflamatoria, antioxidante, inhibición de la reverso transcriptasa HIV-1 y actividad antitumoral; y los principales procesos biológicos involucrados con esta última actividad son la intercalación del ADN, la alquilación biorreductiva de biomoléculas y la generación de oxirradicales a través del "ciclo redox".^{2,21-29} Ciertamente, su interrelación con numerosos procesos, incluido el desencadenamiento de importantes eventos celulares, permite su explotación con fines terapéuticos.²²

La toxicidad celular o citotoxicidad se define como los efectos adversos que resultan de la interferencia con estructura, procesos celulares, o ambos, que se suceden en todas las células y son esenciales para el funcionamiento, supervivencia y proliferación celular.^{19,26}

Específicamente, la toxicidad de las quinonas ocurre por dos mecanismos: a) la formación de enlaces covalentes con biomoléculas por adición química de Michael, y b) la reducción catalítica de oxígeno (O_2) a anión superóxido (O_2^-) y otras especies reactivas del O_2 (ERO).^{2, 29-31} Según el mecanismo por el que la quinona cause la toxicidad se forman semiquinonas u O_2^- , y ambos pueden generar radical hidroxilo, el cual es la causa de la rotura de las cadenas de ADN.

La 1,4- naftoquinona ("ciclo redox"), incluida menadiona y DMNQ (2,3- dimetoxi- 1,4- naftoquinona), ha sido largamente estudiada como modelo de compuesto quinoides en el campo de la Toxicología.^{32,33} Ishihara y col encontraron datos que sugieren que células con elevada actividad reductasa son susceptibles a quinonas de ciclo redox, lo que provee de evidencia esencial para valorar la toxicidad de drogas con base quinona durante su proceso de desarrollo.³⁴

Un antioxidante usado como aditivo de comidas, la tert-butilhidroquinona (BHQ), exhibe un efecto anticáncer a bajas dosis pero es carcinogénico en roedores a altas dosis. BHQ es metabolizado a tert-butilquinona (TBQ), que luego es convertido en 6-tert- butil- 2,3- epoxi- 4- benzoquinona (TBE). Ambos compuestos son citotóxicos, pero sus mecanismos no han sido totalmente caracterizados.

Se reporta un estudio reciente donde se investigaron los mecanismos tóxicos de TBQ y TBE, y el sistema de defensa frente a estas dos p-quinonas, usando células de cáncer de pulmón A549. Ambas resultaron citotóxicas para células A549, no así los metabolitos reducidos de BHQ y ella propiamente.³⁵

TBQ y TBE reaccionaron con glutatión reducido y redujeron el nivel de glutatión en células A549, lo que sugiere que la toxicidad de estas p-quinonas es causada a través de su elevada reacción electrofílica con biomoléculas. Las células A549 tratadas también mostraron niveles incrementados de vacuolas autofágicas y proteína LC3-II, que son marcadores específicos de autofagia.³⁵

El uso de un inhibidor de autofagia, 3-metiladenina (3MA), disminuyó la producción de LC3-II pero potenció la citotoxicidad inducida por TBQ y TBE, lo que sugiere que la autofagia contribuye a aliviar los daños por citotoxicidad de estas quinonas. Además, se demostró la supresión de la citotoxicidad inducida por TBE y la disminución de la activación de la autofagia, por sobreexpresión de aldo- keto reductasa (AKR) 1B10 que redujo eficientemente a TBE en TBEH.³⁵

Estos datos aportan evidencias, por primera vez, de la contribución de la autofagia y de la enzima AKR al sistema defensivo, frente a la citotoxicidad causada por metabolitos electrofílicos p- uinoides de BHQ.³⁵

