

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o teor máximo recomendável para nitratos em águas naturais é de 10 p.p.m., e de 0,5 p.p.m. para os nitritos. Assim, algumas amostras do bairro da Cacuia apresentam teores de nitratos ou de nitritos até 100 vezes maiores que o máximo recomendado pela OMS, supondo-se uma redução quantitativa de nitratos no organismo humano.

¹K. ZdeneĚk and S. Pavel, Pathogenesis, incidence, and possibilities of preventing alimentary nitrate methemoglobinemia in infants. *Pediatrics*, 78-83 (1964).

²H. E. Robertson, W. A. Riddell, Cyanosis of infants produced by high nitrate concentration in rural waters of Saskatchewan. *Canadian Journal of Public Health* 40, 72-77 (1949).

³W. Lijinsky and S. S. Epstein, nitrosamines as environmental carcinogens. *Nature* 225, 21-23 (1970).

⁴L. Hainberger und J. Nozaki, Empfindlich nitratbestimmung in Gewasseern mit 2,7-diaminofluoren. *Mikrochimica Acta (Wien)* I, 75-80 (1979).

⁵L. Hainberger e J. Nozaki, Determinação de nitritos em águas naturais com o 2,7-diaminofluoreno. (No prelo para public.).

⁶A. Otsuki, A reactivation solution for a copperized cadmium column in the automatic determination of nitrite in natural waters. *Analytica Chimica Acta* 99, 375 (1978).

ARTIGO

UMA BREVE INTRODUÇÃO À CARCINOGENESE QUÍMICA

L. Chen

Departamento de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte
59000 - Natal - RN - Brasil
(Recebido em 06/08/1980)

INTRODUÇÃO

Comparada à maioria das pesquisas científicas, a pesquisa sobre o câncer parece ser muito desanimadora. Quase um século se passou e os atuais cientistas líderes neste campo ainda estão lutando pela proposição de uma hipótese aplicável que possa ser justificada experimentalmente.

O desenvolvimento espontâneo do câncer não é suficientemente aceito como o são as causas do câncer devidas a agentes físicos, biológicos e químicos. Nove décimos do câncer humano é causado por agentes químicos. Consequentemente, menos se sabe tanto sobre a carcinogênese radiativa quanto sobre a virótica, em comparação com a carcinogênese química.

O acúmulo de conhecimento sobre a carcinogênese química é tão abundante que este relatório tem que se limitar somente ao poder carcinogênico dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (vide Parte I) e aos agentes alquilantes biológicos representativos (vide Parte II).

Historicamente, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos foram os primeiros carcinógenos a serem intensivamente investigados do ponto de vista de suas estruturas e poder carcinogênico. Estruturalmente, a maioria deles são moléculas planas, compactas, apenas com funcionalidade aromática. Eles são mais frequentemente encontrados

do que outros carcinógenos químicos nos ambientes poluídos de hoje. Vez que os enfoques que objetivam a compreensão do poder carcinogênico dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são essencialmente os mesmos que os de outros tipos de carcinógenos químicos (ver Parte II), é óbvio que aproximadamente todos os tipos de carcinógenos químicos tenham em comum os seguintes problemas principais a serem resolvidos:

- Qual o alvo celular principal de ataque do agente ativo?
- A natureza dos carcinógenos próximos — qual é o agente ativo, o composto original ou seus metabólitos?
- Quais os efeitos sobre o alvo, devido a este ataque?
- Por que alguns carcinógenos são organotrópicos e outros não?
- Há algum parâmetro estrutural que possa estar relacionado ao poder carcinogênico?
- Que tipo de interação, física ou química, leva à carcinogênese?

O processo carcinogênico foi descrito pelo C. Heidelberger como um espelho, no qual cada pesquisador pode ver sua própria imagem refletida. Em outras palavras, o processo pode ser descrito e interpretado independentemente em termos de química, virologia, genética e etc.

PARTE I: ESTUDOS FÍSICO-QUÍMICOS DA CARCINOGENESE

Teorias da Carcinogênese Química

No momento há quatro teorias principais relativas à causação do câncer por carcinógenos. Se é possível causar o câncer sem qualquer carcinógenos ainda não está esclarecido. Admite-se, de um modo geral, que os carcinógenos, gerados internamente ou introduzidos de fora, atuam ou como os iniciadores ou como os promotores de um determinado processo carcinogênico.

I. Teoria da Mutação Somática

Esta necessita da interação entre o carcinógeno e o material genético em uma célula somática de um organismo multicelular. Dentre os vários receptores, o ácido deoxirribonucleico (DNA) é a escolha mais comum para a maioria dos carcinógenos, vez que é considerado como o portador da informação genética das células. Qualquer perturbação estrutural, física ou química, resultaria no desenvolvimento da célula maligna no organismo. Variações desta teoria incluem a hipótese do plasmagemo de Darlington¹ a qual afirma que a mutação significativa é devida à interação entre o carcinógeno e o ácido ribonucleico (RNA) extracromossomal.

A escolha preferencial do DNA como o receptor é parcialmente apoiada pelo fato de o DNA extraído do vírus do papiloma de coelho poder dar início a tumores². Sabe-se também que as transformações neoplásicas da célula do tumor do vírus do poliovírus não podem ser efetuadas dentro de camadas protéicas vazias desprovidas de DNA³.

Sabe-se que a biossíntese da proteína na célula é controlada pelo código genético do DNA. Qualquer erro de emparelhamento e de forma das bases nucleicas do DNA leva à mutação provável que, por sua vez, afetaria o conteúdo protéico da célula maligna. Portanto, aceitando-se a validade desta teoria da mutação somática, quer uma análise qualitativa, quer quantitativa da proteína sintetizada na célula do tumor, daria ou um forte apoio, ou uma refutação esmagadora da teoria da mutação na carcinogênese química⁴.

II. Teoria da Regulação Genética⁵

Esta teoria considera que é a modificação do processo da biossíntese da proteína da célula que leva à carcinogênese. O DNA propriamente dito permaneceria inalterado. A interação entre a nucleoproteína e o carcinógeno provocaria um erro no mecanismo de leitura das células. Em outras palavras, as proteínas são vistas como repressoras cujas funções normais podem se tornar anormais através da ligação dos carcinógenos.

