

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir
de 26/05/2027

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - IBILCE - Campus de São José do
Rio Preto

VILSON SERAFIM JÚNIOR

SÍNTESE E ATIVIDADES ANTIPARASITÁRIA, ANTIBACTERIANA E
ANTINEOPLÁSICA DE ISOPRENILCHALCONAS DERIVADAS DO
SIRINGALDEÍDO E DA ISOVANILINA

São José do Rio Preto

2025

VILSON SERAFIM JÚNIOR

**SÍNTESE E ATIVIDADES ANTIPARASITÁRIA, ANTIBACTERIANA E
ANTINEOPLÁSICA DE ISOPRENILCHALCONAS DERIVADAS DO
SIRINGALDEÍDO E DA ISOVANILINA**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – IBILCE, São José do Rio Preto, para obtenção do título de Doutor em Microbiologia.

Orientador: Prof. Dr. Luis Octávio Regasini

São José do Rio Preto

2025

S481s	Serafim Júnior, Vilson Síntese e atividades antiparasitária, antibacteriana e antineoplásica de isoprenilchalconas derivadas do siringaldeído e da isovanilina / Vilson Serafim Júnior. – São José do Rio Preto, 2025 104 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto Orientador: Luis Octávio Regasini 1. Chalconas. 2. Produtos naturais. 3. Agentes antiparasitários. 4. Agentes antimicrobianos. 5. Agentes antineoplásicos. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Este trabalho contribui de forma relevante para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas voltadas a doenças infecciosas negligenciadas, como a toxoplasmose e a tuberculose, e ao câncer de cabeça e pescoço, patologias com grande impacto social e limitações nos tratamentos atuais. A partir de compostos derivados de produtos naturais, foi possível identificar moléculas com potencial bioativo, baixo custo, baixa toxicidade e viabilidade para uso oral. Os resultados obtidos reforçam a importância de investir em estratégias terapêuticas inovadoras e acessíveis, com potencial de beneficiar populações vulneráveis e ampliar o acesso à saúde. Ao integrar química medicinal e biologia molecular, a pesquisa apresenta contribuições que vão além do meio acadêmico, com possíveis reflexos diretos na saúde pública e na qualidade de vida.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This work makes a significant contribution to the development of new therapeutic alternatives for neglected infectious diseases, such as toxoplasmosis and tuberculosis, and head and neck cancer, pathologies with a major social impact and limitations in current treatments. Using compounds derived from natural products, it was possible to identify molecules with bioactive potential, low cost, low toxicity and viability for oral use. The results obtained reinforce the importance of investing in innovative and accessible therapeutic strategies, with the potential to benefit vulnerable populations and expand access to healthcare. By integrating medicinal chemistry and molecular biology, the research presents contributions that go beyond the academic environment, with possible direct impacts on public health and quality of life.

VILSON SERAFIM JÚNIOR

**SÍNTESE E ATIVIDADES ANTIPARASITÁRIA, ANTIBACTERIANA E
ANTINEOPLÁSICA DE ISOPRENILCHALCONAS DERIVADAS DO
SIRINGALDEÍDO E DA ISOVANILINA**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - IBILCE, São José do Rio Preto, para obtenção do título de Doutor em Microbiologia.

Data da defesa: 26/05/2025

Banca Examinadora:

Prof.Dr.Luis Octavio Regasini
UNESP – Instituto de Biociência, Letras e Ciências Exatas - IBILCE

Profª. Dra. Bellisa Freitas Barbosa
Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Profª. Dr. Carlos Henrique Martins
Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Profª. Dra. Letícia Veras Costa-Lotufo
Universidade de São Paulo – USP

Prof. Dra. Ana Livia Silva Galbiatti-Dias
FAMERP – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Vilson Serafim (*in memoriam*) e Neuza Grolla, por toda a contribuição para minha formação como pessoa e também como profissional,

A minha irmã, Andréia Patrícia Dias Ferrari de Oliveira, que cuidou de mim durante a minha infância e que me ensinou valores importantes que carrego até hoje.

Ao meu irmão Antonio Marcos pelo apoio e incentivo durante a pós-graduação; A minha amiga Luana Silva, que me apoiou e me deu força para que, nos momentos difíceis, eu pudesse continuar e não desistir,

Aos meus amigos, Jamil Cândido, Marcos Tineli, que estiveram ao meu lado, me dando apoio e conselhos nos momentos difíceis.

Aos meus amigos Vinícius Martins e Humberto de Grande, pelo incentivo e apoio, não só para que eu concluísse a pós-graduação, mas para que continuasse a fazer pesquisa

Aos meus amigos do Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos (LAQ), especialmente a Beatriz Crespo, Otávio Henrique, Ana Maria Paioli, Paulo de Tarso e Maria Isabel, que sempre alegravam o ambiente tornando mais prazerosa a prática laboratorial,

Aos meus amigos da Unidade de Pesquisa em Genética e Biologia Molecular (UPGEM), especialmente para Caroline Cuzziol, Bianca Tedeschi, Ana Paula Vila, Vitória Possebon e Daniel Santos, também pelos momentos de alegria e auxílio nas experimentações práticas.

Ao professor Dr. Luis Octávio Regasini pela oportunidade de cursar pós-graduação e também por ter me aberto as portas do seu laboratório

Aos colaboradores do presente projeto, Dra. Eny Maria Goloni-Bertollo, Marcia Maria Urbanin Castanhole-Nunes, Dra. Bellisa Freitas e seus alunos Marina Paschoalino e Samuel Cota Teixeira, a Dra. Fátima Pereira e seu aluno Jefferson de Souza, ao Dr. Fernando Pavan e Dr. Carlos Martins, por toda colaboração com os ensaios biológicos.

