

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

IC14

Triagem de compostos bioativos em linhagem tumoral metastática de próstata

RAFAEL, Larissa Daniela Dias; SOUZA, Matheus da Silva

larissaddias.rafael@usp.br

Considerado como um grave problema de saúde pública, o câncer de próstata (CaP) acomete cerca de 1,3 milhões de novos pacientes anualmente a nível mundial. As fases de progressão da doença direcionam a escolha dos tratamentos mais indicados, incluindo radioterapia e castração por procedimentos cirúrgicos ou medicamentosos. Todavia, um subtipo resistente à castração e metastático pode ser manifestado mesmo após intervenções terapêuticas bem-sucedidas.(1) Diante deste cenário, alternativas farmacológicas baseadas na modulação de alvos compartilhados entre células tumorais e saudáveis encontram validação na prática clínica, como é o caso de terapias direcionadas aos microtúbulos (MTs). Tais estruturas são constituídas por dímeros α e β da proteína tubulina e compõem a rede complexa do citoesqueleto, atuando em uma variedade de funções celulares, como a formação do fuso mitótico, movimentação de organelas e migração celular. Por essa razão, a tubulina tornou-se um dos alvos moleculares mais estudados no desenvolvimento de terapias anticâncer. Agentes químicos capazes de alterar o equilíbrio de polimerização e despolimerização dos MTs por meio de interações com a tubulina podem provocar o bloqueio da mitose, conduzindo as células para apoptose. À vista disso, torna-se evidente a busca por moduladores inéditos desta proteína como potenciais agentes antitumorais.(2) Nestas circunstâncias, a hibridização molecular desponta como uma técnica promissora para obtenção de moléculas estruturalmente diversas e otimizadas. Nos últimos anos, análogos híbridos anticâncer tem acumulado destaque por suas múltiplas ações e/ou contrabalanceamento de efeitos adversos, bem como perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos aprimorados.(3) A partir de resultados obtidos em trabalhos anteriores, três híbridos de quinazolina-chalcona foram selecionados por serem ativos em uma linhagem tumoral metastática de próstata (DU-145) e seletivos frente fibroblastos não-tumorais humanos (HFF-1). Além disso, também foram capazes de promover a inibição da migração celular tumoral em ensaios qualitativos. Perante o exposto, o presente trabalho de Iniciação Científica prosseguiu com a triagem destes compostos bioativos. Para isso, fibroblastos não-tumorais de fígado de camundongo (FC3H) foram utilizados em ensaios de viabilidade celular para determinação da concentração citotóxica (CC50) e cálculo do índice de seletividade (IS) dos compostos pré-selecionados. Os achados experimentais evidenciaram que os ligantes bioativos também são seletivos frente FC3H ($IS > 15$). Os compostos prosseguiram para ensaios bioquímicos com a proteína-alvo, sendo classificados como inibidores de polimerização da tubulina ($IC_{50} \leq 10 \mu M$). Ainda que diferenças pouco expressivas tenham sido constatadas nos ensaios celulares e de modulação do alvo, a potência dos ligantes se manteve na ordem de micromolar para todos os parâmetros determinados. Assim, o estudo destas moléculas de grande diversidade química forneceu informações relevantes sobre padrões estruturais a serem explorados na estratégia de otimização múltipla de parâmetros e na proposição de novas sínteses. Dessa forma, a triagem destes compostos destacou-se por suas contribuições para a Química Medicinal, sobretudo na busca de candidatos favoráveis ao tratamento do CaP metastático.

Palavras-chave: Câncer de próstata. Ensaios celulares. Tubulina.

Agência de fomento: CNPq (143934/2021-0)

Referências:

- 1 WANG, G. *et al.* Genetics and biology of prostate cancer. **Genes & Development**, v. 32, n. 17-18, p. 1105-1140, 2018.
- 2 SHUAI, W. *et al.* Recent progress on tubulin inhibitors with dual targeting capabilities for cancer therapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n. 12, p. 7963-7990, 2021.
- 3 AUTI, P. S.; GEORGE, G.; PAUL, A. T. Recent advances in the pharmacological diversification of quinazoline/quinazolinone hybrids. **RSC Advances**, v. 10, n. 68, p. 41353-41392, 2020.