III. Teoria Imunológica⁶

O desenvolvimento das idéias sobre a base imunológica da carcinogênese química originou-se da evidência experimental de que tanto os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos não carcinogênicos quanto os carcinogênicos, intimamente relacionados, apresentaram uma inibição do crescimento nos tumores homólogos transplantados. Aqui o alvo de ligação é a proteína. O Professor Green uma vez

defendeu sua teoria dizendo: "Meu ponto principal era este: há evidência da existência de uma reação imune ocorrendo durante todo o processo da carcinogênese. Uma vez que surge um tumor maligno — não uma formação benigna — então todas as evidências da produção de anticorpo desaparecem. Na minha opinião isto deve significar que as células agora perderam aquelas substâncias específicas que estavam produzindo a reação imune, e que portanto os dois processos estão ligados⁷".

IV. Teoria do Vírus Latente

Uma definição útil de vírus foi dada como segue⁸: um vírus é uma unidade de material genético capaz de se replicar em uma célula hospedeira, e no processo de sua replicação capaz de produzir qualquer mecanismo necessário à sua transmissão a outras células hospedeiras.

A teoria do vírus latente considera a liberação e a ativação do vírus oncogênico por carcinógenos químicos. Seu modo de ação e o relacionamento célula-vírus ainda estão obscuros e sob intensos estudos.

Pode-se tirar conclusões das quatro teorias acima.

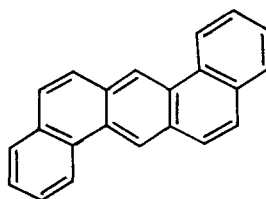
1. O DNA é o material celular essencial a ser considerado tanto na teoria da mutação como na teoria do vírus.

2. Tanto a teoria da regulação genética como a teoria imunológica enfatizam o papel da ligação entre os carcinógenos e as proteínas (na forma de nucleoproteína ou antígeno).

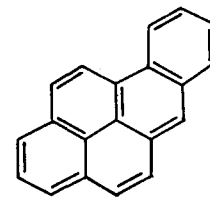
3. Vez que qualquer mudança na estrutura do DNA resultaria em perturbação na síntese protéica celular, não deveria haver exclusividade de qualquer das quatro teorias, não importando a frequência com que a maioria dos pesquisadores neste campo favorecem o DNA como o alvo de ataque do carcinógeno.

A Natureza dos Carcinógenos Próximos

Dentre os vários tipos de agentes aromáticos carcinogênicos os hidrocarbonetos policíclicos são particularmente estáveis quanto a ácido forte, álcalis ou calor. O dibenz [a,h] antraceno (I) foi a primeira substância sintética apresentada como carcinogênica⁹. O benzo [a] pireno (II), que é formado na pirólise dos carboidratos e pode ser isolado do alcatrão de hulha, também pode ser encontrado na fuligem, na fumaça de cigarro e em exaustores mecânicos. Isto implica que provavelmente ele cause o câncer de pulmão no homem.



I



II

Semelhantemente aos outros tipos de carcinógenos, como relacionar o poder carcinogênico dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos às suas estruturas moleculares é um dos enfoques principais em direção ao objetivo da pesquisa mundial do câncer. Embora tanto os estudos físico-químicos como bioquímicos do câncer ainda estejam no estágio primitivo com resultados experimentais e conclusões bastante controversas, o lento progresso pode ser acelerado quando a causa do câncer puder ser compreendida em termos moleculares.

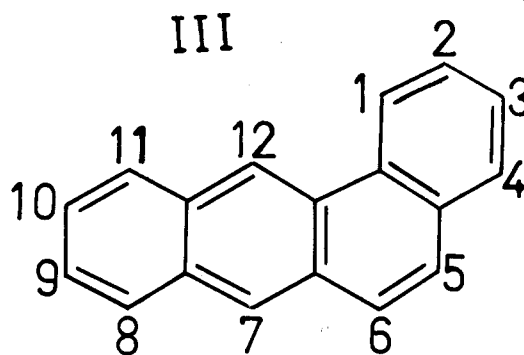
Embora o grau de seu poder carcinogênico não possa ser comparado entre si sem que se dê um quadro detalhado de experimentação do qual as conclusões são geralmente tiradas, alguns dos aspectos dados abaixo ainda refletem mais ou menos as tendências gerais entre os vários hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.

I. Número de Anéis Aromáticos

Até o momento nenhum hidrocarboneto aromático bicíclico foi considerado como sendo carcinogênico. As propriedades produtoras de câncer do 9,10-dimetil-antraceno e do 1,2,3,4-tetra-metil-fenantreno que são carcinógenos tricíclicos fracos não foram estabelecidas. Os mais potentes são aqueles hidrocarbonetos aromáticos que têm quatro anéis fundidos. Com cinco ou seis fundidos, o poder carcinogênico geralmente declina.

II. Substituintes no Anel

A introdução de grupos alquila nas estruturas dos anéis de hidrocarbonetos aromáticos tem efeitos acentuados sobre os efeitos biológicos. O benz[a]antraceno (III) é um carcinógeno fraco, mas o 7,12-dimetil-benz[a]antraceno é um dos carcinógenos conhecidos mais potentes. O 7-etil-



-benz[a]antraceno e o 12-etil-benz[a]antraceno são carcinógenos fracos. O 7-*n*-propil-benz[a]antraceno não tem qualquer potência carcinogênica. Mais exemplos são dados na Tabela 1.

III. Geometria Molecular¹⁰

Pouco se sabe acerca dos efeitos da geometria molecular sobre o poder carcinogênico de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Dentre os compostos apresentados na Tabela 2, o sítio ativo daqueles compostos que possuem poder carcinogênico é indicado por setas.