Ha sido reportado por el Programa Nacional de Toxicología (NTP) de Estados Unidos, que la exposición a HQ produce adenomas del túbulo renal y exacerba la progresión crónica espontánea de nefropatías en ratas macho F344. Dicho compuesto puede ser metabolizado a benzoquinona, la cual es potencialmente hematotóxica, genotóxica y carcinogénica; y además puede inducir la formación de radicales libres, que predispone a la célula a daño oxidativo.³²

Estudios en células HepG2 (hepatoma humano) mostraron que la HQ ejerce efectos genotóxicos significativos, probablemente a través del daño al DNA por estrés oxidativo; y demostraron la importante función como antioxidante intracelular del glutatión (GSH), responsable de la defensa celular contra el daño al DNA inducido por HQ.³²

El transporte relacionado con sustancias particuladas se asocia con efectos adversos a la salud. Se ha hipotetizado que cuando se transportan quinonas, ellas son capaces de generar ERO, lo que contribuye a dichos procesos perjudiciales. Los impactos del transporte relacionado con sustancias particuladas y las quinonas en los procesos inflamatorios y en el daño genotóxico, son menos conocidos.

El análisis del impacto antiinflamatorio y genotóxico de extractos orgánicos en el proceso de transporte intracelular usando la línea celular de cáncer epitelial de pulmón A549, permitió revelar la contribución de las quinonas.³⁶

Los compuestos orgánicos causaron una citotoxicidad significativa y daño al ADN, pues activaron positivamente a varios genes proinflamatorios e interleucinas (IL-6, IL-8, TNF, genes reguladores del receptor de hidrocarburos aromáticos Cyp1a1 y 1b1). También se incrementaron de modo concomitante las ERO, lo que sugiere que el transporte intracelular de compuestos orgánicos puede mediar los efectos genotóxicos y antiinflamatorios a través de vías relacionadas con el estrés.³⁶

Por otra parte se compararon los efectos de las quinonas aerotransportadas: 9,10-antraquinona (AQ) y 1,4-naftoquinona (NQ). La NQ indujo un daño significativo al ADN en células A549. También reguló positivamente a los genes de IL-8, TNF y Mcp-1; mientras que AQ indujo la expresión de genes Rantes. Estos resultados sugieren que ambas quinonas pueden participar en la respuesta pro-inflamatoria a través de la liberación de diferentes tipos de citocinas/quimocinas.³⁶

Se conoce que las quinonas bifenil policlorinadas (PCB) causan efectos tóxicos, pero sus mecanismos no están esclarecidos. De tal modo, un estudio reciente se propuso examinar si la 2,3,5 tricloro- 6- fenil- (1,4) benzoquinona (PCB29- pQ) induce la muerte celular por la vía de la apoptosis.³⁷

Los resultados mostraron que la exposición de células HepG2 a PCB29- pQ, disminuye la viabilidad celular de manera dependiente del tiempo. El ensayo de lactato deshidrogenasa también resultó en la citotoxicidad de PCB29- pQ. La tinción con dihidrocloruro de 4',6- Diamino- 2- fenilindol y la citometría de flujo, confirmaron que la benzoquinona causó la muerte celular por apoptosis, dependiente de dosis, en células HepG2. Por otra parte, se encontró que la exposición a PCB29- pQ incrementó el nivel de ROS, disminuyó el potencial de membrana mitocondrial e indujo la translocación de citocromo c desde la mitocondria hasta el citosol, en las mismas células.³⁷

La exposición a PCB29- pQ indujo regulación negativa en Bcl-2, y positiva en Bax; además, ruptura de la polipolimerasa ADP- ribosa, acompañado del incremento de la expresión de caspasa 3/9 y p53. De tal modo, se concluyó que PCB29- pQ induce en células HepG2 apoptosis guiada por ROS, mediada por la vía mitocondrial y dependiente de la ejecución por caspasas.³⁷

Se conoce que la leucemia hiperproliferativa de células T es resistente a la vía apoptótica dependiente de caspasas, por lo que su elevada sensibilidad a las drogas con motivo quinona es suficiente para causar citotoxicidad dependiente de estrés oxidativo en dichas células, lo que a su vez permite considerar a este tipo de leucemia como una diana importante para el tratamiento con dichos productos naturales.³⁸