Ao Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), e ao Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos (LAQ).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

“Orí ẹni ní um ‘ní j’ọba”

A cabeça de um homem faz dele um rei

(Osoba, 2014)

RESUMO

As chalconas são produtos naturais que têm se mostrado como uma estratégia promissora no tratamento de diversas doenças infecciosas e do câncer. Com isso, os objetivos do presente trabalho foram sintetizar análogos chalcônicos derivados do siringaldeído e da isovanilina e avaliar sua atividade antiparasitária, antimicrobiana e antiproliferativa. Foram sintetizados 16 análogos, divididos em duas séries, sendo as séries I e II compostas por nove análogos derivados do siringaldeído e por sete análogos derivados da isovanilina, respectivamente. A síntese envolveu a reação de *O*-prenilação dos aldeídos e posteriormente as chalconas foram sintetizadas por meio da condensação aldólica de Claisen-Schmidt com acetofenonas contendo grupo metoxila ou amino. A atividade biológica dos análogos foi avaliada contra *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*, bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, fungos, e contra linhagens celulares de câncer de cabeça e pescoço. As isoprenilchalconas avaliadas apresentaram atividade promissora contra *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis* e linhagens tumorais, embora não tenham mostrado eficácia contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. Os análogos apresentaram baixa toxicidade para células humanas e alta atividade antiparasitária, além de ação antimicobacteriana relevante. No contexto oncológico, os análogos contendo grupos amino demonstraram efeitos específicos sobre células tumorais, reduzindo a clonogenicidade e a formação de esferas, com modulação da expressão gênica associada à apoptose e à progressão tumoral. Já os compostos metoxilados apresentaram eficiente redução da proliferação e também da modulação de genes relacionados com o processo de angiogênese. Ambas as series apresentaram baixa toxicidade em células não tumorais. Os compostos mostraram propriedades físico-químicas e farmacocinéticas compatíveis com fármacos orais, reforçando sua atratividade como candidatos a novos agentes antiparasitários, anti-infecciosos e antitumorais. Com isso, concluí-se que chalconas isopreniladas são uma classe promissora para o desenvolvimento de terapias alternativas, tanto no contexto infeccioso quanto oncológico, encorajando novos estudos mecanísticos e testes pré-clínicos em modelos *in vivo*.

Palavras-chave: Chalcona; Produto natural; Agentes antiparasitário; Agentes antibacterianos; Agentes antineoplásicos.

ABSTRACT

Chalcones are natural products that have shown to be a promising strategy in the treatment of several infectious diseases and cancer. Therefore, the objectives of this study were to synthesize chalcone analogs derived from syringaldehyde and isovanillin and to evaluate their antiparasitic, antimicrobial and antiproliferative activity. Sixteen analogs were synthesized, divided into two series, with series I and II consisting of nine analogs derived from syringaldehyde and seven analogs derived from isovanillin, respectively. The synthesis involved the *O*-prenylation reaction of the aldehydes and subsequently the chalcones were synthesized by means of the Claisen-Schmidt aldol condensation with acetophenones containing methoxyl or amino groups. The biological activities of the analogs were evaluated against *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*, Gram-positive and Gram-negative bacteria, fungi, and against head and neck cancer cell lines. The isoprenylchalcones evaluated showed promising activity against *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis* and tumor cell lines, although they did not show efficacy against gram-positive and gram-negative bacteria. The analogs showed low toxicity to human cells and high antiparasitic activity, in addition to relevant antimycobacterial action. In the oncological context, the analogs containing amino groups demonstrated specific effects on tumor cells, reducing clonogenicity and sphere formation, with modulation of gene expression associated with apoptosis and tumor progression. The methoxylated compounds showed efficient reduction of proliferation and also of the modulation of genes related to the angiogenesis process. Both series showed low toxicity in non-tumor cells. The analogs showed physicochemical and pharmacokinetic properties compatible with oral drugs, reinforcing their attractiveness as candidates for new antiparasitic, anti-infective and antitumor agents. Thus, it was concluded that isoprenylated chalcones are a promising class for the development of alternative therapies, both in the infectious and oncological context, encouraging new mechanistic studies and preclinical tests *in vivo* models.

Keywords: Chalcone; Natural products; Antiparasitic agents; Antibacterial agents; Antineoplastic agents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química do siringaldeído	15
Figura 2: Estrutura química da isovanilina.....	16
Figura 3: Estrutura química dos flavonoides e seus diferentes grupos.....	17
Figura 4: Núcleo chalcônico <i>trans</i>	18
Figura 5: Biossíntese das chalconas e flavonoides	20
Figura 6: Síntese química das chalconas	21
Figura 7: Representação por mapa de calor dos valores de afinidade e encaixe das isoprenilchalconas com alvos proteicos de <i>Toxoplasma gondii</i>	29
Figura 8: Simulação de docking molecular	31
Figura 9: Viabilidade celular do hospedeiro e proliferação intracelular de <i>Toxoplasma gondii</i>	33
Figura 10: Potencial clonogênico e expressão de <i>EGFR</i> , <i>BCL2</i> e <i>HIF-1α</i>	57
Figura 11: Formação de esferas tumorais e expressão de <i>CD44</i> e <i>Nanog</i>	68
Figura 12: Ensaio de migração na linhagem celular FADU.....	69
Figura 13: Expressão gênica relativa após tratamento com aminochalconas.....	71
Figura 14: Redução do potencial clonogênico	81
Figura 15: Expressão gênica após tratamento com isoprenilchalconas.....	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estrutura química das isoprenilchalconas.....	28
Tabela 2: Proteínas alvo de <i>Toxoplasma gondii</i> selecionadas para simulação de docking molecular	29
Tabela 3: Concentração citotóxica, inibitória e índice de seletividade contra <i>Toxoplasma gondii</i> e HeLa	34
Tabela 4: Parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos das isoprenilchalconas	35
Tabela 5: Atividade antimicrobiana das isoprenilchalconas contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	36
Tabela 6: Atividade das isoprenilchalconas contra <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium kansasii</i> e cepas Gram positivas e Gram negativas	56
Tabela 7: Citotoxicidade das isoprenilchalconas contra células de câncer de cabeça e pescoço	75
Tabela 8: Valores da concentração citotóxica em linhagens celulares de câncer de cabeça e pescoço e queratinócitos humanos	79
Tabela 9: Estrutura química, rendimento e características das isoprenilchalconas	79
Tabela 10: Características físico-químicas e farmacocinéticas das isoprenilchalconas .	80

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	ISOPRENYLCHALCONES DERIVED FROM SYRINGALDEHYDE AS AGENTS AGAINST TOXOPLASMA GONDII AND MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS.....	23
3	ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DE ISOPRENILCHALCONAS.....	53
3.1	ANTICANCER ACTIVITY OF O-PRENILATED AMINOCHALCONES DERIVED OF SYRINGALDEHYDE	53
3.2	ISOPRENYLCHALCONES DERIVED FROM ISOVANILIN REDUCED THE ANGIOGENESIS SIGNALLING PATHWAY EXPRESSION OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA.	73
4	CONCLUSÃO.....	99
	REFERÊNCIAS	100

1 INTRODUÇÃO

1.1. PRODUTOS NATURAIS NA SAÚDE HUMANA

Os produtos naturais têm sido usados pela humanidade há milhares de anos, com distintas finalidades, dentre elas o tratamento de doenças (Che and Zhang, 2019). Historicamente, os produtos naturais têm desempenhado um papel fundamental na descoberta de novos fármacos utilizados em diferentes especialidades médicas, especialmente no tratamento de infecções por microrganismos, parasitas e no tratamento oncológico (Atanasov *et al.*, 2021). Estima-se que 25% de todos os fármacos aprovados entre os anos de 1981 e 2019 para o uso em seres humanos foram obtidos de fontes naturais, podendo ter sofrido ou não modificações em sua estrutura química (Calixto, 2019).