IV. Espessura Molecular¹¹

Uma série de 7,12-dialquil-benz[a]antracenos possuindo combinação de grupos metil-etila foi testada quanto ao poder carcinogênico. O 7,12-dimetil-benz[a]antraceno (7,12-DMBA) e o 7-etil-12-metil-benz[a]antraceno eram carcinógenos equivalentes e muito potentes. O 7-metil-12-etil-benz[a]antraceno era mais fraco e o 7,12-dietil-benz[a]antraceno

Dibenzo(a,i)pireno		
Antantreno		
Tabela 1. Os Efeitos de Substituintes sobre o Poder Carcinogênico (R = -CH ₃)		

simétrico não carcinogênico			
plano assimétrico carcinogênico			
simétrico e carcinogênico			
Tabela 2. Geometria Molecular e Poder Carcinogênico (R = -CH ₃)			

no (7,12-DEBA) não causou câncer. A falta de poder carcinogênico do 7,12-DEBA foi atribuída à presença dos dois grupos etila em cada uma das duas faces das moléculas dobradas dando à molécula uma espessura maior do que 4 Å.

V. Potencial de Ionização¹² (PI) e Afinidade de Elétron (AE)

A Tabela 3 constitui uma lista de hidrocarbonetos que atuam como doadores de elétron em complexos de transferência de carga biológica como ocorre em muitos complexos químicos^{13,14}.

O Metabolismo do Hidrocarboneto Policíclico

Sabe-se com clareza há bastante tempo que a β-naftil-amina, a primeira amina aromática pura conhecida como carcinogênica, é organotrópica e causa tumor da bexiga no homem. A quantidade mínima capaz de provocar tumor é geralmente maior do que aquela dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Evidência disponível no momento mostra que o processo metabólico de N-hidroxilação resulta na produção de uma N-arilhidroxilamina carcinogênica mais potente que é geralmente por demais reativa para ser isolada¹⁵.

Semelhantemente, o estudo metabólico dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos poderá esclarecer se a causa do tumor é devido à molécula do hidrocarboneto inicial ou a seus metabólitos. Infelizmente ainda é incerto se os próprios hidrocarbonetos são precarcinógenos ou carcinógenos próximos, uma vez que nenhum dos metabólitos conhecidos é carcinogênico.

O metabolismo dos hidrocarbonetos é exemplificado por aquele do benz[a]antraceno carcinogênico¹⁶. A idéia de que os metabólitos foram formados através dos diversos epóxidos intermediários foi primeiramente sugerida por E. Boyland¹⁷ e depois confirmada¹⁸.

Também é bastante difundido que os epóxidos bifuncionais tais como o diepoxibutano são mais freqüentemente carcinogênicos do que os epóxidos monofuncionais (vide Parte II). Isto pode ser provavelmente racionalizado pela sugestão de que os epóxidos bifuncionais são convertidos *in vivo* em agentes bifuncionais biologicamente ativos que podem alquilar o DNA nativo em uma forma de ligação cruzada¹⁹. Esta pode ser a razão pela qual os epóxidos obtidos de hidrocarbonetos não são carcinogênicos. Além disso, os metabólitos fenóis são não carcinogênicos. Portanto, sugeriu-se que o processo metabólico de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos era um processo de natureza desintoxicante e desativante²⁰.

Composto	AE (ev)	PI (ev)
Benz[a]Antraceno	0,630	7,54
Criseno	—	8,01
Benzo[c]fenantreno	—	7,84
Dibenz[a,h]antraceno	0,590	7,70
Dibenz[a,j]antraceno	0,591	7,71
Benzo[e]pireno	0,534	7,77
Benzo[a]pireno	0,680	7,62
Dibenzo[a,h]pireno	—	7,04

Tabela 3. Potencial Ionização e Afinidade de Elétron

Ligação Física

Como os resultados obtidos através do estudo dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos era desanimador, a maioria dos pesquisadores neste campo voltou sua atenção para a natureza da ligação entre os hidrocarbonetos e as bases heterocíclicas e o DNA. A discussão que se segue mostrará como os principais cientistas contribuíram até agora para este importante aspecto da compreensão da carcinogênese química.

I. Bases Heterocíclicas

A solubilização de hidrocarbonetos carcinogênicos e não carcinogênicos com purinas, pirimidinas, ácido 1,3,7,9-tetrametil-urico (TMU) e caféina mostrou que ocorreu formação complexa^{21,22}. Isto foi depois confirmado através do isolamento de complexos cristalinos, no caso do TMU²³, e a observação de deslocamentos batocrômicos, no caso do benzo[a]pireno com purinas^{24,25}. Análises detalhadas da difração do raio-X de complexos moleculares cristalinos entre os hidrocarbonetos aromáticos e o TMU dão forte apoio à teoria da intercalação do mecanismo de solubilização^{26,27}. A Figura 1 mostra uma camada do complexo cristalino entre o TMU e o benzo[a]pireno²⁸⁻³⁰

II. Ácido Deoxirribonucleico (DNA)

A solubilização do benzo[a]pireno com o DNA foi acompanhada de mudanças batocrômicas maiores^{31,32} que eram semelhantes às encontradas nos complexos de transferência de carga de hidrocarbonetos e 1,3,5-trinitro-benzeno. Boyland e Green²⁵ sugeriram que estas mudanças eram devidas tanto à polarização mútua como ao processo fraco de transferência de carga.

Tanto para os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos carcinogênicos como para os não carcinogênicos, os efeitos de suas ligações com o DNA parecem estabilizar o DNA, reduzir a desnaturação térmica e aumentar a temperatura da desnaturação térmica³³ (Tm).

Haddow³⁴ sugeriu inicialmente que a idéia da intercalação pode ser aplicável à ligação entre hidrocarbonetos policíclicos e o DNA. Da observação experimental de que a centrifugação a alta velocidade podia separar o benzo[a]pireno de uma solução de benzo[a]pireno no DNA, Heidelberg³⁵ favoreceu a idéia da absorção não-específica de hidrocarbonetos no DNA.

As propriedades significativas de inserção hidrofóbica das bases do DNA eram consideradas como sendo um fator essencial que afetava a interação dos hidrocarbonetos policíclicos com o DNA³⁶.