La literatura científica también reporta la descripción de varios productos naturales marinos de tipo terpeno- hidroquinonas y quinonas.^{15-17,39-43} El avarol y la avarona, aislados de la esponja *Dysidea avara*, han atraído mucha atención debido a su citotoxicidad frente a células tumorales.^{15,39,40}

Derivados oxidados/degradados a partir de naftoquinonas/naftohidroquinonas obtenidas previamente, permitieron mejorar la actividad de avarol y avarona, y evaluar la influencia de la funcionalidad de la cadena y del anillo parcialmente saturado en el fragmento quinona/hidroquinona. Todos los derivados preparados - evaluados en cuanto a su toxicidad- mostraron valores de inhibición del crecimiento entre 0,4 y 34 μM (expresados como la concentración micromolar de un compuesto, que causa una reducción del 50 % en el crecimiento celular después de 72 horas de exposición a la droga [IC_{50}]).¹⁵

Se evaluó la citotoxicidad de 4 - leucina avarona, un amino derivado de la esponja *D. avara*, y del metabolito secundario avarona, usando el ensayo de MTT "in vitro" en siete tumores sólidos humanos. El compuesto indujo una respuesta citotóxica dependiente de la dosis, en todas las células tumorales; y mostró mejor actividad hacia las líneas celulares de pulmón (A549) y colon (HT-29) (IC_{50} 7,40 μM y 9,62 μM , respectivamente), que hacia las células de adenocarcinoma de mama ER positivo MCF-7 y ER negativo MDA-MB-231, de adenocarcinoma de próstata PC-3 y el carcinoma epitelial de cérvix, células HeLa (IC_{50} 14,29 y 15,54 μM , respectivamente). No se encontró toxicidad frente a la línea celular de fibroblastos fetales de pulmón (MRC-5), a la concentración usada. De acuerdo con los datos experimentales obtenidos, la estructura quinona sesquiterpenoide de avarona puede inspirar el desarrollo de nuevas drogas con potencialidad citotóxica en el cáncer de pulmón humano.⁴⁰

Otra esponja marina, del género *Spongosorites*, ha mostrado ser una fuente importante para la obtención de principios activos debido a la producción de alcaloides bis-indoles, los que poseen una estructura química única y un amplio rango de propiedades biológicas que incluye actividad antiviral, antimicrobial y antitumoral. Las nortopsentinas A-C, con su esqueleto 2,4- bis (3'indolil) imidazol, exhiben citotoxicidad *in vitro* frente a células P388 (leucemia murina) y actividad antifúngica frente a *Candida albicans*.¹⁶

Debido a sus potencialidades biológicas, las nortopsentinas han sido consideradas relevantes compuestos líderes para el descubrimiento de nuevos derivados activos. De hecho, varios análogos de nortopsentinas marinas han sido diseñados, sintetizados y evaluados; y específicamente aquellos en los que el motivo imidazol fue cambiado por pirimidina, pirazina y anillos pirazónicos, presentaron una fuerte actividad inhibitoria contra un amplio rango de líneas celulares tumorales humanas (IC_{50} <0,01-89,4 μM).¹⁶ Algunas quinonas sintéticas evaluadas frente a células cancerígenas y fibroblastos normales, han permitido conocer que ciertas modificaciones químicas en el motivo naftoquinona inducen un excelente incremento del índice de selectividad de la citotoxicidad.⁴³

Siguiendo también los principios de bioprospección, un grupo de investigadores alemanes aislaron compuestos naturales del tipo quinonas sesquiterpénicas e hidroquinonas, de las esponjas marinas *Siphonodictyon coralliphagum*, *Spongia sp.*, *Stelospongia conulata* y *Xestospongia wiedemayeri*, y obtuvieron por síntesis química, una batería que luego fue evaluada por sus actividades antiproliferativa, citotóxica, antiflogística, antirreumática y antiinflamatoria.¹⁷

