



DNA TOPOISOMERASES E SEU PAPEL COMO ALVO FARMACOLÓGICO: UMA REVISÃO

Sonaly Lima Albino¹; Jamire Muriel da Silva²; Lucas Linhares de Lócio³; Rafael Macedo Feijó⁴; Ricardo Olimpio de Moura⁵

(1) *Graduanda em Farmácia Generalista pela Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: sonaly.albino@hotmail.com*

(2) *Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Química pela Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: jamiremuriel@hotmail.com*

(3) *Graduando em Farmácia Generalista pela Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: lucas_linhares10@hotmail.com*

(4) *Graduando em Farmácia Generalista pela Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: raf3el_ares@hotmail.com*

(5) *Docente do departamento de Farmácia, Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas – Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: ricardo.olimpiodemoura@gmail.com*

Resumo: O ácido desoxirribonucleico (DNA) é uma molécula responsável por possuir em sua estrutura a informação genética necessária para especificar todos os processos que tornam o organismo funcional. No decorrer da maior parte dos processos onde é fundamental o acesso às informações contidas nas hélices de DNA, faz-se imprescindível a separação das fitas e, devido a forma de dupla hélice compactada, ocasionara-se uma supertorção das fitas de DNA, o que pode acarretar a quebra das mesmas. As DNA topoisomerases são as enzimas responsáveis por evitar as supertorções e possibilitar a execução desses processos celulares sem danos a fita de DNA. Nesse sentido, esse artigo trata-se de uma revisão sistemática através do levantamento bibliográfico geral por meio de pesquisas em bases de dados eletrônicas tais como Science Direct, Periódicos CAPES, SciELO, LILACS e Google Acadêmico, optando-se por publicações com os idiomas inglês e português, sendo esses publicados entre janeiro de 2000 até a atualidade. Como resultados foram abordados mais profundamente as enzimas DNA topoisomerases, suas classificações e sua relevância como alvo farmacológico. Essas são classificadas de acordo com o seu mecanismo de ação em topoisomerases I e II onde, a partir dessas, surgem as subfamílias que apresentam não apenas o mecanismo de ação diferente, como também as características das enzimas e as espécies que as possuem. Sendo assim, estando presente nas mais variadas espécies, estas enzimas são reconhecidas como um potencial alvo farmacológico, principalmente para terapia antitumoral e antibacteriana, pois são capazes de interromper a replicação de células cancerígenas e são capazes de cessar a proliferação das bactérias.

Palavras-chave: Topoisomerase, DNA, antitumoral, antibacteriano.

1 INTRODUÇÃO

O ácido desoxirribonucleico (DNA) compreende o material genético de todos os organismos celulares, sendo esse o responsável por conter em sua estrutura a informação genética necessária para especificar a realização de todos os processos que tornam o organismo funcional (NUSSBAUM et al., 2016).

Esse organiza-se anatomicamente como uma fita de dupla hélice unida por histonas, o que torna a fita compacta em forma de nucleossomos. Embora essa organização seja vantajosa, no que diz respeito ao armazenamento eficiente e seguro do material genético, tendo em vista que possibilita o armazenamento da



fita de grandes dimensões dentro do núcleo e que evita consideravelmente as alterações das bases nitrogenadas por ataques físicos e químicos, essa configuração pode apresentar-se como um problema de ordem topológica (JORGE, 2012).

Durante a maioria dos processos onde é necessário o acesso às informações contidas nas hélices de DNA faz-se imprescindível a separação das fitas, seja temporária, como na transcrição ou recombinação, ou permanentemente, como na replicação. Ao realizar essa separação, haverá a formação de supertorções na molécula de DNA que podem induzir a um superenrolamento ou uma superhelicoidização, levando, conseqüentemente, a quebra das fitas de DNA (CHAMPOUX, 2001; JORGE, 2012).