A ligação do benzo[a]pireno marcado (H^3 -BP) com o DNA *in vitro* mostrou evidência de que o modo de ligação face-a-face ocorre³⁷.

Ligação Química

A dualidade eletrônica dos hidrocarbonetos policíclicos pode ser vista ou a partir dos dados anteriores do PI e AE ou a partir das seguintes evidências experimentais.

Foi sugerido que os íons radicais podiam ser formados por oxidação anódica de hidrocarbonetos em solução^{38,39}.

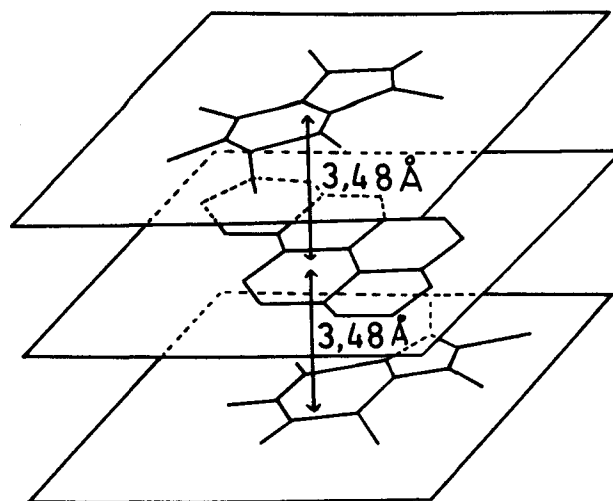


Fig. 1 - O Complexo Cristalino entre o Ácido 1,3,7,9-Tetra-metil-urico e o Benzo(a)pireno.

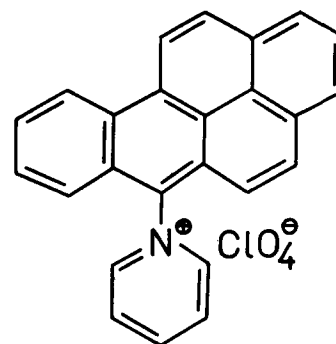
A formação complexa com 1,2-etanodiamina também foi observada⁴⁰⁻⁴². A reação do MnO_2 com 7,12-dimetil-benzo[a]antraceno (7,12-DMBA) deu uma mistura de produtos dos quais alguns eram mais potentes do que 7,12-DMBA em poder carcinogênico⁴³.

A reação do benzo[a]pireno carcinogênico com o vapor de iodo deu as quinonas 1,5-, 5,8-, e 5,10 e um dímero de benzo[a]pireno ligado⁴⁴ nas posições 5 e 5'. O mecanismo proposto da formação do dímero, que foi confirmado por estudos de ressonância elétron spin⁴⁵, consiste de uma oxidação inicial monovalente, levando a um radical cátion, substituição eletrofílica pelo radical cátion e a oxidação final. O radical cátion intermediário poderia ser aprisionado pela piridina a fim de formar o sal N-substituído 5-benzo[a]pirenil pirídínio (IV) no caso do benzo[a]pireno⁴⁶.

As reações induzidas por iodo das bases nucleicas biologicamente importantes^{21,23,44,47} e DNA com alguns hidrocarbonetos policíclicos apresentou resultados muito complicados.

A síntese bem sucedida da benzopirenilguanina resultante da reação do DNA com o benzo[a]pireno foi mostrada⁴⁸ na Figura 2.

A formação de um complexo químico benzo[a]pireno-DNA através de irradiação UV ou de raio-X foi intensivamente estudada por Ts'o e seus colegas⁴⁹⁻⁵¹.



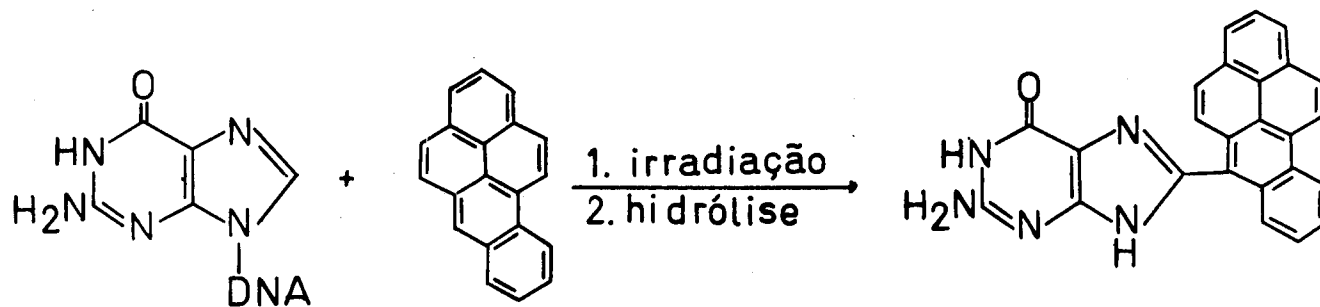


Fig. 2 - A Formação de uma Benzopirenilguanina.

Todas as investigações supra-citadas *in vitro* não dão mais que evidência da formação dos radicais livres intermediários. *In vivo*, pouco se sabe sobre a formação de radicais livres na célula⁵²⁻⁵⁵.

Recentemente, as reatividades relativas das posições 6, 3 e 1 no benzo[a]pireno foram determinadas por medições NMR⁵⁶. O fato de a posição 6 constituir o sítio mais reativo é bastante evidente também a partir da fotólise do benzo[a]pireno e da 1-metil-citosina (ver Figura 3).

