

Triagem Biológica e Identificação de Novos Candidatos a Agentes Anticâncer a partir de Compostos de Origem Sintética

Wanessa F. Altei (PG),^{1*} Renata Krogh (PQ),¹ Priscila Milani (PG),² Leandro Piovan (PG),² Leandro H. Andrade (PQ),² Adriano D. Andricopulo (PQ)¹

wanaltei@yahoo.com.br

¹ Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo;

² Laboratório de Química Fina e Biocatálise, Instituto de Química, Universidade de São Paulo

Palavras Chave: Câncer, metástase, ensaio celular, wound-healing.

Introdução

Câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento e multiplicação descontrolados de células anormais, levando à formação de tumores. Um tumor pode ser benigno, e não se espalhar para outras regiões, ou maligno, no qual as células possuem capacidade de migrar e invadir outros tecidos, em um processo denominado metástase¹. Os estudos de migração e invasão celular possuem papel importante nos processos fisiológicos e patológicos que vão desde o desenvolvimento embrionário, resposta imunológica, inflamação e tumorigênese. A pesquisa por compostos de origem natural ou sintética com propriedades inibitórias destes processos é de extremo interesse farmacêutico. Nesse contexto, ensaios celulares *in vitro* que envolvem a busca de candidatos a novos agentes anticâncer têm sido amplamente utilizados. O ensaio *wound-healing* (WH)², foi um dos primeiros desenvolvidos para análise qualitativa *in vitro* da migração celular. Essa técnica, aliada aos ensaios quantitativos que medem a capacidade de migração e invasão das células cancerígenas, é capaz de identificar compostos com propriedades anticâncer, como a inibição da metástase de células tumorais. O presente trabalho visa à identificação e seleção de novas moléculas ativas candidatas a agentes anticâncer, através da utilização de ensaios celulares *in vitro*, para posterior otimização em química medicinal.

Resultados e Discussão

Diversos compostos de origem natural e sintética têm sido investigados em nossos laboratórios para a identificação de candidatos a inibidores da migração celular. No presente estudo, uma série de amidas derivadas de aminoácidos e algumas selenanas foram submetidas ao processo de triagem biológica empregando o ensaio de *wound-healing*. As linhagens de adenocarcinoma mamário humano (MDA-MB-231) e de câncer de próstata humano (DU-145) foram empregadas para a avaliação da capacidade inibitória da mobilidade celular. Esse ensaio envolve a criação de uma ferida na monocamada celular (células aderidas no assoalho da placa de 12 poços), adição do composto teste ao meio de cultura, e posterior incubação por 22h em

estufa a 37°C e 5% de CO₂. A capacidade de inibição é avaliada comparando-se a largura da "ferida" no tempo 0h e no tempo 22h. Os compostos que apresentaram inibição mínima de 50% do fechamento da ferida foram posteriormente avaliados em um ensaio *wound healing* concentração-resposta semi-quantitativo, utilizando-se 5 concentrações diferentes. Esse ensaio permitiu a identificação de 6 compostos com promissora atividade anticâncer, sendo 4 foram selecionados para ensaios quantitativos de migração e invasão celular para a linhagem de mama (1-4 Figura 1) e 2 selecionados para a de próstata (5 e 6 Figura 1).

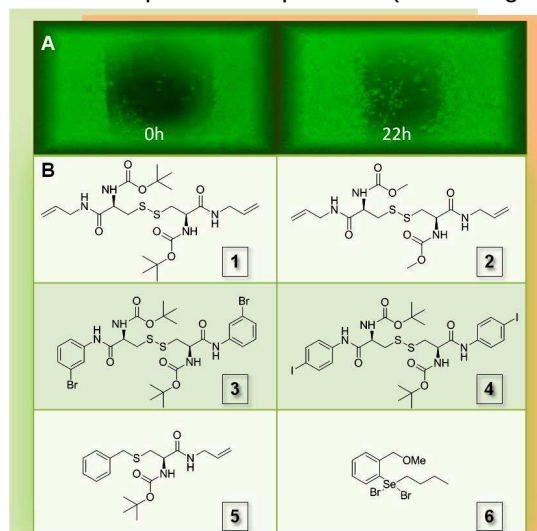


Figura 1. A. Ensaio *wound-healing*, ferida em 0h e 22h: B. Compostos sintéticos selecionados para ensaio quantitativo de migração e invasão celular em linhagens de mama e próstata.

Conclusões

No presente trabalho foram identificados 6 compostos com promissora ação na inibição da migração e invasão celular em linhagens de câncer de mama e próstata, que poderão ser usados como modelos para a síntese de compostos mais potentes e seletivos.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPESP

¹Geyer, C. E. et al. New England Journal of Medicine, v.355, n.26, p. 2733-43, 2006.

²Burk, R. R. et al. National academic of sciences, v. 55, p. 141-146, 2002.