As enzimas responsáveis por diminuir a tensão gerada pelas supertorções são denominadas DNA topoisomerases. Essas possuem grande importância fisiológica, sendo necessárias durante os processos de replicação, transcrição, recombinação e remodelação da cromatina. Devido a sua relevância notável, essas tem sido alvos para diversos fármacos com função antibiótica e antitumoral (ALMEIDA, 2016).

Sendo assim, tendo em vista seu papel fundamental nos processos a nível celular, esse artigo visa uma revisão sistemática através do levantamento bibliográfico geral sobre as enzimas DNA topoisomerases, suas classificações e seu papel como alvo para novos fármacos.

2 METODOLOGIA

Esse artigo trata-se de uma revisão sistemática, sendo esse considerado um estudo secundário que possui os estudos primários como fonte de dados (GOMES; CAMINHA, 2014).

Para realização da seguinte revisão literária, adotou-se a medida de pesquisa sobre artigos, dissertações e teses com temas relacionados. As bases de dados eletrônicas utilizadas foram o Science Direct, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google Acadêmico.

As pesquisas foram realizadas entre o período de 20 de março à 10 de abril de 2017, utilizando para busca as seguintes palavras chave: “*Topoisomerase*”, “*Supercoiling*”,

“Gyrase”, “Topoisomerase poisons”, “Anticancer activity”, “Antibacterial activity”, “Quinolones”, “Camptothecin”.

Foram avaliados e selecionados aqueles que se encaixaram melhor na linha de pesquisa e a dada preferência as publicações com os idiomas inglês e português, publicados durante o período de janeiro de 2000 até a atualidade.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

As DNA topoisomerasas são enzimas responsáveis pela resolução das dificuldades geradas durante processos que requerem o desenrolamento das fitas de DNA, ao induzirem uma quebra transitória nessa cadeia.

Uma característica comum a essas enzimas é a sua atividade catalítica que consiste no ataque nucleofílico a ligação fosfodiéster existente entre os nucleotídeos de uma fita de DNA por meio de um resíduo catalítico tirosil, resultando numa ligação covalente entre o fosfato e a tirosina (POMMIER, 2009).

Essas enzimas têm chamado atenção devido as suas propriedades biofísicas, tendo em vista que são capazes de manipular as fitas de DNA com grande velocidade e grande fidelidade, com energia provinda, dependendo do tipo da enzima, do superenrolamento do DNA ou da hidrólise do ATP. Dessa forma, essas enzimas são modelo para estudos de reações enzimáticas complexas, alosteria e movimento mecânico de máquinas moleculares (CORBETT; BERGER, 2004).

Tais enzimas são diferenciadas e classificadas de acordo com o seu mecanismo de ação em duas classes: topoisomerasas I, que induzem a quebra de apenas uma fita; topoisomerasas II, que promovem a quebra das duas fitas de DNA (POMMIER et al., 2010).

3.1 Topoisomerase I

A função chave dessa enzima do tipo I é no relaxamento do DNA supertorcido, atuando principalmente nas regiões transcritas da cromatina em associação com complexos replicacionais e transcrpcionais (JORGE, 2012).

As topoisomerasas, além de serem classificadas em I e II, também são divididas em subfamílias de acordo com seu mecanismo de ação, sequência de aminoácidos e similaridades



estruturais. As enzimas do tipo I são subdivididas em IA, IB e IC (TEREKHOVA et al., 2012).

A subfamília IA é constituída pelas topoisomerasas I e III de *Escherichia coli*, topoisomerasas III de eucariotos e girase reversa encontrada em arqueobactérias hipertermófilas. As enzimas do tipo IA de *E. coli* foram as primeiras topoisomerasas a serem descobertas, sendo essas inicialmente chamadas de “proteínas ω ”, devido a sua purificação por ultracentrifugação que utiliza ω como parâmetro de velocidade angular (JORGE, 2012; POMMIER et al., 2010).