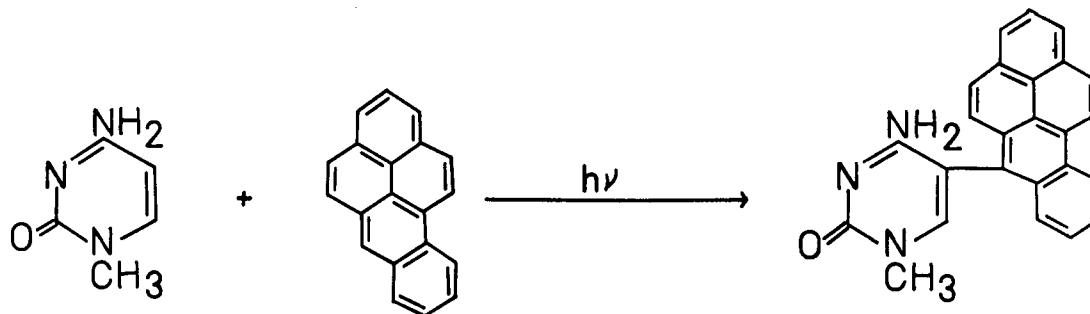


Fig. 3 - A Fotólise do Benzo(a)pireno e da 1-Metil-citosina.

Conclusão

Os enfoques da mecânica quântica em relação aos parâmetros estruturais dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos não têm nos dado até agora qualquer correlação útil entre reatividade e poder carcinogênico. A natureza da ligação entre os hidrocarbonetos e o DNA ainda é controversa. O radical livre intermediário parece ser comumente aceito como o possível carcinógeno próximo. Não se encontrou evidência de que os metabólitos de hidrocarbonetos são carcinogênicos. O conceito de formação complexa ainda necessita de investigações posteriores a fim de esclarecer "por que" e "como". Mais importante de tudo, nenhuma evidência mostra que o DNA é o único receptor celular principal. É possível que a carcinogênese química seja devida a modificação química ou física de um ou mais receptores?

Como a pesquisa no campo da carcinogênese química ainda se encontra em seu estágio primitivo, pode-se prever que ainda há muito caminho a ser trilhado e uma longa batalha a ser travada antes que se possa levantar a pergunta de como evitar ou curar o câncer e ter uma resposta satisfatória.

PARTE II: AGENTES ALQUILANTES

Os agentes biológicos alquilantes são um grupo diverso de compostos orgânicos que são capazes de alquilar uma multiplicidade de sítios em materiais biológicos. Considera-se frequentemente que estas reações de alquilação são as possíveis causas da carcinogênese química.

Uma discussão lacônica sobre alguns dos agentes alquilantes será fornecida neste trabalho objetivando principal-

mente enfatizar suas relações estrutura-reatividade e os mecanismos de reação propostos.

Mecanismo de Ação de Agentes Alquilantes

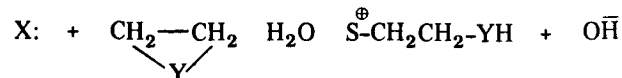
Uma maioria dos agentes alquilantes biologicamente importantes tem um mecanismo S_N2 em comum:



onde X: = amina, sulfeto, fosfato, etc;

Y: = íon halogeneto, etc.

No caso de agentes alquilantes cíclicos, um mecanismo S_N2 modificado encontra-se disponível:

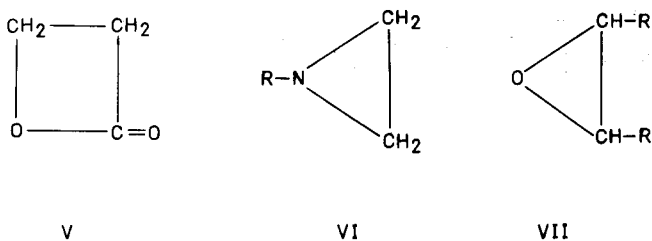


onde Y = O ou NH.

Lactonas

A β -propiolactona (V), a primeira β -lactona registrada como carcinogênica⁵⁷, é a lactona de 4 membros mais

simples e que deve seu poder carcinogênico à estrutura altamente torcida, e não à presença de uma ligação insaturada no anel da lactona. Os semelhantes compostos carcinogênicos de anel torcido incluem as etileniminas (VI) e epóxidos⁵⁸ (VII).



A reação da β -propiolactona com o grupo SH da cisteína em solução neutra aquosa forma predominantemente o tio-éter, a S-(2-carboxietil)-cisteína que perde a maior parte do poder carcinogênico da β -propiolactona⁵⁹.

Uma reação mais significativa da β -propiolactona com a guanosina foi observada por Roberts e Warwick⁶⁰ (ver Figura 4).

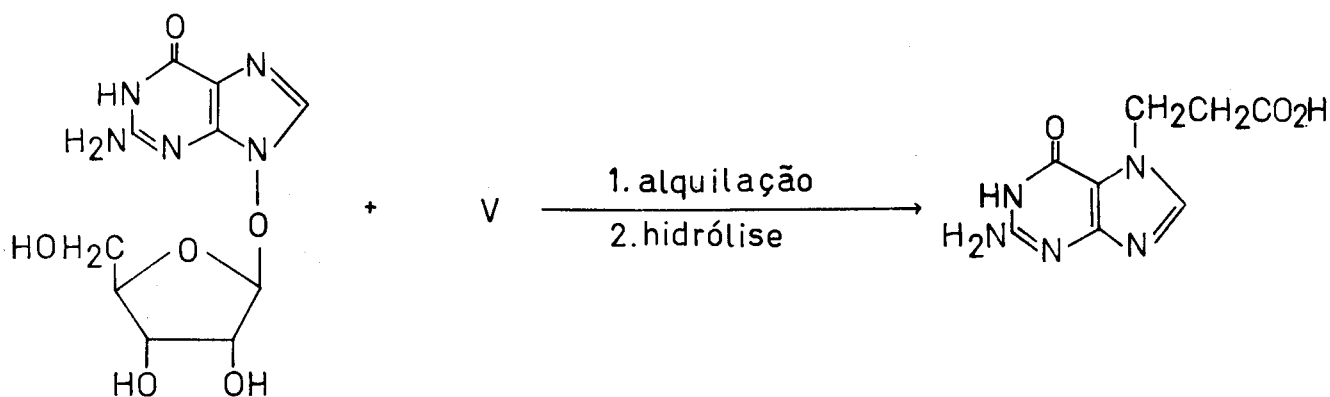
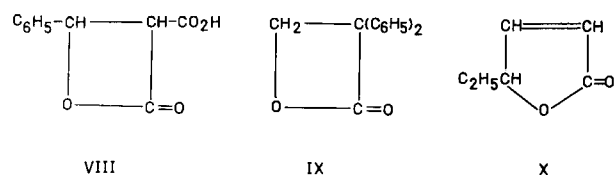


Fig. 4 - A Reação da β -Propiolactona com a Guanosina.