As plantas podem ser usadas como exemplo de fonte para a descoberta de fármacos, pois o conhecimento advindo da medicina tradicional associada ao conhecimento popular foi e ainda é peça-chave para a descoberta de substâncias biologicamente ativas, advindas de plantas medicinais (Mushtaq *et al.*, 2018). Isto se deve ao fato de que aproximadamente 85% da população mundial depende do sistema de medicina tradicional para combater doenças, o que favorece o conhecimento sobre o potencial terapêutico das plantas (Nasim *et al.*, 2022).

As substâncias biologicamente ativas produzidas pelas plantas são metabólitos especializados e têm como principal função proteger a planta contra o ataque de outros organismos, calor ou frio excessivos, radiação ultravioleta ou qualquer condição adversa que gere estresse ou que coloque em risco a sobrevivência do vegetal (Zheng *et al.*, 2004). Dentre as diversas classes de metabólitos especializados pode-se destacar os alcaloides, ácidos fenólicos, glicosídeos e flavonoides, com diversas atividades biológicas e algumas delas originando fármacos aprovados para o uso médico e veterinário (Kabera *et al.*, 2014).

A morfina é um exemplo de alcaloide largamente utilizado na medicina por se tratar de um hipnoanalgésico opioide potente, extraído de *Papaver somniferum* e isolado pela primeira vez em 1806. Sua ação se deve ao fato de a morfina ser antagonista dos receptores opioides, causando inibição das vias ascendentes da dor e causando depressão generalizada do sistema nervoso central (Nosek *et al.*, 2022). A vincristina, um alcaloide de *Catharanthus roseus*, utilizada no tratamento do câncer devido a sua interação com os microtúbulos, interferindo na formação do fuso mitótico, bloqueando a divisão das células tumorais (Van De Velde *et al.*, 2017).

Os compostos fenólicos são outra classe de metabólitos especializados da qual se originaram fármacos como, por exemplo, a salicilina, extraído de *Salix alba*, popularmente conhecida como salgueiro (StatPearls, 2023). O ácido acetilsalicílico, um fármaco sintético, que foi inspirado na salicilina, é amplamente utilizado devido a sua atividade anti-inflamatória por ser um inibidor das ciclo-oxigenases I e II, sendo esta última um alvo contra a resposta inflamatória (Zimmermann and Curtis, 2018). Além disso, o ácido acetilsalicílico pode ser utilizado como analgésico, antipirético e como medida profilática para evitar infarto agudo do miocárdio devido a sua ação como antiagregante plaquetário (Liu *et al.*, 2020).

Há também fármacos advindos da classe dos glicosídeos, em especial os glicosídeos cardiotônicos como a digoxina e a digitoxina, extraídas das plantas *Digitalis lanata* e *Digitalis purpurea*, respectivamente, e que são utilizadas para o tratamento de insuficiência cardíaca devido a capacidade de inibir a enzima Na^+/K^+ ATPase, ocasionando aumento da concentração de cálcio intracelular e consequentemente elevando a força de contração da musculatura cardíaca por ocasionar aumento da interação entre os filamentos de actina e miosina (Whayne, 2018).

1.2. SIRINGALDEÍDO COMO SUBSTÂNCIA BIOLOGICAMENTE ATIVA

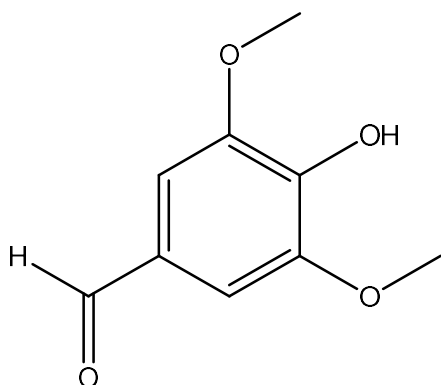
Um composto natural com atividades biológicas variadas é o siringaldeído, ou 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído (Figura 1) um aldeído fenólico, encontrado em uma ampla variedade de plantas, sendo originado por meio da hidrólise da lignina dos vegetais, mas é encontrado em baixas concentrações na natureza. Apresenta diversas atividades biológicas como atividade antibacteriana contra espécies Gram⁺ e Gram⁻, atividade antifúngica, atividade anti-inflamatória e antitumoral (Wu *et al.*, 2022).

O estudo realizado por Fillat e colaboradores mostrou que o siringaldeído, em concentrações que variam entre 5 e 25mM, foi capaz de inibir o crescimento das de *Klebsiella pneumoniae* entre 42 e 95% e o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* entre 15 e 50%. Quando utilizado contra *Staphylococcus aureus*, o siringaldeído não foi ativo em 5 e 10 mM, mas quando testado em 15, 20 e 25 mM foi capaz de reduzir cerca de 5%, 25% e 60% do crescimento bacteriano, respectivamente (Fillat *et al.*, 2012). Além disso, foi descrita a atividade do siringaldeído contra *Salmonella entérica* subsp. *entérica* serovar Typhimurium, inibindo a invasão celular e reduzindo os danos causados por este microrganismo (Lv *et al.*, 2019).

Há evidências de que o siringaldeído tenha atividade contra o crescimento de fungos. No estudo de Kelly e colaboradores foi possível notar que, após o tratamento com concentrações entre 0,5g/l e 2g/l, obteve-se redução do crescimento de *Candida guilliermondii*, bem como da produção de xilitol, que é um produto da fermentação fúngica, indicando que o siringaldeído interfere em vias metabólicas e no crescimento fúngico (Kelly *et al.*, 2008).

Com relação à atividade antitumoral, foi evidenciado que o siringaldeído foi capaz de reduzir a viabilidade de células leucêmicas e de câncer de colon e reto, sendo que neste último, as concentrações efetivas variaram entre 35-90 ug/ml e não interferiram na viabilidade de células entéricas não-tumorigênicas, mostrando potencial seletividade do siringaldeído às células tumorais (Wu *et al.*, 2022).