As topoisomerasas IA requerem íons de metal divalentes (Mg^{+2} e Zn^{+2}) para realização da atividade catalítica e ataque covalente ao fosfato da extremidade 5' da fita de DNA, agindo ao promover a quebra em apenas uma fita de DNA, seguida da passagem da fita intacta pela quebra. Essas enzimas possuem um peso molecular de cerca de 67kDa, forma toroidal, sendo seu núcleo constituído de quatro domínios que formam uma cavidade com carga positiva, onde o sítio ativo se encontra na interseção de dois domínios que podem se separar para formar uma abertura que permite que o DNA possa entrar e sair do orifício central. Essas podem relaxar negativamente, mas não positivamente, o DNA superenrolado, podem catenar/decatenar e formar nós e desfazê-los nos anéis de DNA (DEWEESE et al., 2008; TEREKHOVA et al., 2012; BAKER et al., 2008).

A subfamília IB é constituída pelas topoisomerasas I de eucariotos, as topoisomerasas poxvírus (enzima da vaccinia) e enzimas homologas encontradas em certas bactérias. Os membros dessa subfamília não compartilham homologia estrutural ou sequencial com outras topoisomerasas, sendo funcionalmente distintas dos membros da subfamília do tipo IA. Sendo assim, essas não realizam uma reação metal dependente e atacam covalentemente o fosfato da extremidade 3', agindo também ao promover a quebra em apenas uma fita de DNA, porém controlando a rotação da hélice ao redor da quebra. Outra diferença entre essas duas subfamílias, é que as enzimas IB podem relaxar tanto positiva quanto negativamente os superenrolamentos do DNA, sendo o relaxamento é completo (DEWEESE et al., 2008; JORGE, 2012; CHAMPOUX, 2001).

As topoisomerasas da subfamília IB de eucariotos são grandes, com um peso molecular de cerca de 90kDa, enquanto que as enzimas de vírus e bactérias se apresentam menores, com peso molecular de aproximadamente 36 kDa. Todos os tipos de enzimas IB possuem características estruturais e funcionais em comum,



dentre essas encontra-se os resíduos de aminoácidos que formam o sítio ativo (Tyr, Arg, Arg, Lys e His/Asn) e a arquitetura ao redor do sítio ativo (BAKER et al. 2008).

Os níveis das enzimas IB, que corresponde a topoisomerasas I humana, são altos em todas as células, especialmente em tecidos em proliferação e células cancerígenas, sendo essas necessárias para o desenvolvimento apropriado dessas células. A última topoisomerase descoberta em humanos é do tipo IB, chamada Top1mt, que é codificada no genoma nuclear, mas operada na mitocôndria (DEWEESE et al., 2008; POMMIER et al., 2010).

A subfamília IC é constituída pela topoisomerase V de *Methanopyrus kandleri*, anteriormente classificada como da subfamília IB. Essa apresenta o mesmo mecanismo de ação das enzimas IB, entretanto, não apresenta nenhuma similaridade estrutural ou sequencial com as demais enzimas de outras subfamílias. A topoisomerase V é uma enzima grande, possui um peso molecular maior que 100kDa e é capaz de não apenas relaxar o DNA igualmente as outras topoisomerasas, mas também está envolvida no reparo do DNA (BAKER et al., 2008).

3.2 Topoisomerase II

As enzimas topoisomerase II são, assim como as topoisomerasas I, importantes para resolução de problemas topológicos associados com a replicação, desempenhando também um papel importante na estruturação e condensação dos cromossomos, assim como sua separação durante a divisão celular (JORGE, 2012).

