

## IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS AGENTES MODULADORES DE MICROTÚBULOS COM PROPRIEDADES ANTITUMORAIS

**Carolina Teixeira Martins<sup>1</sup>, Ellen Maria Giliotti Silva<sup>1</sup>, Luma Godoy Magalhães<sup>1</sup>, Eduardo B. Mass<sup>2</sup>, Dennis Russosky<sup>2</sup>, Adriano Defini Andricopulo<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup> Laboratório de Química Medicinal e Computacional – LQMC, Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos – CIBFar, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos – SP. <sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

carolina.teixeira.martins@usp.br

### Objetivos

O câncer é um conjunto de doenças ocasionadas pela proliferação descontrolada de células anormais do organismo.<sup>1</sup> A terapia atualmente disponível, apesar de vasta, apresenta limitações como alta toxicidade e baixa biodisponibilidade.<sup>2</sup> Além disso, há o desenvolvimento de mecanismos de resistência aos fármacos existentes no mercado.<sup>3</sup> Nesse contexto, o desenvolvimento de terapias mais seguras e eficazes se faz necessário. O presente trabalho foi desenvolvido com o objetivo de identificar e caracterizar novas moléculas com propriedades anticâncer, cujo alvo molecular é a proteína tubulina, que sejam mais seguras e eficazes como alternativa às atuais opções terapêuticas para a doença.

### Métodos e Procedimentos

As três séries (chalconas, dihidropirimidinonas e híbridos de dihidropirimidinonas-chalconas) foram avaliadas por ensaios celulares e bioquímicos. Para os ensaios celulares de citotoxicidade, migração celular *wound healing*, imunofluorescência e citometria de fluxo, foi empregada a linhagem celular tumoral MDA-MB-231. A capacidade dos compostos em modular a proteína tubulina foi avaliada por meio de um ensaio *in vitro* de polimerização da tubulina.

### Resultados

Nos ensaios de citotoxicidade contra células tumorais, os compostos identificados como ativos apresentaram valores de CC<sub>50</sub> (concentração citotóxica em que 50% das

células estão inviáveis) entre 3 e 15  $\mu\text{M}$ . Os compostos mostram-se capazes de modular a tubulina *in vitro* e intracelular.

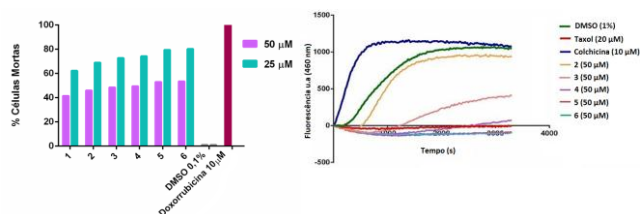


Figura 1. A: Avaliação da citotoxicidade dos compostos na linhagem tumoral. B: Polimerização da tubulina *in vitro*.

### Conclusões

As séries de compostos estudadas apresentaram boa atividade citotóxica frente à linhagem tumoral MDA-MB-231. Nos ensaios de citotoxicidade as dihidropirimidinonas mostraram-se inativas nesse modelo, enquanto os híbridos de dihidropirimidinonas-chalconas mostraram-se os mais citotóxicos. Entretanto, os resultados obtidos mostraram a necessidade da porção chalcona para o reconhecimento molecular frente à tubulina. A partir da análise da relação entre a estrutura e atividade (SAR) das séries estudadas, pretende-se avaliar uma nova série de compostos análogos visando uma maior atividade citotóxica e seletividade frente à linhagem tumoral MDA-MB-231.

### Referências Bibliográficas

- 1 INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 10 jun. 2019.
- 2 STUURMAN, F. E. et al. Oral anticancer drugs: mechanisms of low bioavailability and strategies for improvement. *Clinical Pharmacokinetics*. v. 52, n. 6, p. 399-414, 2013.
- 3 MANSOORI, B. et al. The different mechanisms of cancer drug resistance: a brief review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2017.