Figura 1: Estrutura química do siringaldeído



Fonte: Elaborada pelo autor

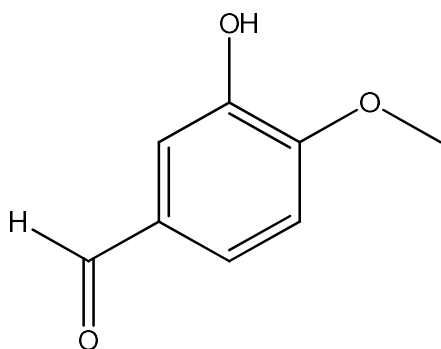
1.3. ISOVANILINA COMO SUBSTÂNCIA BIOLOGICAMENTE ATIVA

A isovanilina (3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído) é um metabólito especializado bioativo encontrado em diversas plantas medicinais e se trata de um aldeído fenólico, isômero da vanilina, mas que não tem sido amplamente explorado na literatura científica (Vishwakarma *et al.*, 2018). Entretanto, trata-se de uma substância conhecida por seus efeitos antioxidantes (Cioffi *et al.*, 2002), anti-inflamatórios e antitumoral (Cole *et al.*, 2015).

A isovanilina é conhecida devido a sua inibição da enzima aldeído-oxidase, envolvida na conversão de aldeído em ácido carboxílico e responsável pelo metabolismo de alguns fármacos (Panoutsopoulos and Beedham, 2005b). Além disso, a isovanilina, quando metabolizada pela enzima aldeído desidrogenase, é convertida em ácido isovanílico, com alto

potencial anti-inflamatório (Panoutsopoulos and Beedham, 2005a) o que demonstra o potencial terapêutico destas substâncias.

Figura 2: Estrutura química da isovanilina



Fonte: Elaborada pelo autor

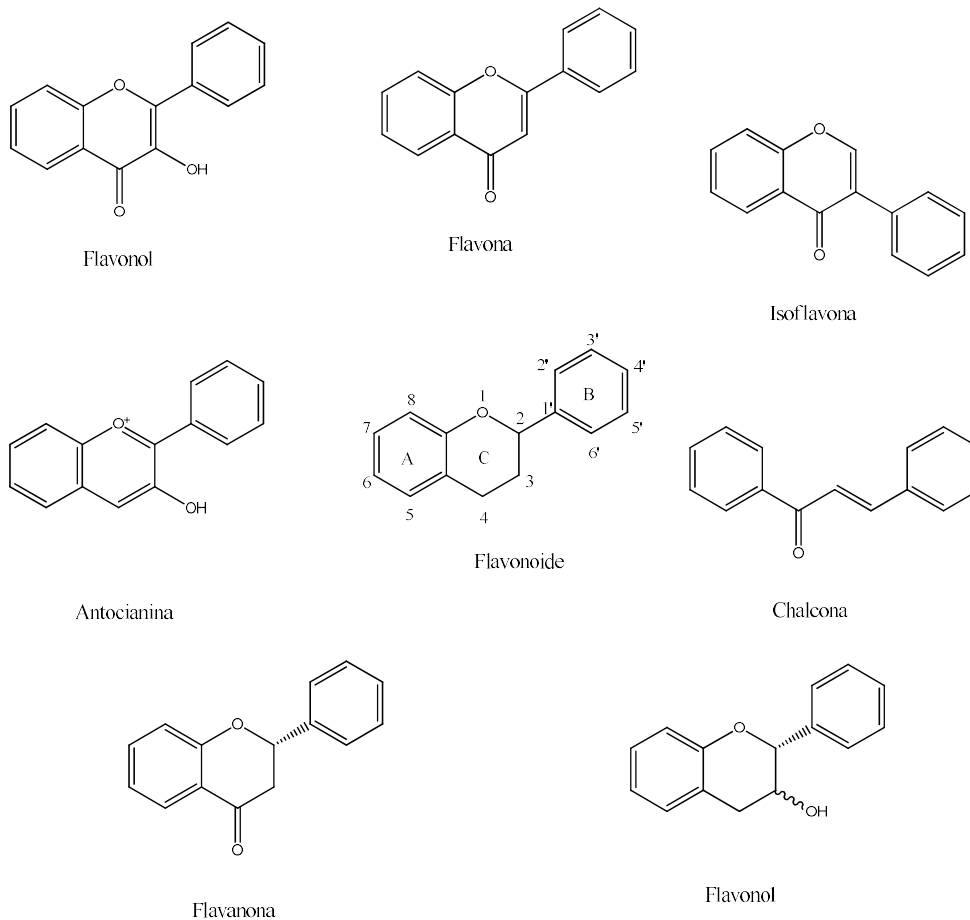
1.4. FLAVONOIDES COMO SUBSTÂNCIAS BIOLOGICAMENTE ATIVAS

Os flavonoides constituem uma importante classe de metabólitos especializados, sendo um grupo de substâncias fenólicas encontradas em abundância nas plantas. Estão presentes em frutas, vegetais e em bebidas derivadas destes componentes como vinhos e chás (Panche *et al.*, 2016).

São produtos naturais que apresentam atividades biológicas variadas como: atividade antibacteriana por inibição da síntese de ácidos nucleicos, inibição da síntese de biofilme, alteração da função da membrana celular bacteriana; atividade antiproliferativa e antitumoral por interferir em vias de sinalização relacionadas à divisão celular; atividade antiviral; atividade antimalárica; atividade neuroprotetora (Ullah *et al.*, 2020); propriedade antioxidante por inibição da enzima óxido nítrico oxidase; propriedades analgésicas e anti-inflamatórias (Ferraz *et al.*, 2020).

Quimicamente, sua estrutura básica é constituída por um núcleo fundamental contendo 15 átomos de carbono, divididos em três anéis (C6-C3-C6), sendo que os anéis A e B são benzênicos substituídos, e o anel C é um pirano (Di Carlo *et al.*, 1999). A ampla variedade de efeitos biológicos dos flavonoides pode ser explicada por se tratar de uma classe que possui diferentes subtipos moleculares, dentre eles, flavonol, flavona, isoflavona, flavanonas, antocianinas e chalconas (Al-Khayri *et al.*, 2022) (Figura 3).

