

Índice geral

Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract	xi
Índice geral	xiii
Lista de gráficos	xvii
Lista de figuras	xix
Lista de tabelas	xxi
Lista de acrónimos	xxiii
Introdução	
1.Hormonas	1
2.Esteroidogénese	4
3.Cancros hormono-dependentes	6
3.1.Cancro da mama	6
3.1.1.Desenvolvimento do cancro da mama	7
3.1.1.1.Dependência hormonal do cancro da mama	8
3.1.1.2.Conversão periférica de hormonas e intracrinologia no cancro da mama	9

3.1.2.Tratamento clássico do cancro da mama	11
3.1.3.Tratamento do cancro da mama através da terapia hormonal	12
3.2.Cancro da próstata	19
3.2.1.Desenvolvimento do cancro da próstata	19
3.2.2.Conversão periférica de hormonas (fonte de androgénios)	20
3.2.3.Tratamento do cancro da próstata através da terapia endócrina	21
4.Esteroides estrogénicos com potencial ação antitumoral	25
5.Objetivos	33
5.1. Estratégia de síntese	33
5.1.1. Acetilação	36
5.1.2. Oxidação benzílica/Hidroxilação	37
5.1.3. Desidratação	38
5.1.4. Hidrólise alcalina do éster	39
5.1.5. Oxidação da estrona	39
5.1.6. Oxidação pelo nitrato de cério e amónio (CAN)	41
5.1.7.Oxidação alílica	42

5.1.8. Oxidação de Baeyer-Villiger	43
5.2. Estratégia de avaliação da ação citotóxica dos compostos preparados	44
6. Parte experimental	45
6.1. Síntese química	45
6.1.1. Síntese do acetato de estrona	46
6.1.2. Síntese do acetato de 9 α -hidroxi-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-ilo	47
6.1.3. Síntese do acetato de 17-oxoestra-1,3,5(10)-tetraen-3-ilo	48
6.1.4. Síntese da 3,9 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona	49
6.1.5. Síntese do 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona	50
6.1.6. Síntese do 10 β -hidroxiestra-1,4-dieno-3,17-diona	51
6.1.7. Síntese do acetato de 9 α -hidroxi-11 β -dioxoestra-1,3,5(10),9(11),tetraen-3-ilo	52
6.1.8. Síntese do acetato de 12,17-dioxoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3-ilo	53
6.1.9. Tentativas para a síntese do acetato de 17 α -oxa-D-homoestrone	54
6.1.10. Síntese do acetato de 9 α -hidroxi-17 α -oxa-D-homoestrone	57
6.2. Avaliação biológica	59
6.2.1. Material	59

6.2.1.1.Componentes	59
6.2.1.2.Instrumentação	59
6.2.2.Ensaio em linhas celulares	60
6.2.2.1.Linhas celulares utilizadas nos ensaios e sua cultura	60
6.2.2.2.Tripsinização	62
6.2.2.3.Contagem e sementeira das células	63
6.2.2.4.Incubação dos compostos	63
6.2.2.5.Ensaio de proliferação celular	64
6.3 Análise Estatística	65
7.Discussão dos Resultados	66
7.1.Aplicação da estratégia de síntese	66
7.2.Avaliação biológica	72
8.Conclusão	89
9.Perspetivas futuras	91
10.Bibliografia	92