Exemplares de constituintes dessa classe de enzimas são: topoisomerase II de eucariotos; topoisomerase II viral; topoisomerase VI de Archaea; DNA girase de bacteriana; topoisomerase IV de bactérias, entre outros. Eucariotos mais inferiores e invertebrados codificam apenas um tipo de topoisomerase II, enquanto que os vertebrados codificam duas isoformas dessa enzima, a topoisomerase II α e a II β . Essas diferem devido a suas massas moleculares (170 e 180kDa, respectivamente) e são codificadas por genes separados, embora apresentem cerca de 70% de similaridade em suas sequências de aminoácidos. Além das diferenças estruturais, essas duas isoformas também apresentam diferenças no que diz respeito às suas funções celulares e aos seus padrões de expressão. As enzimas II α apresentam-se indispensáveis para sobrevivência das células em proliferação, seus níveis aumentam significativamente durante o período de crescimento celular e são requeridas para segregação dos cromossomos. As enzimas II β são dispensáveis a nível celular, mas



aparentemente são necessárias para o desenvolvimento neural apropriado. Além disso, outra diferença é que *in vitro* as enzimas II α são capazes de relaxar o DNA superenrolado positivamente cerca de 10 vezes mais rápido do que aqueles superenrolados negativamente, enquanto que as enzimas II β não apresentam a capacidade de distinguir a geometria dos superenrolamentos do DNA durante o relaxamento (FONTERRE et al., 2007; DEWEESE; OSHEROFF, 2009).

Todas as topoisomerases do tipo II apresentam as características de se ligar e clivar ambas as fitas de DNA, envolvendo esse processo a ligação covalente de cada subunidade da enzima a extremidade 5' do DNA, formando uma ligação de fosfotirosina. A reação requer a presença de Mg⁺², bem como a hidrólise de ATP, que é necessária para o giro enzimático e rápida cinética, exceto no ciclo de relaxamento ou decatenação/catenação, que podem acontecer na presença de um análogo do ATP não hidrolisável, o ADPNP (CHAMPOUX, 2001).

A perda de uma topoisomerase II em leveduras não irá causar um bloqueio dos processos celulares, tais como replicação ou transcrição do DNA, entretanto ambos serão intensamente inibidos (JORGE, 2012).

3.3 Topoisomerases como alvo para terapia antitumoral e antibacteriana

Embora sejam enzimas de papel fisiológico fundamental, as topoisomerases são alvos importantes para terapia antitumoral e antibacteriana.

Os fármacos direcionados a topoisomerase, também chamados de inibidores de topoisomerase, podem ser classificados em dois grupos de acordo com o seu mecanismo de ação, sendo eles os “venenos de topoisomerase” e os inibidores catalíticos (DEWEESE; OSHEROFF, 2009).

Os “venenos de topoisomerase”, diferentemente dos demais fármacos direcionados para proteínas que agem capturando-as, irão agir aumentando a atividade da enzima ao formar uma ligação covalente entre essa e o DNA, havendo assim um aumento nas quebras da molécula, o que formará intermediários prejudiciais ao metabolismo celular, induzindo eventos mutagênicos e letais. Esses podem agir de duas formas não necessariamente exclusivas, na qual alguns compostos agem inibindo a atividade da enzima em religar a fita de DNA clivada e outros agem aumentando os níveis de cisão. Além disso, os “venenos de topoisomerase” podem ser divididos como intercalantes ou não intercalantes de DNA, sendo os intercalantes capazes de se sobrepor entre as bases da cadeia



nucleotídica, alterando a geometria requerida para religação das fitas de DNA e, consequentemente, aumentando o tempo do complexo enzima-DNA causado pelo “veneno de topoisomerasas” (DEWEESE et al., 2009; DEWEESE; OSHEROFF, 2009; JORGE, 2012; NITISS, 2009).

Os inibidores catalíticos, diferentemente dos “venenos de topoisomerasas” que aumentam a atividade da enzima, irão impedir a atividade da mesma evitando a formação do complexo enzima-DNA, seja pela inibição da ligação da enzima com o DNA ou por impedir que a topoisomerase clive o DNA (JORGE, 2012).