Alguns estudos *in vivo* sobre a posição da alquilação da guanina em ácidos nucleicos foram efetuados. Colburn e Boutwell⁶¹ mostraram que a β -propiolactona tritiada reage de modo covalente ao DNA, RNA e à proteína da pele de camundongo. No caso do RNA, o principal produto é a 7-(2-carboxi-etil)-guanina que é o mesmo composto que aquele formado na reação entre a β -propiolactona e a guanosina⁶².

Substituição no anel da β -propiolactona enfraquece, mas aparentemente não destrói completamente, a propriedade carcinogênica, pois a injeção de α -fenil- β -propiolactona (VIII) ou de α,α -difetil- β -propiolactona (IX) em ratos resultou cada uma em um tumor maligno⁶³.



As γ -lactonas geralmente não são agentes alquilantes reativos. Entre as carcinogênicas, seus poderes carcinogênicos estão frequentemente associados à presença de insaturação no anel da lactona⁶⁴. Isto se aplica especialmente às lactonas α,β -insaturadas, em particular àquelas que têm em adição uma cadeia lateral insaturada, como a 2-hexenoico- γ -lactona (X).

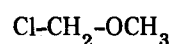
Epóxidos

Os epóxidos monofuncionais são menos frequentemente favorecidos como carcinogênicos do que os bifuncionais. Dentre os epóxidos bifuncionais, propôs-se que a distância interatômica da ligação epóxido pode desempenhar um papel importante quanto ao poder carcinogênico⁶⁵. As distâncias de maior separação em diepóxidos carcinogênicos flexíveis variam de 4,0 a 9,9 Å. Propôs-se que os agentes alquilantes bifuncionais tais como os epóxidos fazem ligação cruzada dos fios da hélice dupla do DNA na posição N-7 de duas bases de guanina adjacentes⁶⁶. Entretanto, há pouca evidência experimental direta de que a ligação cruzada no DNA por estes compostos está relacionada ao processo carcinogênico.

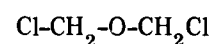
Veza que há uma quantidade de agentes alquilantes monofuncionais, não é a bifuncionalidade um requisito estrutural necessário à atividade carcinogênica.

Halo-éteres

Tanto o clorometil-metil-éter (XI) como o bis-(clorometil)-éter (XII) são agentes alquilantes reativos. Que o halo-éter monofuncional (XI) foi considerado como sendo não carcinogênico e o halo-éter bifuncional carcinogênico pode ser novamente racionalizado com a habilidade da ligação cruzada.



XI

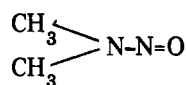


XII

Compostos N-Nitrosos

A descoberta da atividade carcinogênica da dimetil-nitrosamina (XIII) foi seguida de uma quantidade considerável de trabalho experimental sobre ela e sobre outras

nitrosaminas carcinogênicas⁶⁷. A dimetil-nitrosamina é inativa e pode ser ativada por mudanças metabólicas.



XIII

Uma outra classe de compostos N-nitrosos é a acil-alquil-nitrosamida.

Os mecanismos propostos para estes dois tipos de compostos com o fim de gerar o carcinógeno alquilante final, o alquil-cátion, são mostrados no Figura^{68,69} 5.

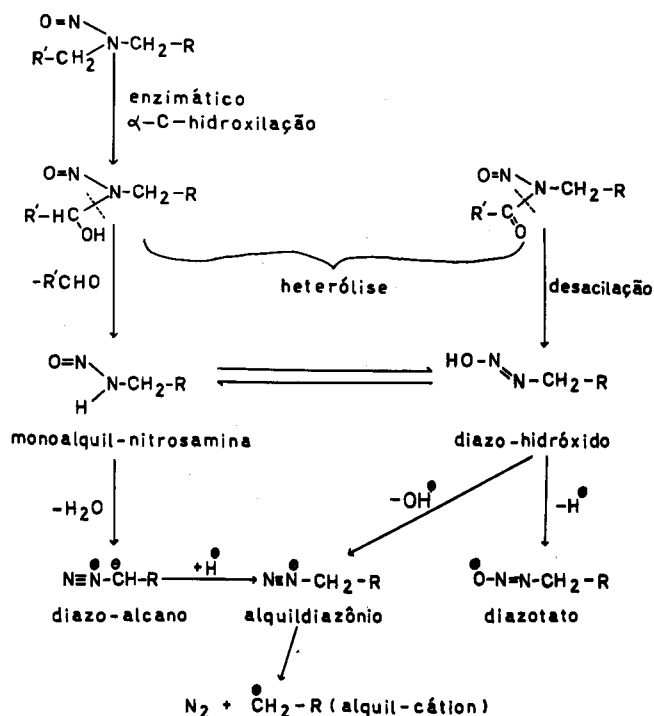
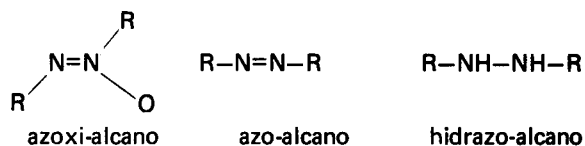


Fig. 5 - Esquema para as Reações da Dialquil-nitro-samina e acil-alquil-nitrosamidas.

Compostos Alifáticos Hidrazo, Azo e Azoxi

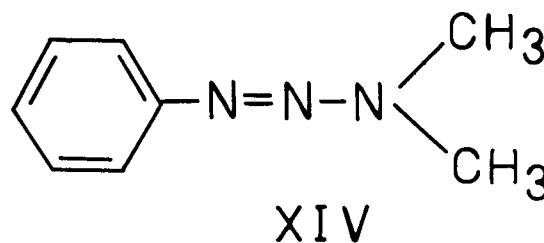
As estruturas gerais dos três tipos de agentes alquilantes potenciais são mostradas abaixo. Seu mecanismo proposto



envolve a primeira etapa da hidroxilação enzimática do átomo de α -carbono e hidrólise subsequente do derivado hidroxialquil resultante para formar o aldeído correspondente⁷⁰ (ver Figura 6).