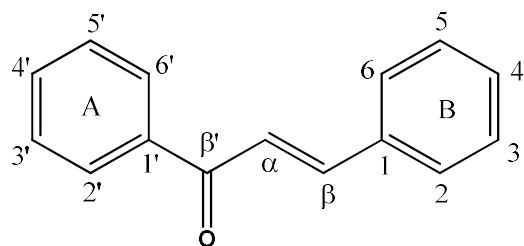
Figura 3: Estrutura química dos flavonoides e seus diferentes subtipos



Fonte: Elaborada pelo autor

1.5. CHALCONAS

Outra classe de substâncias naturais, pertencentes à subclasse de flavonoides, com atividades biológicas diversificadas são as chalconas. O nome “chalcona” é derivado da palavra grega “*chalcos*”, que significa bronze e este nome é dado devido às cores da maioria das chalconas naturais. Os compostos chalcônicos tem um arcabouço químico comum, formado por um núcleo 1,3-diaril-2-propen-1-ona, podendo ser encontrado predominantemente na forma *trans*, a qual é termodinamicamente mais estável (Zhuang *et al.*, 2017) (Figura 4).

Figura 4: Núcleo chalcônico *trans*

Fonte: Elaborada pelo autor

Ao contrário dos demais flavonoides, as chalconas possuem a cadeia central aberta, contendo somente os anéis benzênicos A e B, ligados por um sistema carbonílico α,β -insaturado. A permuta dos átomos de hidrogênio dos anéis A e B por diferentes substituintes conferem uma versatilidade estrutural ao núcleo chalcônico, permitindo a obtenção de inúmeros análogos (Salehi *et al.*, 2020). Dentre os diferentes grupos químicos substituintes do esqueleto chalcônico, estão as hidroxilas, metoxilas eisoprenilas. Atualmente existem três chalconas aprovadas para uso clínico em humanos. A metochalcona, uma chalcona metoxilada apresenta atividade colerética (aumento da secreção biliar); A sofalcona, uma chalcona isoprenilada, apresenta atividade gastroprotetiva, pois estimula a liberação de prostaglandinas na mucosa, e a hesperidina metil e trimetilchalcona, com atividade protetiva, reduzindo sintomas de insuficiência linfática venosa crônica (Gomes *et al.*, 2017; Salehi *et al.*, 2020).

As chalconas apresentam atividades biológicas variadas, dentre elas atividade antibacteriana, antifúngica e antiproliferativa. Um exemplo é a isobavachalcona, uma chalcona C-prenilada que apresenta diversas atividades biológicas, dentre elas: atividade antibacteriana contra cepas Gram⁺ e Gram⁻, atividade antimicobacteriana, atividade antifúngica e atividade antitumoral (Kuete and Sandjo, 2012). As licochalconas, uma classe de chalconas metoxiladas e preniladas que é encontrada nos extratos de *Glycyrrhiza glabra*, amplamente utilizada da medicina tradicional chinesa, e que se mostrou eficaz na redução da produção de citocinas produzidas por *Staphylococcus aureus* (Messier and Grenier, 2011), e apresentou potencial inibição da formação de biofilme de *Candida albicans* (Zhou *et al.*, 2012). No estudo realizado por Marques, *et al.*, 2020 foi possível notar que uma série contendo 17 análogos de metoxichalconas apresentaram atividades biológicas diversas, como ação antimicrobiana contra espécies de bactérias Gram⁺ e Gram⁻, antifúngica contra diversas espécies de *Candida*, e atividade antiproliferativa contra tumores sólidos (Marques *et al.*, 2020).

O estudo realizado por Ma *et al.*, 2020 demonstrou que a chalcona 3'-5'-di-prenilada foi capaz de atuar regulando a expressão de proteínas envolvidas no processo de agressividade tumoral e reduziu a expressão de alguns genes envolvidos no processo de invasão e migração celular do câncer de próstata (Ma *et al.*, 2020).

O xantoumol, uma chalcona prenilada presente no lúpulo, largamente utilizado para a produção de cerveja, foi capaz de reduzir a viabilidade celular e as características de *stemness* de células de câncer de mama resistentes a doxorrubicina (Liu *et al.*, 2016).

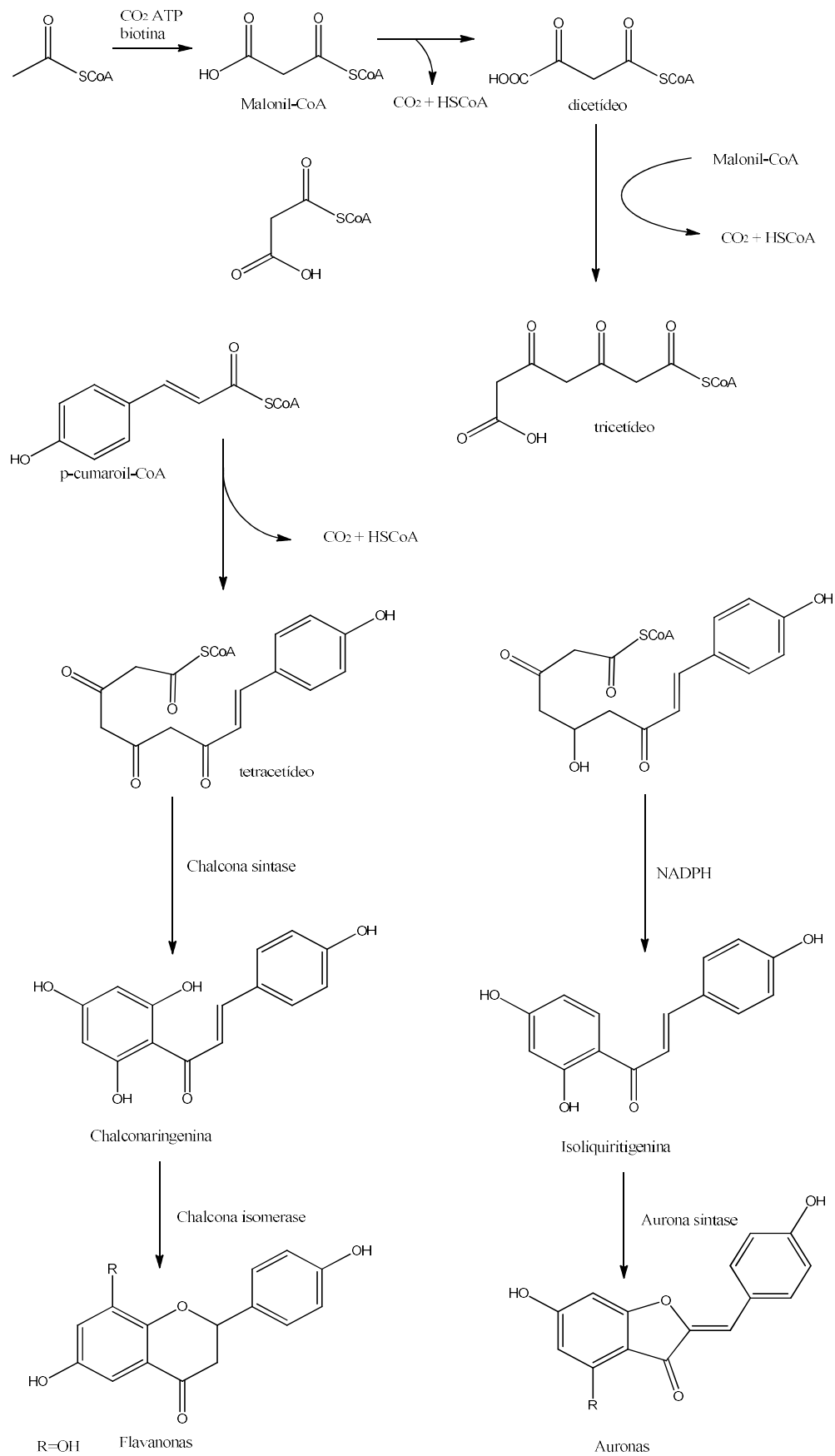
Esses dados evidenciam a importância das chalconas nas terapias antimicrobianas e antiproliferativas, as colocando como vias promissoras para o desenvolvimento de novas substâncias utilizadas no tratamento de doenças infecciosas e oncológicas.

