

Universidade de São Paulo Instituto de Física de São Carlos

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos

13ª edição

Livro de Resumos

São Carlos
2023

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Informação do IFSC

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos
(13: 21-25 ago.: 2023: São Carlos, SP.)

Livro de resumos da XIII Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo / Organizado por Adonai Hilário da Silva [et al.]. São Carlos: IFSC, 2023.
358p.

Texto em português.

1.Física. I. Silva, Adonai Hilário da, org. II. Título.

ISSN: 2965-7679

IC29

Novas quimioterapias citotóxicas para o câncer de mama metastático

AFONSO, Maynara¹; SOUZA, Matheus da Silva¹; RAFAEL, Larissa Daniela Dias²; MASS, Eduardo Bustos³; RUSSOWSKY, Dennis⁴; ANDRICOPULO, Adriano Defini¹

maynara.afonso@usp.br

¹Instituto de Física de São Carlos - USP; ²Instituto de Química de São Carlos - USP; ³Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS; ⁴Departamento de Química Orgânica - UFRGS

O câncer de mama (CM) pode ser caracterizado por proliferação anormal de forma desordenada e rápida das células do tecido mamário. Dentre as mulheres, o câncer de mama é o mais comumente diagnosticado e a principal causa de mortalidade devido à doença. (1) Em meio a diferentes tipos e subtipos de câncer de mama encontra-se o câncer de mama triplo negativo (CMTN), que é responsável por cerca de 10 a 15% de todos os casos de CM. Aproximadamente 20% dos casos de CMTN são ocasionados pela linhagem tumoral agressiva e silenciosa MDA-MB-231, a qual está associada a opções terapêuticas e prognósticos desfavoráveis. (2) A terapia citotóxica com alvos comuns entre células saudáveis e tumorais revelou-se como uma abordagem terapêutica bastante promissora. Entretanto, ainda se torna evidente a necessidade de se buscar moléculas capazes de modular tais alvos de forma eficiente e com pronunciada seletividade. Neste contexto, o presente projeto objetiva conduzir triagens biológicas de compostos bioativos planejados para atuar sobre a proteína tubulina, alvo molecular validado que afeta a capacidade de polimerização dos microtúbulos e inviabiliza seletivamente a proliferação de células de CMTN da linhagem MDA-MB-231. Para isso, compostos sintéticos híbridos de quinazolina-chalconas previamente selecionados em ensaios de citotoxicidade *in vitro* com índice de seletividade (IS) maior que 9 em relação a fibroblastos humanos saudáveis HFF-1 (AQC-02 e AQC-06) foram submetidos a ensaios de migração *wound healing*. Os resultados apontaram perfil de seletividade citotóxica promissor, acumulando evidências que apoiam a continuação da investigação e caracterização das 2 moléculas em ensaios de modulação da polimerização da tubulina e de competitividade pelo sítio da colchicina. Os resultados dos ensaios de polimerização da tubulina demonstram que os compostos apresentam atividade inibitória, com valores de Concentração Inibitória (CI₅₀) de 5,71 μ M e 3,17 μ M, respectivamente, o que sugere que o seu potencial de interferir na formação e estabilização dos microtúbulos. (3) O ensaio de competitividade pelo sítio da colchicina buscou avaliar a capacidade dos compostos em competir com a colchicina pelo sítio de ligação da tubulina. A colchicina é conhecida por se ligar a um sítio específico na tubulina, inibindo a polimerização dos microtúbulos. Com base nos resultados obtidos, é possível afirmar que os compostos reduzem a fluorescência intrínseca da colchicina, indicando uma interação com o sítio de ligação da colchicina na proteína. Portanto, os compostos foram capazes de modular a tubulina *in vitro*, sendo responsáveis pela inibição da sua polimerização em microtúbulos. A partir dos ensaios complementares de mecanismo de ação, estima-se que a inibição tem, possivelmente, relação com a interação dos compostos no sítio de ligação da colchicina. Nesse contexto, estes inibidores de polimerização da tubulina apresentam características promissoras e serão otimizados quanto a diversos parâmetros críticos para a obtenção de novos candidatos a fármacos para a terapia do CMTN.

Palavras-chave: Câncer de mama. Tubulina. Química medicinal.

Agência de fomento: CNPq (138066/2022-1)

Referências:

- 1 SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, May/June 2021.
- 2 SINGHAL, J. *et al.* Metastasis of breast tumor cells to brain is suppressed by targeting RLIP alone and in combination with 2'-hydroxyflavanone. **Cancer Letters**, v. 438, p. 144-153, Dec. 2018.
- 3 ČERMÁK, V. *et al.* Microtubule-targeting agents and their impact on cancer treatment. **European Journal of Cell Biology**, v. 99, n. 4, p. 151075-1-151075-14, May/June 2020.