Triazenas

A atividade carcinogênica da 1-fenil-3,3-dimetil-triazena (XIV) foi primeiramente estudada por Druckrey *et al*⁷¹. Eles também propuseram um mecanismo de ação para este composto (ver Figura 7).



XIV

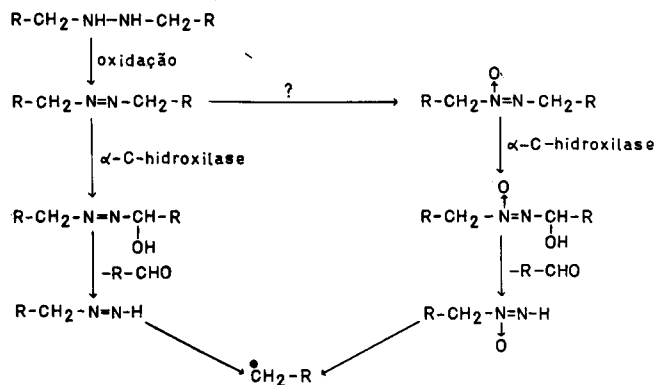


Fig. 6 - Mecanismo de Reação Proposto do Hidrazo, Azo e Azoxi-alcenos.

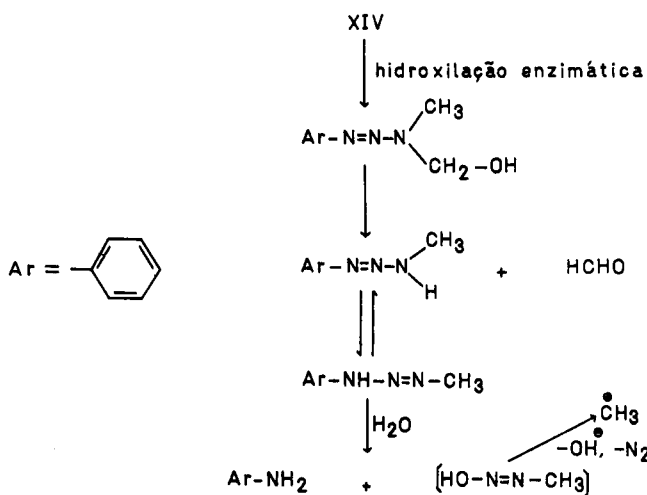


Fig. 7 - Mecanismo Proposto para a 1-Fenil-3,3-dimetil-triazena.

Conclusões

Concluindo, parece ser desestimulante que a esperança inicial de que as estruturas químicas simples dos agentes alquilantes dariam um mecanismo claro da carcinogênese não tenha se realizado. A habilidade desses agentes alquilantes de reagirem a uma variedade de grupos celulares permite que eles se enquadrem em qualquer uma das quatro teorias da carcinogênese química.

Agradecimentos

O autor deseja expressar seus sinceros agradecimentos ao Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo generoso auxílio financeiro (Proc. CNPq 40.0208/79), e sua gratidão à Sra. Herta Maria Fernandes de Queiroz Nunes pela tradução do inglês para o português.