1.6. BIOSÍNTESE DAS CHALCONAS

A biossíntese das chalconas é bem conhecida na literatura científica, sendo que o modelo proposto por Andersen e Markhan indica a conversão de duas vias bioquímicas, sendo que a via do acetato dará origem ao floroglucinol, que formará o anel A, enquanto que a via do chiquimato será responsável pela formação de um precursor fenilpropanoídico, que formará o anel B e a ponte cetônica α,β -insaturada (Andersen, 2007).

A formação do precursor do anel A ocorre por meio de atividade da biotina, dando origem ao malonil-CoA, que reagirá com outra unidade de malonil-CoA e formará um dicetideo. Esse dicetideo, por sua vez, será ligado a um terceiro malonil-CoA, formando um tricetideo. O tricetideo irá reagir com o *p*-cumaroil-CoA, advindo da via do chiquimato e, juntos darão origem a um tetracetideo. Este tetracetideo pode sofrer ciclização por dois caminhos diferentes, sendo o primeiro por meio da atividade da enzima chalcona-sintase e o segundo, por meio da ação de NADPH. Na primeira via, será originada a naringenina chalcona, enquanto que na segunda via será formada a isoliquiritigenina. Ambas estruturas podem sofrer ações enzimáticas dando origem às isoflavonas e auronas (Zhuang *et al.*, 2017). A via metabólica completa está descrita na figura 5.

Figura 5: Biossíntese das chalconas e flavonoides



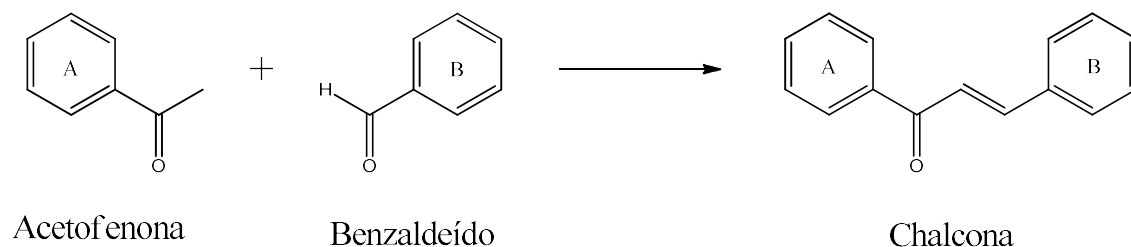
Fonte: Elaborada pelo autor

1.7. SÍNTESE DE CHALCONAS PELA REAÇÃO DE CLAISEN-SCHMIDT

Além da produção biossintética pelas plantas, as chalconas podem ser sintetizadas por meio de reações químicas, como por exemplo, a condensação de Claisen-Schmidt, por meio da reação entre aldeído aromático e cetona aromática (Figura 6) e que pode ocorrer tanto em meio ácido ou básico (Zhuang *et al.*, 2017). Os catalisadores são ácidos ou bases fortes e no caso da catálise básica, a chalcona é gerada a partir do produto aldólico por desidratação em um mecanismo enolato, enquanto na catálise ácida a chalcona é gerada por um mecanismo enol (Perrin and Chang, 2016).

Embora haja vantagens na produção de chalconas sintéticas, há desvantagens, e os principais problemas das reações de Claisen-Schmidt são os baixos rendimentos reacionais, formação de subprodutos, além de haver material de partida não consumido na mistura reacional, dificultando no processo de purificação (Zhuang *et al.*, 2017).

Figura 6: Síntese química das chalconas



Fonte: Elaborada pelo autor

Tendo em vista a importância dos produtos naturais na saúde humana, bem como a relevância tanto do siringaldeído e da isovanilina, como das chalconas, o presente estudo teve como objetivo investigar o potencial bioativo de chalconas isopreniladas derivadas do siringaldeído e da isovanilina, por meio de abordagens sintéticas e experimentais voltadas à caracterização estrutural, avaliação farmacológica e análise de possíveis mecanismos de ação. Além disso, teve também como objetivos: Caracterização físico-química e farmacocinética *in silico* dos compostos; Avaliar a atividade antiparasitárias contra *Toxoplasma gondii*; Avaliar a atividade antibacteriana contra *Mycobacterium tuberculosis*; Avaliar a atividade antineoplásica contra as linhagens celulares HN13, FADU e SCC-28 de câncer de cabeça e pescoço e compreender os efeitos moleculares dos compostos sobre a expressão gênica de

marcadores tumorais, como *EGFR*, *TRKB*, *KRAS*, *PIK3CA*, *HIF-1 α* , *VEGFA*, *BLC2*, *CD44*, *Nanog*, *HMGA2* e *MUC1*, além de sua influência em processos associados à progressão tumoral, como clonogenicidade, formação de esferas e migração celular.

4 CONCLUSÃO

Este estudo multidisciplinar demonstra que utilização de compostos naturais como precursores para a síntese de chalconas é uma abordagem eficiente na busca por novas moléculas bioativas com potencial farmacológico. A escolha de precursores como o siringaldeído e a isovanilina possibilita a obtenção de chalconas estruturadas com alto rendimento, versatilidade química e potencial atividade biológica.

