

**Universidade de São Paulo  
Instituto de Física de São Carlos**

**Semana Integrada do Instituto de Física  
de São Carlos**

**13<sup>a</sup> 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, Maynara<sup>1</sup>; SOUZA, Matheus da Silva<sup>1</sup>; RAFAEL, Larissa Daniela Dias<sup>2</sup>; MASS, Eduardo Bustos<sup>3</sup>; RUSSOWSKY, Dennis<sup>4</sup>; ANDRICOPULO, Adriano Defini<sup>1</sup>

maynara.afonso@usp.br

<sup>1</sup>Instituto de Física de São Carlos - USP; <sup>2</sup>Instituto de Química de São Carlos - USP; <sup>3</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS; <sup>4</sup>Departamento 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  $5,71\mu\text{M}$  e  $3,17\mu\text{M}$ , 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.