3.3.1 Terapia antitumoral

O câncer é considerado como a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, caracterizando-se como um desvio nos mecanismos que controlam e dirigem a proliferação celular que ocasiona o crescimento desordenado das células. Diversas estratégias de uso racional de medicamentos têm surgido para o tratamento do câncer, tais como vacinação, terapia gênica, imunoterapia e identificação de novos alvos. Apesar disso, o tratamento quimioterápico continua como primeira linha de tratamento, encaixando-se nesse grupo os inibidores de topoisomerase (GOUVEIA; MOURA, 2016; GUERRANT et al., 2012).

A seleção desses fármacos às células cancerígenas ocorre devido a três fatores: as células cancerígenas possuem uma maior concentração de topoisomerasas I (mais incidentes em linhagens celulares de câncer de colo) e II α (mais incidentes em linhagens celulares de câncer de mama e de ovário), o que implica num maior aporte de enzimas para serem atacadas pelos “venenos de topoisomerasas”; para manter o crescimento, as células cancerígenas replicam rapidamente, o que favorece a conversão da clivagem causada pela topoisomerase em uma clivagem permanente, tornando as células cancerígenas mais sensíveis aos fármacos; diferentemente das células normais, as células cancerígenas tem *checkpoints* defeituosos, o que também as tornam mais sensíveis aos efeitos dos “venenos de topoisomerasas” (DEWEESE et al., 2009; MOURA, 2009).

Um conhecido inibidor da topoisomerase I é o alcaloide 4-etil-4-hidroxi-1,12-diidro-4H-2-oxa-6,12a-diaza-dibenzo[b,h]-fluoreno-3,13-diona chamado de camptotecina (Figura 1), isolado da casca da árvore *Camptotheca acuminata*. O composto em si, apesar do seu efeito antitumoral, esse apresenta-se clinicamente inviável devido ao seu comportamento sob condições fisiológicas, tendo em vista que esse torna-

se inativo dentro de minutos no pH fisiológico devido a abertura do seu anel lactônico e aos carboxilatos da molécula da camptotecina que ligam-se rapidamente a albumina do soro humano, tornando-a inacessível para captação celular (POMMIER et al., 2010; POMMIER, 2009).

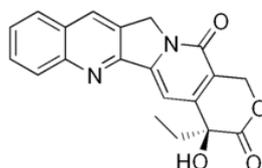


Figura 1 – Molécula da camptotecina

Atualmente três derivados hidrossolúveis da camptotecina são aprovados para uso clínico, o topotecan, irinotecan e o belotecan (Figura 2), sendo esse último aprovado apenas na Coreia do Sul. As modificações moleculares permitiram a obtenção de um anel lactônico mais estável sob condições fisiológicas e diminuiu a afinidade do fármaco pela albumina (POMMIER et al., 2010).

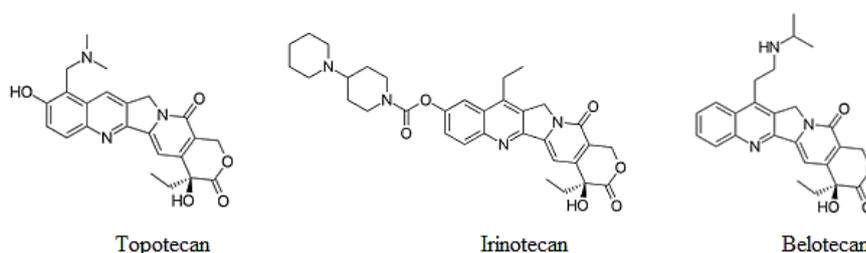


Figura 2 – Derivados da camptotecina

Os “venenos de topoisomerasas” II representam hoje um grupo de fármacos antitumorais largamente prescritos, esses incluem diversas famílias de origem sintética ou natural, tais como antraciclina, epipodofilotoxinas, flavonoides e derivados da acridina, sendo alguns desses também intercalantes de DNA, como as antraciclina e os derivados da acridina. Atualmente seis fármacos são aprovados para uso nos Estados Unidos, entre eles a etoposídeo e a doxorubicina (e seus derivados) (Figura 3) que são utilizados para uma variedade de cânceres sistêmicos e tumores sólidos, como leucemias, linfomas, sarcomas, câncer de mama, câncer no pulmão, neuroblastoma e células malignas germinativas (PENDLETON et al., 2014; MOURA, 2009).