Los productos evaluados mostraron una elevada actividad antiproliferativa y citotóxica contra las líneas celulares L-929 (fibroblastos murinos), K-562 (leucemia humana) y HeLa (carcinoma humano de cérvix); y sus valores de IC_{50} fueron menores en comparación con doxorubicina, que es usado en la terapia del cáncer para el tratamiento de leucemia, linfoma, sarcoma y carcinoma.¹⁷

La investigación química de la esponja *Dactylospongia metachromia* ofreció cinco nuevas aminoquinonas sesquiterpénicas (1-5), dos nuevos benzoaxoles sesquiterpénicos, 6-7 un análogo conocido, el 18- hidroxí- 5- epi- hirtiofenol (8) y un glicerolípido conocido. Los compuestos 1-5 mostraron una potente actividad citotóxica frente a la línea celular de linfoma murino L5178Y, con un rango de valores IC₅₀ desde 1,1 a 3,7 μM. Cuando se evaluó su potencial inhibitorio *in vitro* contra 16 proteínas quinasas diferentes, los compuestos 5, 6 y 8 exhibieron una fuerte actividad inhibitoria frente a las quinasas ALK, FAK, IGF1-R, SRC, VEGF-R2, Aurora-B, METwt y NEK6 (IC₅₀ 0,97-8,62 μM).⁴¹

Otra esponja del mismo género, la *D. elegans*, fue también objeto de estudio bioprospectivo. De ella se aislaron compuestos del tipo quinona sesquiterpénica que mostraron citotoxicidad y selectividad por las líneas celulares tumorales ensayadas, las que fueron: SF-268, H460, MCF-7 y HT-29. Se empleó la línea celular normal mamífera CHO-K1. Todos los compuestos mostraron actividad en un rango IC₅₀ de 1,8–46μM.⁴²

En la búsqueda de nuevas drogas con potencialidades anticáncer, se han diseñado y sintetizado compuestos policíclicos isoquinolinaquinonas, cuya evaluación citotóxica *in vitro* frente a líneas celulares normales y malignas arrojó la evidencia de que algunos de ellos son capaces de desarrollar una actividad significativa comparable a la de la droga de referencia usada (etoposide).¹⁸

El propio estudio de dichos derivados isoquinolínicos mostró que la potencia de la citotoxicidad depende de ciertos elementos estructurales, como pueden ser: la presencia de un anillo piridina o dihidropiridina unido al sistema quinona y la posición del alquil sustituyente, lo cual mejora las interacciones biomoleculares y los procesos reductores.¹⁸

Otros estudios también han señalado las particularidades de la relación estructura-función para el caso de compuestos quinoides. Se ha reportado actividad citotóxica potente en derivados con cadena lateral alquilada saturada y anillo benceno totalmente aromatizado. De hecho, este último mostró la mayor actividad en un ensayo con diferentes compuestos, frente a cultivos de células P-388 (leucemia murina).^{19,20}

El mismo estudio concluyó que los compuestos que contienen un grupo lactona adicional, un espiroéster o un anillo epóxido unido y una cadena lateral abierta funcional, son menos activos; y que el aumento del grado de saturación de la parte terpénica es importante para potenciar la actividad citotóxica. También se confirmó la contribución de la aromatización del anillo unido al motivo quinona.^{19,20,44}

Se reporta una importante relación estructura - función para el imidazol 5,4-f-benzimidazolquinona y algunos derivados iminoquinonas. El compuesto más promisorio, un derivado iminoquinona, ha sido probado por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) en 60 líneas celulares (dosis única y cinco dosis). Usando el programa NCI COMPARE se ha demostrado la correlación entre la actividad de la quinona oxidorreductasa 1 (NQO1) y otros sustratos NQO1. Rasgos estructurales comunes sugieren que el motivo iminoquinona es significativo en relación con la especificidad de NQO1.⁴⁵