No contexto infeccioso, evidencia-se que as isoprenilchalconas atuam de forma seletiva sobre *Toxoplasma gondii* e *Mycobacterium tuberculosis*, apresentando baixa toxicidade e efetiva atividade antiparasitária e antimicrobiana, sugerindo possíveis mecanismos de ação relacionados à inibição enzimática e à interferência em vias metabólicas específicas. Esses achados reforçam a relevância de explorar essa classe de compostos no enfrentamento de doenças negligenciadas, como a toxoplasmose e a tuberculose.

Em relação ao câncer de cabeça e pescoço, os dados obtidos demonstram que modificações estruturais pontuais, como a posição e quantidade de determinados substituintes, impactam significativamente a atividade biológica dos compostos. Análogos específicos são capazes de inibir a clonogenicidade e a formação de esferas tumorais, modular genes envolvidos no processo de apoptose e influenciar a expressão de genes relacionados à mobilidade celular e progressão tumoral. Observa-se, entretanto, que esses efeitos variam conforme o perfil genético das linhagens celulares, sugerindo que o uso desses compostos deve considerar a heterogeneidade tumoral e pode se beneficiar de abordagens personalizadas ou combinadas com outros agentes terapêuticos. Além disso, os estudos de propriedades farmacocinéticas *in silico* demonstram a viabilidade destes compostos como possíveis candidatas a fármacos de uso oral, com baixa toxicidade sobre células não tumorais, o que é um aspecto crucial no desenvolvimento de novos tratamentos.

Portanto, os resultados desta tese sustentam que as chalconas isopreniladas derivadas do siringaldeído e da isovanilina representam uma classe promissora de compostos para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos com aplicação potencial nos campos das doenças infecciosas e da oncologia. As evidências obtidas justificam a realização de ensaios *in vivo* e estudos mais aprofundados sobre os possíveis mecanismos de ação, com o intuito de buscar a validação e possível aplicação clínica desses compostos.

REFERÊNCIAS

AL-KHAYRI, J. M. et al. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. **Molecules**, v. 27, n. 9, May 02 2022. ISSN 1420-3049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35566252>.

ANDERSEN, O. M. A. M., K.R. **Flavonoids, Chemistry, Biochemistry and Applications**. Journal of Natural Products, 2007. 1 Available at: Flavonoids, Chemistry, Biochemistry and Applications By Ø. M. Andersen (University of Bergen) and K. R. Markham (Industrial Research Ltd.). CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton. 2006. xiv + 1237 pp. 7 × 101/4 in. \$249.95. ISBN 0-8493-2021-6. Available at: Journal of Natural Products (acs.org).

ATANASOV, A. G. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nat Rev Drug Discov**, v. 20, n. 3, p. 200-216, Mar 2021. ISSN 1474-1784. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33510482>.

CALIXTO, J. B. The role of natural products in modern drug discovery. **An Acad Bras Cienc**, v. 91 Suppl 3, p. e20190105, 2019. ISSN 1678-2690. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31166478>.

CHE, C. T.; ZHANG, H. Plant Natural Products for Human Health. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 4, Feb 15 2019. ISSN 1422-0067. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30769917>.

CIOFFI, G. et al. Antioxidant and free-radical scavenging activity of constituents of the leaves of *Tachigalia paniculata*. **J Nat Prod**, v. 65, n. 11, p. 1526-9, Nov 2002. ISSN 0163-3864. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12444671>.

COLE, C. et al. *Arum Palaestinum* with isovanillin, linolenic acid and β -sitosterol inhibits prostate cancer spheroids and reduces the growth rate of prostate tumors in mice. **BMC Complement Altern Med**, v. 15, p. 264, Aug 05 2015. ISSN 1472-6882. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243305>.

DI CARLO, G. et al. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. **Life Sci**, v. 65, n. 4, p. 337-53, 1999. ISSN 0024-3205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421421>.

FERRAZ, C. R. et al. Therapeutic Potential of Flavonoids in Pain and Inflammation: Mechanisms of Action, Pre-Clinical and Clinical Data, and Pharmaceutical Development. **Molecules**, v. 25, n. 3, Feb 10 2020. ISSN 1420-3049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32050623>.

FILLAT, A. et al. Enzymatic grafting of natural phenols to flax fibres: Development of antimicrobial properties. **Carbohydr Polym**, v. 87, n. 1, p. 146-152, Jan 04 2012. ISSN 1879-1344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34662943>.

GOMES, M. N. et al. Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design. **Molecules**, v. 22, n. 8, Jul 25 2017. ISSN 1420-3049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757583>.

KABERA, J. N. et al. **Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis, Classification, Function and Pharmacological Properties** Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2014

KELLY, C. et al. Effect of furfural, vanillin and syringaldehyde on *Candida guilliermondii* growth and xylitol biosynthesis. **Appl Biochem Biotechnol**, v. 148, n. 1-3, p. 97-108, Mar 2008. ISSN 1559-0291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18418743> .

KUETE, V.; SANDJO, L. P. Isobavachalcone: an overview. **Chin J Integr Med**, v. 18, n. 7, p. 543-7, Jul 2012. ISSN 1672-0415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22772918> .

LIU, M. et al. Xanthohumol, a Prenylated Chalcone from Hops, Inhibits the Viability and Stemness of Doxorubicin-Resistant MCF-7/ADR Cells. **Molecules**, v. 22, n. 1, Dec 28 2016. ISSN 1420-3049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28036030> .

LIU, N. et al. Aspirin use for cardiovascular disease prevention in the uninsured population. **SAGE Open Med**, v. 8, p. 2050312120938224, 2020. ISSN 2050-3121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32647578> .

LV, Q. et al. Inhibition of the type III secretion system by syringaldehyde protects mice from *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. **J Cell Mol Med**, v. 23, n. 7, p. 4679-4688, Jul 2019. ISSN 1582-4934. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31066220> .

MA, Y. et al. Fli-1 Activation through Targeted Promoter Activity Regulation Using a Novel 3', 5'-diprenylated Chalcone Inhibits Growth and Metastasis of Prostate Cancer Cells. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 6, Mar 23 2020. ISSN 1422-0067. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32210104> .

MARQUES, B. C. et al. Methoxychalcones: Effect of Methoxyl Group on the Antifungal, Antibacterial and Antiproliferative Activities. **Med Chem**, v. 16, n. 7, p. 881-891, 2020. ISSN 1875-6638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31339075> .