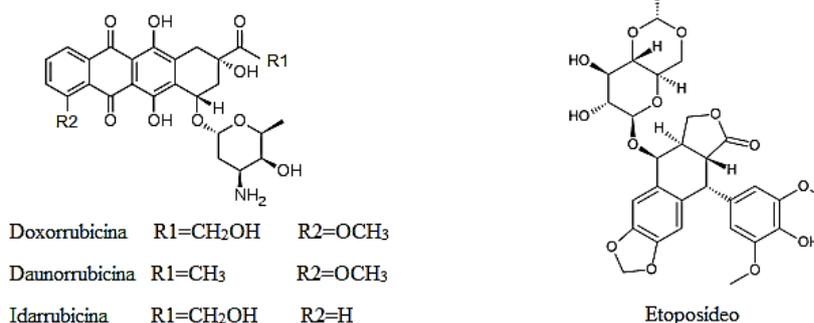


Figura 3 – Antitumorais que atuam na topoisomerase II

3.3.2 Terapia antibacteriana

As topoisomerases alvos para terapia antibacteriana são, em sua maioria, as topoisomerases II, que se apresentam como opções viáveis por serem essenciais para replicação e divisão celular bacteriana. O acúmulo de quebras nas fitas de DNA causados pelo efeito medicamentoso apresentam efeito bactericida. Utilizando-se essas enzimas como alvo não haverá efeito tóxico ao hospedeiro pois o antibacteriano terá um nível de especificidade/seletividade pelas enzimas procarióticas pelo menos três vezes maior do que por enzimas eucarióticas. Devido à grande homologia entre a DNA girase e a topoisomerase IV, o antibacteriano será capaz de inibir ambas as enzimas (POMMIER et al., 2010).

As quinolonas, drogas que atacam as topoisomerases IV e as DNA girase, são fármacos de origem sintética baseadas no esqueleto 4-oxo-1,4-dihidroquinona. A primeira quinolona foi descoberta como uma impureza na fabricação química de um lote do agente antimalárico cloroquina. Atualmente, essas representam uma classe extremamente bem sucedida de antibacterianos, apresentando uma melhor atividade e alcance do que qualquer outro antibacteriano administrado por via oral (ANDERSON; OSHEROFF, 2001; POMMIER et al., 2010; MITSCHER, 2005).

A primeira geração, formada por fármacos tais como o ácido nalidíxico e o ácido oxolínico (Figura 4), foram introduzidos na clínica em meados de 1960 para o tratamento de infecção urinária, apresentando esses um efeito bactericida contra bactérias gram-negativas. Apesar do potencial dessa classe, os fármacos não demonstraram uma boa eficácia (ANDERSON; OSHEROFF, 2001; MITSCHER, 2005).

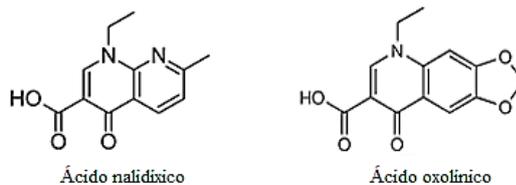


Figura 4 – Quinolonas de primeira geração

No começo de 1980, foi desenvolvido o primeiro composto que forma a segunda geração das quinolonas, a norfloxacin (Figura 5). Posteriormente, foram também introduzidos a essa classe a ciprofloxacino e ofloxacino (Figura 5). Esses compostos diferem dos compostos de primeira geração pela adição do flúor na posição C-6 e uma piperidina na posição C-7, fatores que aumentaram a potência da droga contra DNA girase e promoveram melhor absorção da droga pelas células bacterianas. Sendo assim, esses apresentaram uma melhor atividade contra bactérias gram-negativas, adquiriram atividade contra gram-positivas, maior segurança e melhor farmacocinética (MITSCHER, 2005; POMMIER et al., 2010).