Se realizó un arreglo computacional en el sitio activo de NQO1 y se presentó la primera mitomicina C arreglada (MMC) - NQO1. Se demostró la importancia de las pequeñas distancias para la reducción híbrida y la unión de alta afinidad, que son características de MMC y la iminoquinona, y se comprobó su relación con NQO1 por la vía del análisis COMPARE. El arreglo también indicó que la presencia de un

sustituyente capaz de enlazarse con hidrógeno (H₂) a través del residuo His194, es importante, ya que influencia la orientación del sustrato en el sitio activo de NQO1, seguido de una reducción más eficiente.⁴⁵

La influencia del fragmento quinona/hidroquinona y otros rasgos estructurales, tales como las diferentes funcionalidades en el núcleo terpénico, de diterpenilnaftoquinonas/ hidroquinonas y antraquinonas, se consideraron en relación con su citotoxicidad y selectividad frente a células neoplásicas. Varios de los compuestos mostraron valores de IC₅₀ por debajo del nivel micromolar y cuatro de ellos fueron evaluados por el panel de muestreo de NCI. Los resultados mostraron una selectividad importante por las líneas de cáncer renal y se identificaron a dichos compuestos como un grupo muy promisorio de antineoplásicos.⁴⁶

Las fuentes de compuestos del tipo quinonas/hidroquinonas pueden sugerir un interés ligeramente superior en dependencia de la relación estructura - función existente en el organismo que la posee.

Sistematizar la búsqueda de información química, bioquímica, estructural y genética en fuentes naturales (organismos vivos y sus procesos metabólicos, productos de interacciones organismo - medio) que se pueden transformar en productos comercialmente viables con alto valor agregado tecnológico e intelectual para aplicaciones farmacéuticas, puede constituir una estrategia sostenible, de interés en la terapéutica del cáncer.²¹

El estudio de las quinonas promete ser adecuado en la búsqueda de nuevas entidades estructurales y farmacéuticas de carácter antitumoral, partiendo de su citotoxicidad en líneas celulares neoplásicas y de los mecanismos básicos que subyacen a dicho efecto. La toxicidad de los compuestos quinoides frente a líneas celulares tumorales, dependiente de su estructura química, los convierte en potenciales agentes antitumorales. Su búsqueda y evaluación a partir de fuentes naturales constituye una estrategia valiosa en la bioprospección de nuevas entidades estructurales y farmacéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global status report on non communicable diseases [Internet]. Geneva: WHO; 2010 [cited 2014 Oct 4]. Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/index.html
2. Tambama P, Abegaz B, Mukanganyama S. Antiproliferative Activity of the Isofuranonaphthoquinone Isolated from *Bulbine frutescens* against Jurkat T Cells. *Biomed Res Int.* 2014;2014:752941. doi: 10.1155/2014/752941.
3. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud, 2013. La Habana: Ministerio de Salud Pública;2013. [citado 2014 Oct 4]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2014/05/anuario-2013-esp-e.pdf>
4. Kingston DG. A Natural Love of Natural Products. *J Org Chem.* 2008 Jun;73(11):3975–84. doi: 10.1021/jo800239a.
5. Kingston DG. Modern Natural Products Drug Discovery and its Relevance to Biodiversity Conservation. *J Nat Prod.* 2011;74(3):496–511. doi:10.1021/np100550t.

