

## Planejamento de chalconas com atividade antimetabólica

Livia B. Salum<sup>1\*</sup> (PG), Louise D. Chiaradia<sup>2</sup> (PQ), Laura L. Vollmer<sup>3</sup> (PQ), Marlon N. S. Cordeiro<sup>2</sup> (IC), Evelyn Winter<sup>4</sup> (PG), Fernanda S. Pedrini<sup>5</sup> (PG), Hikmat N. Daghestani<sup>6</sup> (PQ), Maria Cláudia Santos da Silva<sup>5</sup> (PQ), Tânia B. Creczynski-Pasa<sup>4</sup> (PQ), Ricardo J. Nunes<sup>2</sup> (PQ), Rosendo A. Yunes<sup>2</sup> (PQ), Adriano D. Andricopulo<sup>1</sup> (PQ), Billy W. Day<sup>7</sup> (PQ) e Andreas Vogt<sup>3</sup> (PQ). (\*liviasalum@yahoo.com.br)

<sup>1</sup>Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, IFSC-USP, <sup>2</sup>Laboratório Estrutura e Atividade, DQ-UFSC, <sup>3</sup>University of Pittsburgh Drug Discovery Institute, <sup>4</sup>Dep. Ciências Farmacêuticas – UFSC, <sup>5</sup>Dep. Análises Clínicas – UFSC, <sup>6</sup>Department of Structural Biology, University Of Pittsburgh, <sup>7</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, University of Pittsburgh.

Palavras Chave: chalconas, câncer, polimerização de tubulina, ensaios celulares de alto conteúdo, citotoxicidade

### Introdução

A modulação da dinâmica dos microtúbulos é uma das estratégias mais importantes para o desenvolvimento de fármacos anticâncer. O planejamento de ligantes do sítio de interação da colchicina tem atraído especial interesse nos últimos anos, uma vez que são, em geral, estruturalmente mais simples e não relacionados a mecanismos de multi-resistência aos fármacos conhecidos. Nesse contexto, o esqueleto geral das chalconas (**1**), quimicamente versátil, representa uma estratégia interessante para o planejamento de novos ligantes do sítio da colchicina que inibam a polimerização dos microtúbulos (Figura 1). Nesse trabalho, a partir das estruturas químicas de ligantes clássicos do sítio da colchicina, e da identificação anterior da chalcona (**1a**), com citotoxicidade seletiva para células de leucemia L-1210 (IC<sub>50</sub> = 54 µM) e capacidade de promoção de apoptose<sup>1</sup>, as chalconas (**1b**) e (**1c**) foram planejadas, sintetizadas e avaliadas para atividade citotóxica em L1210 (Figura 1) e potência inibitória sobre a polimerização da tubulina. A capacidade da chalcona mais potente (**1c**) em provocar efeitos antimetabólicos e alterações em microtúbulos celulares foi avaliada por ensaios celulares de alto conteúdo.

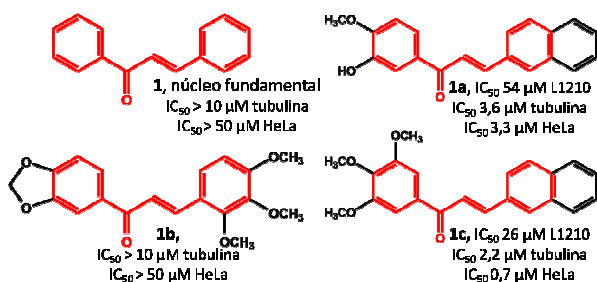


Figura 1. Chalconas sintetizadas e avaliadas.

### Resultados e Discussão

**Síntese:** As chalconas foram obtidas com bons rendimentos (39 a 97%) a partir da condensação aldólica entre acetofenonas e benzaldeídos, em meio básico (KOH 50% m/v), metanol, sob agitação magnética por 24 h, à t.a. As estruturas foram identificadas por IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.

34<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

### Avaliação em células de leucemia aguda L1210:

Enquanto o esqueleto geral (**1**) não apresentou atividade antiproliferativa em células L-1210, o composto contendo o grupo 3,4,5-trimetoxifenil no anel A (**1c**) foi mais potente (IC<sub>50</sub> 26 µM) que o derivado de 2-naftaldeído inicial (**1a**) (Figura 1).

**Inibição da polimerização da tubulina<sup>2</sup>:** O esqueleto fundamental das chalconas (**1**) e o derivado (**1b**) não inibiram a polimerização da tubulina em concentrações abaixo de 10 µM, mas os derivados do 2-naftaldeído (**1a**) e (**1c**) provocaram inibição na mesma ordem de grandeza da colchicina (2,3 µM). Como esperado, o substituinte 3,4,5-trimetoxifenil de (**1c**) contribuiu para um aumento importante na potência de inibição da polimerização (Figura 1).

**Análises de alto conteúdo<sup>2</sup>:** Alterações no núcleo, no ciclo celular e nos microtúbulos foram estudados e comparados com a colchicina, utilizando marcadores para tubulina e mitose, além de um contra-corante para o núcleo. Medidas quantitativas dessas características demonstraram que (**1a**) e (**1c**), como colchicina, provocam condensação de cromatina, aumento do número de células apresentando interrupção da mitose e alterações nos microtúbulos celulares típicas de inibidores de tubulina com atividade antimetabólica.

### Conclusões

Nesse trabalho, chalconas foram planejadas, inspiradas em ligantes clássicos do sítio da colchicina, sintetizadas e avaliadas para atividade antiproliferativa, inibição da polimerização da tubulina e efeitos antimetabólicos. A chalcona mais potente (**1c**) inibe a polimerização dos microtúbulos e comporta-se em células de maneira semelhante à colchicina.

### Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq.

<sup>1</sup> Pedrini, F. S. et al. *J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *62*, 1128-1136.

<sup>2</sup> Wang, Z. et al. *Chem. Biol. Drug Des.* **2007**, *70*, 75-86.