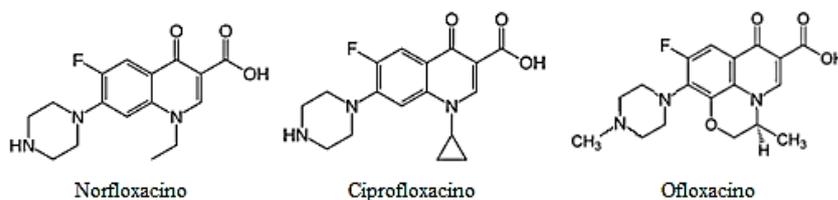


Figura 5 – Quinolonas de segunda geração

Após essas, surgiu a terceira geração de quinolonas, essas mantem a maior parte do esqueleto das quinolonas de segunda geração, apresentando substituições na posição C-7 e C-8, o que resultou num aumento da atividade contra bactérias gram-positivas e, na maioria dos casos, maior especificidade para topoisomerasas IV. Exemplos de fármacos pertencentes a essa geração é o levofloxacino, esparfloxacino e trovafloxacino (Figura 6) (POMMIER et al., 2010; ANDERSON; OSHEROFF, 2001; DEWEESE et al., 2009).



Figura 6 – Quinolonas de terceira geração



4 CONCLUSÃO

Esse artigo trouxe como foco as enzimas DNA topoisomerases, explanando seu papel fisiológico de grande importância nas diversas espécies e em como seu excesso ou falta podem ser fatais às células atingidas, sendo esses os mecanismos de ação realizados pelos fármacos. Sendo assim, visou-se demonstrar a importância do melhor entendimento dessas enzimas como alvo farmacológico, com a perspectiva de obtenção de novos compostos para os demais fins medicamentosos e para obtenção de fármacos com uma maior seletividade e, conseqüentemente, uma terapêutica mais eficaz e segura.

5 REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S. M. V.; LAFAYETTE, E. A.; SILVA, W. L.; SERAFIM, V. L.; MENEZES, T. M.; NEVES, J. L.; RUIZ, A. L. T. G.; CARVALHO, J. E.; MOURA, R. O.; BELTRÃO, E. I. C.; CARVALHO JÚNIOR, L. B.; LIMA, M. C. A. New spiro-acridines: DNA interaction, antiproliferative activity and inhibition of human DNA topoisomerases. **International Journal of Biological Macromolecules**, Recife, v. 92, p. 467-475, 2016.
- ANDERSON, V. E.; OSHEROFF, N. Type II Topoisomerases as Targets for Quinolone Antibacterials: Turning Dr. Jekyll into Mr. Hyde. **Current Pharmaceutical Design**, Nashville, v. 7, p. 339-355. 2001.
- BAKER, N. M.; RAJAN, R.; MONDRAGÓN, A. Structural studies of type I topoisomerases. **Nucleic Acids Research**, v. 37, n. 3, p. 693-701, 2009.
- CHAMPOUX, J. J. DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism. **Annual Review of Biochemistry**, Washington, v. 70, p. 369-413, 2001.
- CORBETT, K. D.; BERGER, J. M. Structure, Molecular Mechanisms, and Evolutionary Relationships in DNA Topoisomerases. **Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure**, California, v. 33, p. 95-118, 2004.
- DEWEESE, J. E.; OSHEROFF, N. The DNA cleavage reaction of topoisomerase II: Wolf in sheep's clothing. **Nucleic Acids Research**, Nashville, v.37, n. 3, p. 738-748, 2009.
- DEWEESE, J. E.; OSHEROFF, M. A.; OSHEROFF, N. DNA Topology and Topoisomerases: Teaching a "knotty" subject. **Biochemistry and Molecular Biology Education**, Tennessee, v. 37, n. 1, p. 2-10, 2009.
- EHMANN, D. E.; LAHIRI, S. D. Novel compounds targeting bacterial DNA topoisomerase/DNA gyrase. **Current Opinion in Pharmacology**, Waltham, v. 18, p. 76-83, 2014.
- FONTERRE, P. DNA topoisomerase V: a new fold of mysterious origin. **TRENDS in Biotechnology**, Paris, v. 24, n. 6, p. 245-247, 2006.



