

Avaliação *in silico* e *in vitro* de uma série de acridinonas sintéticas com propriedades anticâncer

Luma G. Magalhaes^{1*} (PG), Fernando B. Marques² (IC), Cedric S. Graebin² (PQ), Adriano D. Andricopulo¹ (PQ).

luma.magalhaes@usp.br

1 – Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos – SP, Brasil. 2 – Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica – RJ, Brasil.

Palavras Chave: câncer, migração celular, modelagem molecular, tubulina.

Introdução

O câncer é uma das principais causas mundiais de morte, sendo responsável por mais de 7,5 milhões de óbitos em 2008.¹ Apesar da vasta quimioterapia disponível, os fármacos anticâncer apresentam elevada toxicidade e estão sujeitos à resistência². Portanto, o planejamento racional de novas moléculas mais eficazes e seguras é de grande relevância. A proteína tubulina é um importante alvo molecular para terapias antitumorais e tem sido amplamente estudada em nosso grupo de pesquisa. É um constituinte fundamental dos microtúbulos, que são estruturas proteicas do citoesqueleto e que desempenham papel central nos processos de manutenção, estrutura e migração celular³. No presente trabalho foram realizados estudos de modelagem molecular com a proteína tubulina e ensaios celulares *in vitro* com linhagens cancerígenas, que permitiram a caracterização de novas moléculas com atividade anticâncer.

Resultados e Discussão

Uma série de 17 acridinonas sintéticas (racematos) foi empregada em trabalhos de docagem molecular nos diferentes sítios moduladores da tubulina (colchicina, paclitaxel e vimblastina) através dos programas de modelagem molecular Gold, Surflex-Dock e Autodock Vina. Os resultados indicam que esta classe de moléculas interage com o sítio da colchicina através de diversas interações de hidrogênio e hidrofóbicas, inclusive algumas similares à da colchicina, com os mesmos aminoácidos do sítio ativo (Figura 1).

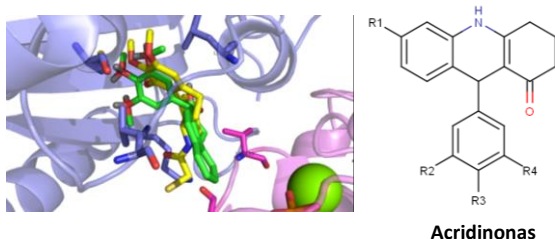


Figura 1. Sobreposição do composto Acr-14 (S) docado (verde) com a colchicina original (amarelo).

Os compostos foram avaliados quanto à inibição da migração celular da linhagem invasiva MDA-MB-231, por meio do ensaio celular *in vitro* wound healing (Figura 2). O ensaio consiste na realização de uma fenda na monocamada celular que se fecha após 22h devido à migração celular. Este procedimento identificou 3 moléculas com alta capacidade de inibir a migração celular (Tabela 1). A mais promissora foi a que apresentou modo de ligação à tubulina semelhante ao da colchicina, de acordo com os resultados de modelagem molecular.

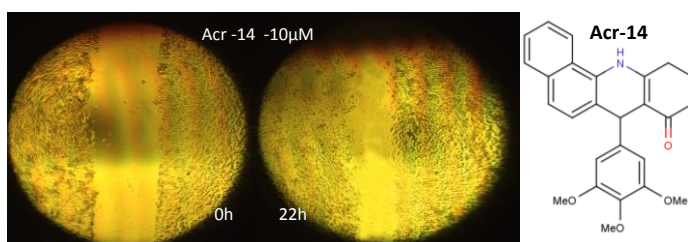


Figura 2. Ensaio wound healing

Tabela 1. Resultados dos ensaios wound healing com os compostos em concentração de 10µM.

Composto	% de inibição	Composto	% de inibição
Colchicina	70	Acr-13	68
Acr-10	65	Acr-14	79

Conclusões

Os estudos levaram à caracterização de novas moléculas com propriedades anticâncer através da integração de métodos computacionais e experimentais de química medicinal. O próximo passo será a avaliação da modulação da tubulina e determinação do mecanismo de ação..

Agradecimentos

CNPq e FAPESP

¹ WHO – World Health Organization

² Rang, H. P. et al. **Rang and Dale's Pharmacology**. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008

³ Jordan, M. A.; Wilson, I. *Nat. Rev. Cancer*. 2004, 4, 253-265