

Universidade de São Paulo
Instituto de Física de São Carlos

XII Semana Integrada do Instituto de
Física de São Carlos

Livro de Resumos

São Carlos
2022

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos

SIFSC 12

Coordenadores

Prof. Dr. Osvaldo Novais de Oliveira Junior

Diretor do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Javier Alcides Ellena

Presidente da Comissão de Pós Graduação do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Tereza Cristina da Rocha Mendes

Presidente da Comissão de Graduação do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Comissão Organizadora

Adonai Hilario

Arthur Deponte Zutião

Elisa Goettems

Gabriel dos Santos Araujo Pinto

Henrique Castro Rodrigues

Jeffer Santiago Mares

João Victor Pimenta

Julia Martins Simão

Letícia Martinelli

Lorany Vitoria dos Santos Barbosa

Lucas Rafael Oliveira Santos Eugênio

Natasha Mezzacappo

Paulina Ferreira

Vinícius Pereira Pinto

Willian dos Santos Ribela

Normalização e revisão – SBI/IFSC

Ana Mara Marques da Cunha Prado

Maria Cristina Cavarette Dziabas

Maria Neusa de Aguiar Azevedo

Sabrina di Salvo Mastrantonio

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Informação do IFSC

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos
(12: 10 out. - 14 out. : 2022: São Carlos, SP.)
Livro de resumos da XII Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos/ Organizado por Adonai Hilario [et al.]. São Carlos: IFSC, 2022.

446 p.

Texto em português.

1. Física. I. Hilario, Adonai, org. II. Título

ISBN: 978-65-993449-5-4

CDD: 530

PG96

Lactonas e híbridos de quinazolina e chalcona como perturbadores da dinâmica do citoesqueleto de microtúbulo

SOUZA, Matheus da Silva; SILVA, Thiago Sabino da; MASS, Eduardo Bustos; COELHO, Fernando; RUSSOWSKY, Dennis

msouza@ifsc.usp.br

Recente reporte da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer apresenta uma previsão de que no ano de 2025 serão notificados 21.9 milhões de casos de câncer no mundo com 11.4 milhões (52%) de mortes. Os quatro cânceres sólidos mais prevalentes são os que apresentam tumor maligno no pulmão, mama feminina, intestino e próstata. (1) A invasão de células ao tecido circundante é comum na evolução tumoral e um passo inicial para a metástase. Este fenômeno requer a migração celular, a qual envolve modulação de estruturas proteicas constituintes do citoesqueleto, como por exemplo dos microtúbulos (MTs). Os MTs são polímeros intracelulares que atuam como componentes fundamentais das células eucarióticas. Avanços recentes nas técnicas de purificação de proteínas começaram a lançar luz sobre a importância das propriedades dinâmicas intrínsecas dos MTs, tais como o crescimento e o encolhimento—ambas reguladas por uma coorte de motores moleculares e proteínas associadas. Esta instabilidade dinâmica é crucial para a divisão celular e a motilidade, processos centrais que sustentam o comportamento anormal no desenvolvimento do câncer. (2) Dentro deste cenário, nos últimos três anos vem sendo realizado um projeto de doutorado intitulado “Descoberta de novos ligantes bioativos com propriedades anticâncer” (processo FAPESP 2018/25.289-7). O escopo do trabalho perpassa pelos agentes direcionados aos MTs para o tratamento dos cânceres de mama triplo-negativo e de próstata refratário à terapia hormonal—ambos os quais são metastáticos. De um conjunto inicial de trinta e cinco compostos, dez representantes sintéticos (seis lactonas e quatro híbridos de quinazolina e chalcona) foram selecionados por triagem envolvendo ensaios *in vitro* na presença e ausência de células (i e ii, respectivamente): (i) proliferação, migração, invasão e marcação nuclear com Hoechst; (ii) polimerização da tubulina e competição pelo sítio da colchicina. Os compostos apresentaram valores de $IC_{50} \leq 20 \mu M$ em linhagens tumorais de mama e/ou próstata, sendo capazes de evitar ainda o mecanismo de resistência relacionado à superexpressão da isoforma βIII da tubulina em um sistema de células humanas recombinantes. Em contrapartida, não foi observada toxicidade nas linhagens não-tumorais, tanto dos tecidos locais quanto em fibroblastos murino e humano. As dez inibiram a migração, invasão e foram responsáveis por desestabilizar a divisão celular e promover a fragmentação nuclear. A partir de ensaios direcionados ao alvo para investigação do mecanismo de ação, observou-se a inibição da polimerização da tubulina via interação alostérica com o sítio da colchicina. (3) Durante um estágio no exterior (processo FAPESP 2022/00219-1), sob supervisão da Profa. Dra. Anna Akhmanova (Universidade de Utrecht, Holanda), estou acessando *facilities* não disponíveis no Brasil para quantificar alguns parâmetros de instabilidade dinâmica dos MTs para que, ao retornar, possa haver uma análise integrada dos dados juntamente com a determinação experimental de parâmetros farmacocinéticos (eLogD/PAMPA/microsomo) e, assim, priorizar os compostos-líderes em modelos *in vivo* para prova de conceito.

Palavras-chave: Câncer. Agentes direcionados aos microtúbulos. Química medicinal.

Agência de fomento: FAPESP (2018/25.289-7)

Referências:

- 1 CAMPBELL, P.J. *et al.* Pan-cancer analysis of whole genomes. **Nature**, v. 578, p. 82-93, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-1969-6.
- 2 STEINMETZ, M. O.; PROTA, A. E. Microtubule-targeting agents: strategies to hijack the cytoskeleton. **Trends Cell Biology** v. 28, p.776-92, 2018. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.05.001.
- 3 WANG, Y. *et al.* Structures of a diverse set of colchicine binding site inhibitors in complex with tubulin provide a rationale for drug discovery. **FEBS Journal**, v. 283, p. 102–111, 2016. DOI: 10.1111/febs.13555.