6. Karikas GA. Anticancer and chemopreventing natural products: some biochemical and therapeutic aspects. *J BUON* 2010 Oct-Dec;15(4):627-38.
7. Deyrup S, Eckman LE, McCarthy PH, Smedley SR, Meinwald J, Schroeder FC. 2D NMR-spectroscopic screening reveals polyketides in ladybugs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(24):9753-8. doi: 10.1073/pnas.1107020108.
8. Coseri S. Natural products and their analogues as efficient anticancer drugs. See comment in PubMed Commons below *Mini Rev Med Chem* 2009 May;9(5):560-71.
9. Tan G, Gyllenhaal C, Soejarto DD. Biodiversity as a source of anticancer drugs. *Curr Drug Targets*. 2006;7(3):265-77.
10. Harvey AL. Natural products as a screening resource. *Curr Opin Chem Biol*. 2007;11(5):480-4.
11. See comment in PubMed Commons below Gordaliza M. Natural products as leads to anticancer drugs. *Clin Transl Oncol*. 2007; 9(12):767-76.
12. Tacoronte Morales JE, Chervas T, Prieto Trueba D, Rodríguez Aragonés C, Díaz Aspiazu M, González Cairo V. Una benzoquinona natural aislada de la secreción defensiva de un milípedo cubano endémico, *Rhinocricus duvernoyi* Karsch, del Valle de Yumurí. *Revista CENIC Ciencias Químicas*. 2005;36(2):115-6.
13. Gurbani D, Bharti SK, Kumar A, Pandey AK, Ana GR, Verma A et. al. Polycyclic aromatic hydrocarbons and their quinones modulate the metabolic profile and induce DNA damage in human alveolar and bronchiolar cells. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216(5):553-65. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.04.001.
14. Endo S, Nishiyama A, Suyama M, Takemura M, Soda M, Chen H et. al. Protective roles of aldo-keto reductase 1B10 and autophagy against toxicity induced by p-quinone metabolites of tert-butylhydroquinone in lung cancer A549 cells. *Chem Biol Interact*. 2015 Jun 5;234:282-9. doi: 10.1016/j.cbi.2014.09.023.
15. Anastas P, Eghbali N. Green chemistry: principles and practice. *Chem Soc Rev*. 2010 Jan;39(1):301-12. doi: 10.1039/b918763b.
16. Gurbani D, Bharti SK, Kumar A, Pandey AK, Ana GR, Verma A et. al. Polycyclic aromatic hydrocarbons and their quinones modulate the metabolic profile and induce DNA damage in human alveolar and bronchiolar cells. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216(5):553-65. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.04.001.
17. Benites J, Valderrama JA, Rivera F, Rojo L, Campos N, Pedro M, Nascimento MSJ. Studies on quinones. Part 42: Síntesis of furylquinone and hydroquinones with antiproliferative activity against human tumor cell lines. *Bioorg Med Chem*. 2008 Jan 15;16(2):862-8.
18. Ekwál B, Ekwál B, Sjöstrom M. MEIC evaluation of acute systemic toxicity: part VIII. Multivariate partial least squares evaluation, including the selection of battery cell line test with a good prediction of human acute lethal peak blood concentrations for 50 chemicals. *ATLA*. 2000; 28(Suppl1):201-34.
19. Valderrama JA, Ibacache JA, Arancibia V, Rodríguez J, Theoduloz C. Studies on quinones. Part 45: Novel 7-aminoisoquinoline-5,8-quinone derivatives with antitumor

