

## Caracterização de derivados acridinonas com propriedades anticâncer

Luma G. Magalhaes<sup>1</sup> (PG), Fernando B. Marques<sup>2</sup> (IC), Cedric S. Graebin<sup>2</sup> (PQ), Adriano D. Andricopulo<sup>1\*</sup> (PQ).

1 – 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. 2 – Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica – RJ

Palavras Chave: câncer, tubulina, migração celular, citotoxicidade, ciclo celular, apoptose.

### Introdução

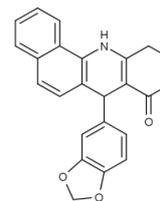
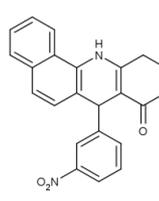
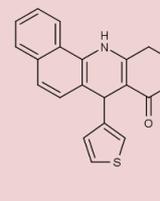
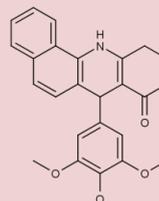
O câncer será a segunda maior causa de mortes no mundo em 2015, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde.<sup>1</sup> Apesar da vasta quimioterapia disponível, os fármacos existentes apresentam elevada toxicidade e resistência. Dessa forma, o desenvolvimento de novos compostos com propriedades anticâncer é de grande importância. Agentes antimitóticos que modulam a proteína tubulina, interferindo no processo de polimerização dos microtúbulos, constituem a classe de maior sucesso terapêutico. Além de seu papel na divisão celular, os microtúbulos participam de outros processos como, por exemplo, a migração celular, envolvida na metástase.<sup>2</sup> Estudos preliminares<sup>3</sup> permitiram a identificação de uma série de acridinonas sintéticas capazes de inibir a migração celular e com potencial para interação com a tubulina. No presente trabalho, as propriedades citotóxicas de um subconjunto de acridinonas foi investigada, bem como a caracterização bioquímica por meio de ensaios *in vitro* com a proteína tubulina.

### Resultados e Discussão

Quatro derivados acridinonas foram identificados como inibidores da migração celular e caracterizados, através de estudos de modelagem molecular, como potenciais inibidores da polimerização da tubulina. Estes compostos foram avaliados quanto à citotoxicidade frente à linhagem cancerígena MDA-MB-231. Os quatro compostos apresentaram valores promissores de citotoxicidade (**Tabela 1**). Também foi avaliada a citotoxicidade frente a uma linhagem de fibroblastos humanos saudáveis. Estes resultados mostraram que os compostos são seletivos, o que caracteriza uma propriedade importante no planejamento de candidatos fármacos. A capacidade inibitória da polimerização dos microtúbulos, proposta por nossos estudos *in silico*, foi confirmada através de ensaios *in vitro* de polimerização da tubulina (**Tabela 1**, valores de IC<sub>50</sub>). Estudos das relações entre a estrutura e atividade (SAR) revelaram que a troca da posição *meta*- por *para*- de um grupo nitro em duas moléculas da série levou à perda de atividade, tanto nos ensaios celulares, quanto nos ensaios bioquímicos. A progressão do ciclo celular foi

analisada por citometria de fluxo e os resultados mostraram que os compostos estudados são capazes de interromper o ciclo entre as fases G<sub>2</sub> e M, resultando em cerca de 50% das células presas na fase G<sub>2</sub>. Este resultado é consistente com a modulação da proteína tubulina. A citometria de fluxo também permitiu verificar que todas as moléculas são capazes de induzir as células a apoptose.

**Tabela 1** – Atividade biológica das acridinonas.

 <p>IC<sub>50</sub> = 13 ± 2 μM polimerização da tubulina IC<sub>50</sub> = 3 ± 1 μM citotoxicidade</p>	 <p>IC<sub>50</sub> = 2,4 ± 0,2 μM polimerização da tubulina IC<sub>50</sub> = 0,190 ± 0,007 μM citotoxicidade</p>
 <p>IC<sub>50</sub> = 5 ± 2 μM polimerização da tubulina IC<sub>50</sub> = 1,1 ± 0,2 μM citotoxicidade</p>	 <p>IC<sub>50</sub> = 0,9 ± 0,2 μM polimerização da tubulina IC<sub>50</sub> = 0,11 ± 0,02 μM citotoxicidade</p>

### Conclusões

Novos derivados acridinonas com características interessantes para o desenvolvimento de agentes antitumorais foram identificados e caracterizados por meio de diversos ensaios bioquímicos e celulares. Investigações adicionais, como a determinação do mecanismo de ação frente à tubulina, colocam-se como perspectivas para a continuação deste trabalho. Novos ciclos de otimizações moleculares para o aprimoramento dos estudos de SAR também serão realizados.

### Agradecimentos

CNPq e FAPESP

<sup>1</sup> WHO – World Health Organization

<sup>2</sup> Jordan, M. A.; Wilson, L. *Nature Reviews Cancer*. 2004 v. 4, n. 4, p. 253-265.

<sup>3</sup> Magalhaes, L. G. et al. Avaliação *in silico* e *in vitro* de uma série de acridinonas sintéticas com propriedades anticâncer. In: 37 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Natal. CD-ROM, 2014.