MESSIER, C.; GRENIER, D. Effect of licorice compounds licochalcone A, glabridin and glycyrrhizic acid on growth and virulence properties of *Candida albicans*. **Mycoses**, v. 54, n. 6, p. e801-6, Nov 2011. ISSN 1439-0507. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615543> .

MUSHTAQ, S. et al. Natural products as reservoirs of novel therapeutic agents. **EXCLI J**, v. 17, p. 420-451, 2018. ISSN 1611-2156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29805348> .

NASIM, N.; SANDEEP, I. S.; MOHANTY, S. Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects. **Nucleus (Calcutta)**, v. 65, n. 3, p. 399-411, 2022. ISSN 0029-568X. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36276225> .

NOSEK, K. et al. Efficacy and Safety of Topical Morphine: A Narrative Review. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 7, Jul 19 2022. ISSN 1999-4923. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35890392> .

OSOBA, J. B., 2014. Available at: YORUBA PROVERBS (ILE-IFE) (researchgate.net) .

PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **J Nutr Sci**, v. 5, p. e47, 2016. ISSN 2048-6790. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620474>.

PANOUTSOPOULOS, G. I.; BEEDHAM, C. Enzymatic oxidation of vanillin, isovanillin and protocatechuic aldehyde with freshly prepared Guinea pig liver slices. **Cell Physiol Biochem**, v. 15, n. 1-4, p. 89-98, 2005a. ISSN 1015-8987. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665519>.

_____. Metabolism of isovanillin by aldehyde oxidase, xanthine oxidase, aldehyde dehydrogenase and liver slices. **Pharmacology**, v. 73, n. 4, p. 199-208, Mar 2005b. ISSN 0031-7012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627845>.

PERRIN, C. L.; CHANG, K. L. The Complete Mechanism of an Aldol Condensation. **J Org Chem**, v. 81, n. 13, p. 5631-5, Jul 01 2016. ISSN 1520-6904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27281298>.

SALEHI, B. et al. Pharmacological Properties of Chalcones: A Review of Preclinical Including Molecular Mechanisms and Clinical Evidence. **Front Pharmacol**, v. 11, p. 592654, 2020. ISSN 1663-9812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33536909>.

StatPearls. In: (Ed.), 2023.

ULLAH, A. et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. **Molecules**, v. 25, n. 22, Nov 11 2020. ISSN 1420-3049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33187049>.

VAN DE VELDE, M. E. et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 114, p. 114-130, Jun 2017. ISSN 1879-0461. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477739>.

VISHWAKARMA, V. et al. Potent Antitumor Effects of a Combination of Three Nutraceutical Compounds. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 12163, Aug 15 2018. ISSN 2045-2322. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30111862>.

WHAYNE, T. F. Clinical Use of Digitalis: A State of the Art Review. **Am J Cardiovasc Drugs**, v. 18, n. 6, p. 427-440, Dec 2018. ISSN 1179-187X. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30066080>.

WU, J. et al. A narrative review: The pharmaceutical evolution of phenolic syringaldehyde. **Biomed Pharmacother**, v. 153, p. 113339, Sep 2022. ISSN 1950-6007. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35780614>.

ZHENG, X. S.; CHAN, T. F.; ZHOU, H. H. Genetic and genomic approaches to identify and study the targets of bioactive small molecules. **Chem Biol**, v. 11, n. 5, p. 609-18, May 2004. ISSN 1074-5521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157872>.

ZHOU, T.; DENG, X.; QIU, J. Antimicrobial activity of licochalcone E against *Staphylococcus aureus* and its impact on the production of staphylococcal alpha-toxin. **J**

Microbiol Biotechnol, v. 22, n. 6, p. 800-5, Jun 2012. ISSN 1738-8872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573157> .

ZHUANG, C. et al. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chem Rev**, v. 117, n. 12, p. 7762-7810, Jun 28 2017. ISSN 1520-6890. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488435> .

ZIMMERMANN, P.; CURTIS, N. The effect of aspirin on antibiotic susceptibility. **Expert Opin Ther Targets**, v. 22, n. 11, p. 967-972, Nov 2018. ISSN 1744-7631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30244614> .

ARUJU Pataxó: Mekukradjá. Entrevistado: Aruju Pataxó. Apresentação: Daniel Munduruku. São Paulo: Itaú Cultural, 28 out. 2019. Podcast (23 min.). Disponível em: <https://www.itaucultural.org.br/ajuru-pataxo-mekukradja>. Acesso em: 1 set. 2023.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR 10520**: Informação e documentação - Citações em documentos - Apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2023.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR 6023**: Informação e documentação - Referências - Elaboração. Rio de Janeiro: ABNT, 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR 6024**: Informação e documentação - Numeração progressiva das seções de um documento - Apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR 14724**: Informação e documentação – Trabalhos acadêmicos - Apresentação. Rio de Janeiro: 2011.

GELFAND, Morris Arthur. **University libraries for developing countries**. Paris: Unesco, 1968.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Norma de apresentação tabular**. 3. ed. Rio de Janeiro: IBGE, 1993. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2023.

JEMISIN, N. K. **O céu de pedras**. São Paulo: Morro Branco, 2019.

REDE DE BIBLIOTECAS DA UNESP. **Banner semana.png**. 2022. 1 imagem digital, color., 1170 x 300 pixels, 550 Kb, formato png. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/1TaEy9jKmTre-xzyWph56icruSemjH9w6/view?usp=sharing>. Acesso em: 1 set. 2023.

ROUANET, Sergio Paulo. **Mal-estar na modernidade**: ensaios. São Paulo. Companhia das Letras, 1993.

STRECK, D.R.; REDIN, E.; ZITKOSKI, J.J. (org.). **Dicionário Paulo Freire**. 2. ed. rev. e ampl. Belo Horizonte: Autêntica, 2010. Disponível em: <https://athena.biblioteca.unesp.br/minha-biblioteca/9788582178089>. Acesso em: 1 set. 2023.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas. Rede de Bibliotecas. **Manual de normalização de trabalhos acadêmicos**: apresentação: ABNT. São Paulo: UNESP, 2023. Disponível em: https://docs.google.com/document/d/1ipkGiAUnAr_YBTpFJpnud3aa4lIBsROpBdkUfw91L0/edit?usp=sharing. Acesso em 14 fev. 2024.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. **Manual de normalização de trabalhos acadêmicos**: citação e referência: ABNT. São Paulo: UNESP, 2020. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/1auB4wt9daF8l25Q5A57rkVQG_3o94VBi/view. Acesso em: 25 ago. 2023.