- properties on cancer cell lines. *Bioorg Med Chem*. 2009 Apr;17(7):2894–901. doi: 10.1016/j.bmc.2009.02.013.
20. Alvala R, Mallika A, Venkatesh S, Arunasree MK, Vamshi KI, Madhava R. Anticancer activity of *Pupalia lappacea* on chronic myeloid leukemia K562 cells. *Daru*. 2012 Dec;20(1):86. doi: 10.1186/2008-2231-20-86.
21. Al-Malki, Sayed BMC. Thymoquinone attenuates cisplatin-induced hepatotoxicity via nuclear factor kappa- β . *BMC Complement Altern Med*. 2014 Aug 3;14:282. doi: 10.1186/1472-6882-14-282.
22. Valderrama JA, González MF, Pessoa-Mahana D, Tapia R, Fillion H, Pautet F, *et al*. Studies on quinones. Part 41: Synthesis and cytotoxicity of isoquinoline-containing polycyclic quinines. *Bioorg Med Chem*. 2006 Jul 15;14(14):5003-11.
23. Rattanaburi S, Daus M, Watanapokasin R, Mahabusarakam W. A new bisanthraquinone and cytotoxic xanthenes from *Cratoxylum cochinchinense*. *Nat Prod Res*. 2014;28(9):606-10. doi: 10.1080/14786419.2014.886212.
24. Benites J, Valderrama JA, Taper H, Buc Calderon P. An in vitro comparative study with furyl-1,4-quinones endowed with anticancer activities. *Invest New Drugs*. 2011 Oct;29(5):760-7. doi: 10.1007/s10637-010-9419-1.
25. Abdissa N, Induli M, Fitzpatrick P, Alao JP, Sunnerhagen P, Landberg G *et al*. Cytotoxic quinones from the roots of *Aloe dawei*. *Molecules* 2014;19(3):3264-73. doi: 10.3390/molecules19033264.
26. Rodríguez CE, Shinyashiki M, Froines J, Yu RC, Fukuto JM, Cho AK. An examination of quinone toxicity using the yeast *Saccharomyces cerevisiae* model system. *Toxicology*. 2004 Sep;201:185–96.
27. Park JH, Gelhaus S, Vedantam S, Oliva AL, Batra A, Blair IA, *et al*. The Pattern of *p53* Mutations Caused by PAH σ -Quinones is Driven by 8-oxo-dGuo Formation while the Spectrum of Mutations is Determined by Biological Selection for Dominance. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(5):1039–49. doi:10.1021/tx700404a.
28. Yin R, Zhang D, Song Y, Zhu BZ, Wang H. Potent DNA damage by polyhalogenated quinones and H₂O₂ via a metal-independent and Intercalation-enhanced oxidation mechanism. *Sci Rep*. 2013;3:1269. doi: 10.1038/srep01269.
29. See comment in PubMed Commons below Shang Y, Zhang L, Jiang Y, Li Y, Lu P. Airborne quinones induce cytotoxicity and DNA damage in human lung epithelial A549 cells: the role of reactive oxygen species. *Chemosphere*. 2014 Apr;100:42-9. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.12.079.
30. Watanabe N, Forman HJ. Autoxidation of extracellular hydroquinones is a causative event for the cytotoxicity of menadione and DMNQ in A549-S cells. *Arch Biochem Biophys*. 2003 Mar;411:145–57.
31. Tu T, Giblin D, Gross ML. A Structural Determinant of Chemical Reactivity and Potential Health Effects of Quinones from Natural Products. *Chem Res Toxicol*. 2011;24(9):1527–39. doi:10.1021/tx200140s.