- ¹C. D. Darlington, *Brit. J. Cancer*, **2**, 118 (1948).
- ²Y. Ito and C. A. Evans, *J. Exp. Med.*, **114**, 485 (1961).
- ³P. Abel and L. Y. Crawford, *Virology*, **19**, 470 (1963).
- ⁴P. O. Löwdin, *The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry*, Vol. I. (New York, Academic Press, 1969), p. 203.
- ⁵F. Jacob and J. Monod, *J. Mol. Biol.*, **3**, 318 (1961).
- ⁶H. N. Green, *Brit. Med. J.*, **2**, 1374 (1954).
- ⁷G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, *Ciba Foundation Symposium on Carcinogenesis, Mechanism of Action*, (London, J. and A. Churchill Ltd, 104 Gloucester Place, W. 1, 1959), p. 164.
- ⁸*Ibid.*, 1959, p. 37.
- ⁹E. L. Kennaway, *Biochem. J.*, **24**, 497 (1930).
- ¹⁰M. Wilk and H. Schwab, *Z. Naturforsch. (B)*, **23b**, 431 (1968).
- ¹¹C. B. Huggins, J. Pataki and R. G. Harvey, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **58**, 2253 (1967).
- ¹²M. E. Wacks, *J. Chem. Phys.*, **41**, 1661 (1964).
- ¹³S. Chatterjee, *J. Chem. Soc. (B)*, 1170 (1967).
- ¹⁴G. L. O. Davies and C. H. J. Wells, *Chem. and Ind.*, **23** (1968).
- ¹⁵W. Troll and N. Nelson, *Fed. Proc.*, **20**, 41 (1961).
- ¹⁶E. Boyland, *The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry*, Vol. I, (New York, Academic Press, 1969), p. 28.
- ¹⁷E. Boyland, *Biochem. Soc. Symp.*, **5**, 40 (1950).
- ¹⁸J. L. Holzman, J. R. Gillette and G. W. A. Milane, *J. Biol. Chem.*, **242**, 4386 (1967).
- ¹⁹P. D. Lawley, P. Brookes, P. N. Magee, V. M. Graddock and P. F. Swann, *Biochim. Biophys. Acta.*, **157**, 648 (1968).
- ²⁰E. Boyland, *Brit. Med. Bull.*, **20**, 124 (1964).
- ²¹N. Brock, H. Bruckrey and H. Hamperl, *Arch. Expl. Pathol. Pharmacol.*, **189**, 709 (1938).
- ²²H. Weil-Malherbe, *Biochem. J.*, **40**, 351 (1946).
- ²³B. L. Van Duuren, *J. Phys. Chem.*, **68**, 2544 (1964).
- ²⁴J. Booth, E. Boyland and S. F. D. Orr, *J. Chem. Soc.*, 598 (1954).
- ²⁵E. Boyland and B. Green *Brit. J. Cancer*, **16**, 347 (1962).
- ²⁶A. Damiani, E. Giglio, A. M. Liquori, R. Puliti and A. Ripamonti, *J. Mol. Biol.*, **23**, 113 (1967).
- ²⁷*Idem*, *J. Mol. Biol.*, **20**, 211 (1966).
- ²⁸P. De Santis, E. Giglio, A. M. Liquori and A. Ripamonti, *Nature*, **191**, 900 (1961).
- ²⁹A. Damiani, P. De Santis, E. Giglio, A. M. Liquori, R. Puliti and A. Ripamonti, *Acta. Cryst.*, **19**, 1340 (1965).
- ³⁰P. De Santis, E. Giglio and A. M. Liquori, *Nature*, **188**, 46 (1960).
- ³¹E. Boyland and B. Green, *Brit. J. Cancer*, **16**, 507 (1962).
- ³²A. M. Liquori, B. de Lerma, F. Ascoli, C. Botré and M. Tramiatti, *J. Mol. Biol.*, **5**, 521 (1962).
- ³³E. Boyland and B. Green, *Biochem. J.*, **87**, 14p (1963).
- ³⁴A. Haddow, *Canad. Cancer Conf.*, **2**, 361 (1957).
- ³⁵B. C. Giovanella, L. E. McKinney and C. Heidelberger, *J. Mol. Biol.*, **8**, 20 (1964).
- ³⁶P. O. P. Ts'o, S. A. Lesko and R. S. Umans, *The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry*, Vol. I. (New York, Academic Press, 1969), p. 106.
- ³⁷S. A. Lesko, A. Smith, P. O. P. Ts'o and R. S. Umans, *Biochem.*, **7**, 434 (1968).
- ³⁸I. Bergmann, *Trans. Faraday Soc.*, **50**, 829 (1954).
- ³⁹E. S. Pysh and N. C. Yang, *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 2124 (1963).
- ⁴⁰A. Szent-György, I. Isenberg and S. L. Baird, *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **46**, 1444 (1960).
- ⁴¹S. Epstein, I. Bular, J. Kaplan, M. Small and N. Montel, *Nature* (London), **204**, 750 (1964).
- ⁴²A. C. Allison and T. Nash, *Nature* (London), **197**, 758 (1963).
- ⁴³J. Fried and D.E. Schumm, *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 5508 (1967).
- ⁴⁴M. Wilk, W. Bez and J. Rochlitz, *Tetrahedron*, **22**, 2599 (1966).
- ⁴⁵B. Flockhart, J. Scott and R. Pink, *Trans. Faraday Soc.*, **62**, 730 (1966).
- ⁴⁶J. Rochlitz, *Tetrahedron*, **23**, 3043 (1967).
- ⁴⁷E. Boyland and B. Green, *Brit. J. Cancer*, **16**, 367 (1962).
- ⁴⁸H. D. Hoffmann and W. Müller, *The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry*, Vol. I (New York, Academic Press, 1969), p. 183.
- ⁴⁹P. O. P. Ts'o and P. Lu, *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **51**, 272 (1964).
- ⁵⁰P. O. P. Ts'o, P. Lu, M. P. Schweizer and A. E. Smith, *Fed. Proc., Part 1, No. 23*, p. 217 (1964).
- ⁵¹S. A. Rapaport and P. O. P. Ts'o, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **55**, 381 (1966).
- ⁵²A. C. Allison, *Nature*, **166**, 18 (1950).
- ⁵³H. F. Park, *J. Amer. Chem. Soc.*, **69**, 2248 (1947).
- ⁵⁴C. H. Bamford and A. D. Jenkins, *Formation and Trapping of Free Radicals* (eds. A. M. Bass and H. P. Broida), Academic Press, New York.
- ⁵⁵M. Wilk, *Z. F. Naturforschung*, **23b**, 431 (1965).
- ⁵⁶E. Cavaliere and M. Calvin, *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **68**, 1251 (1971).
- ⁵⁷F. J. C. Roe and O. M. Glendenning, *Brit. J. Cancer*, **10**, 357 (1956).
- ⁵⁸A. L. Walpole, C. D. Roberts, F. L. Rose, J. A. Hendry and R. F. Homer, *Brit. J. Pharmacol.*, **9**, 306 (1954).
- ⁵⁹F. Dickens and H. E. H. Jones, *Brit. J. Cancer*, **15**, 85 (1961).
- ⁶⁰J. J. Roberts and G. P. Warwick, *40th Rep. Brit. Emp. Cancer Campgn.*, p. 16 (1962).
- ⁶¹N. H. Colburn and R. K. Boutwell, *Cancer Res.*, **28**, 642 (1968).
- ⁶²J. J. Roberts and G. P. Warwick, *Biochem. J.*, **87**, 14 (1963).
- ⁶³F. Dickens and H. E. H. Jones *Brit. J. Cancer*, **15**, 85 (1961).
- ⁶⁴L. J. Haynes, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, London, **2**, 46 (1948).
- ⁶⁵B. L. Van Duuren and B. M. Goldschmidt, *J. Med. Chem.*, **9**, 77 (1966).
- ⁶⁶P. Brookes and P. D. Lawley, *Brit. Med. Bull.*, **20**, 91 (1964).
- ⁶⁷P. N. Magee and J. M. Barnes, *Brit. J. Cancer*, **10**, 114 (1956).
- ⁶⁸A. H. Dutton and D.F. Heath, *Nature* (London), **178**, 644 (1956).
- ⁶⁹H. Druckrey R. Preussmann, D. Schmahl and M. Müller, *Naturwissenschaften*, **48**, 134 (1961).
- ⁷⁰R. E. McMahon, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 457 (1966).
- ⁷¹H. Druckrey, S. Ivankovic and R. Preussmann, *Naturwissenschaften*, **54**, 171 (1967).