FONTERRE, P.; GRIBALDO, S.; GADELLE, D.; SERRE, M. Origin and Evolution of DNA topoisomerases. **Biochimie**, Paris, v. 89, p. 427-446, 2007.

GOMES, I. S.; CAMINHA, I. O. Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. **Movimento**, Porto Alegre, v. 20, n. 1, p. 395-411, 2014.

GOUVEIA, R. G.; MOURA, R. O. Derivados de Acridina como Intercaladores de DNA: Uma Revisão. **Anais I CONBRACIS**, Campina Grande, v. 1, 2016.

GUERRANT, W.; PATIL, V.; CANZONERI, J. C.; OYELERE, A. K. Dual Targeting of Histone Deacetylase and Topoisomerase II with Novel Bifunctional Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, Georgia, v. 55, p.1465-1477, 2012.

JORGE, P. M. **Indução de parada no ciclo celular e apoptose pelo ditelureto de difenila: Uma possível relação com inibição de enzimas topoisomerases**. 2012. 106 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2012.

LARSEN, A. K.; ESCARGUEIL, A. E., SKLANDANOWSKI, A. Catalytic topoisomerase II inhibitors in câncer therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 99, p. 167-181, 2003.

MITSCHER, L. A. Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Quinolone and Pyridone Antibacterial Agents. **Chemical Reviews**, Kansas, v. 105, n. 2, p. 559-592, 2005.

MOURA, R. O. **Síntese e avaliação *in vitro* de novos derivados isoquinolínicos, quinazolínicos, pirimidínicos e piridínicos acridínicos**. 2009. 238 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2009.

NITISS, J. L. DNA topoisomerase II and its growing repertoire of biological functions. **Nature Reviews Cancer**, Tennessee, v. 9, p. 327-337, 2009.

NITISS, J. L. Targeting DNA topoisomerase II in câncer chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, Tennessee, v. 9, p. 338-350, 2009.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson: Genética Médica**. 8 ed. São Paulo: Elsevier, 2016.

PENDLETON, M; LINDSEY JR, R. H.; FELIX, C. A.; GRIMWADE, D.; OSHEROFF, N. Topoisomerase II and leucemia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, Nashville, v. 1310, p. 98-110, 2014.

POMMIER, Y. DNA Topoisomerase I Inhibitors: camptothecins and beyond. **Nature Reviews Cancer**, Maryland, v. 6, p. 789-802, 2006.

POMMIER, Y. DNA Topoisomerase I Inhibitors: Chemistry, Biology and Interfacial Inhibition. **Chemical Reviews**, Maryland, v. 109, n. 7, p. 2894-2902, 2009.

POMMIER, Y.; LEO, E.; ZHANG, H.; MARCHAND, C. DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs. **Chemistry & Biology Review**, Bethesda, v. 17, p. 421-433, 2010.

TEREKHOVA, K.; GUNN, K. H.; MARKO, J. F.; MONDRAGÓN, A. Bacterial topoisomerase I and topoisomerase III relax supercoiled DNA via distinct pathways. **Nucleic Acids Research**, Evanston, v. 40, n. 20, p. 10432-10440, 2012.