32. Luo L, Jiang L, Gengb C, Cao J, Zhonga L. Hydroquinone-induced genotoxicity and oxidative DNA damage in HepG2 cells. *Chemico-Biol Interact.* 2008;173(1):1-8. doi: 10.1016/j.cbi.2008.02.002.
33. Kim IS, Sohn H, Jin I. Adaptive stress response to menadione-induced oxidative stress in *Saccharomyces cerevisiae* KNU5377. *J Microbiol* 2011;49(5):816-23. doi: 10.1007/s12275-011-1154-6.
34. Ishihara Y, Tsuji K, Ishii S, Kashiwagi K, Shimamoto N. Contribution of reductase activity to quinone toxicity in three kinds of hepatic cells. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(4):634-8.
35. Endo S, Nishiyama A, Suyama M, Takemura M, Soda M, Chen H, et. al. Protective roles of aldo-keto reductase 1B10 and autophagy against toxicity induced by p-quinone metabolites of tert-butylhydroquinone in lung cancer A549 cells. See comment in PubMed Commons below *Chem Biol Interact.* 2015 Jun;234:282-9. doi: 10.1016/j.cbi.2014.09.023.
36. Shang Y, Fan L, Feng J, Lv S, Wu M, Li B, et al. Genotoxic and inflammatory effects of organic extracts from traffic-related particulate matter in human lung epithelial A549 cells: the role of quinones. *Toxicol In Vitro* 2013;27(2):922-31. doi: 10.1016/j.tiv.2013.01.008.
37. Xu D, Li L, Liu L, Dong H, Deng Q, Yang X et. al. Polychlorinated biphenyl quinone induces mitochondrial-mediated and caspase-dependent apoptosis in HepG2 cells. *Environ Toxicol.* 2014. doi: 10.1002/tox.21979.
38. Aguiló JI, Iturralde M, Monleón I, Iñarrea P, Pardo J, Martínez-Lorenzo MJ et. al. Cytotoxicity of quinone drugs on highly proliferative human leukemia T cells: reactive oxygen species generation and inactive shortened SOD1 isoform implications. *Chem Biol Interact.* 2012;198(1-3):18-28. doi: 10.1016/j.cbi.2012.05.001.
39. Gordaliza M. Cytotoxic Terpene Quinones from Marine Sponges. *Mar Drugs.* 2010;8(12):2849-70; doi: 10.3390/md8122849.
40. Pejin B, Iodice C, Tommonaro G, Bogdanovic G, Kojic V, De Rosa S. Further in vitro evaluation of cytotoxicity of the marine natural product derivative 4'-leucine-avarone. *Nat Prod Res.* 2014;28(5):347-50. doi: 10.1080/14786419.2013.863201.
41. Daletos G, de Voogd NJ, Müller WE, Wray V, Lin W, Feger D, et al. Cytotoxic and protein kinase inhibiting nakijiquinones and nakijiquinols from the sponge *Dactylospongia metachromia*. *J Nat Prod.* 2014;77(2):218-26. doi: 10.1021/np400633m.
42. Ovenden Simon, Nielson JL, Liptrot CH, Willis RH, Tapiolas DM, Wright AD, et al. Sesquiterpene Benzoxazoles and Sesquiterpene Quinones from the Marine Sponge *Dactylospongia elegans*. *J Nat Prod.* 2011;74(1): 65-8.
43. Sieveking I, Thomas P, Estévez JC, Quiñones N, Cuéllar MA, Villena J, et al. Phenylaminonaphthoquinones and related compounds: synthesis, trypanocidal and cytotoxic activities. *Bioorg Med Chem.* 2014;22(17):4609-20. doi: 10.1016/j.bmc.2014.07.030.

44. Anusevičius Ž, Nivinskas H, Šarlauskas J, Sari MA, Boucher JL, Čėnas N. Single-electron reduction of quinone and nitroaromatic xenobiotics by recombinant rat neuronal nitric oxide synthase. *Acta Biochim Pol.* 2013;60(2):217–22.
45. Fagan V, Bonham S, Carty MP, Saenz-Méndez P, Eriksson LA, Aldabbagh F. COMPARE analysis of the toxicity of an iminoquinone derivative of the imidazo[5,4-f]benzimidazoles with NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) activity and computational docking of quinones as NQO1 substrates. *Bioorg Med Chem.* 2012;20(10):3223-32. doi: 10.1016/j.bmc.2012.03.063.
46. Miguel Del Corral JM, Gordaliza M, Castro MA, Mahiques MM, Chamorro P, Molinari Aet. al. New selective cytotoxic diterpenylquinones and diterpenylhydroquinones. *J Med Chem.* 2001;44(8):1257-67.

Recibido: marzo 12, 2015.

Aceptado: agosto 31, 2015.

Imilla Casado Hernández. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: rchematologia@infomed.sld.cu Website: mailto:revhematologia.sld.cu