

Otimização da atividade citotóxica e avaliação de mutagenicidade de derivados *N*-acilidrazônicos inibidores de polimerização de β -tubulina.

Daniel N. do Amaral^{1,2}(PG)*, Bruno C. Cavalcanti³ (PQ), Mariana Gonda⁴ (IC), Agustina Berchesi⁴ (IC), Martin Gabay⁴ (IC), Carlos Maurício R. Sant'Anna⁵ (PQ), Cláudia Ó Pessoa³ (PQ), Maria Laura Lavaggi⁴(PQ), Mercedes Gonzalez⁴ (PQ), Hugo Cerecetto⁴ (PQ), Eliezer J. Barreiro^{1,2} (PQ), Lúcia M. Lima^{1,2} (PQ). *dnamaral54@gmail.com

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas-Faculdade de Farmácia- Universidade Federal do Rio de Janeiro(UFRJ)

²Programa de Pós -graduação em Química- Instituto de Química- UFRJ

³Programa de Pós Graduação em Farmacologia – Departamento de Fisiologia e Farmacologia – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará (UFC).

⁴Laboratório de Química Orgânica – Facultad de Ciencias- Universidad de la Republica (Udelar)

⁵Departamento de Química- Instituto de Ciências Exatas- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)

Palavras Chave: Atividade citotóxica, combretastatina A-4, *N*-acilidrazonas, ensaios de interação com DNA, ensaio de mutagenicidade.

Introdução

A combretastatina A 4 (CA-4) é uma molécula estruturalmente simples que possui potente atividade citotóxica em ensaios in vivo e in vitro através da inibição da polimerização de microtúbulos¹.

Recentemente descrevemos uma série de derivados *N*-acilidrazônicos análogos a CA-4, dos quais LASSBio-1586 destacou-se por sua potência e seletividade citotóxica, tendo sido demonstrado sua capacidade de inibir a proteína β -tubulina².

Neste resumo são descritos o estudo de ancoramento molecular no planejamento de novos análogos de LASSBio-1586, a determinação da potência citotóxica e do perfil mutagênico dos análogos desenhados.

Resultados e Discussão

Estudos de ancoramento molecular com a proteína beta-tubulina evidenciaram as interações envolvidas no processo de reconhecimento molecular entre a proteína alvo e LASSBio-1586.

Esses estudos permitiram caracterizar a importância de interações hidrofóbicas no processo de reconhecimento molecular, norteando as modificações realizadas na estrutura de LASSBio-1586, visando sua otimização (Figura 1).

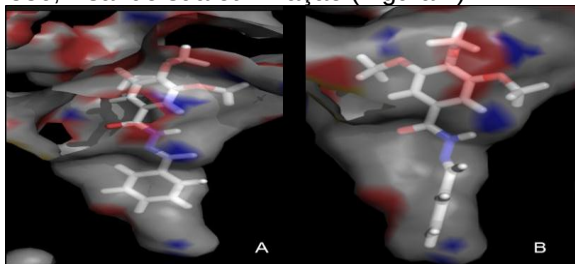


Figura1. Superfície dos aminoácidos que circundam a 5A de distância o composto LASSBio-1586 em seu sítio de reconhecimento molecular.

Os novos análogos planejados foram sintetizados e a potência citotóxica determinada frente a diferentes linhagens de células tumorais. Os resultados confirmaram o aumento da potência citotóxica relacionada a inclusão de substituintes de natureza hidrofóbica na unidade *N*-acilidrazona de LASSBio-1586.

Para os compostos mais ativos determinou-se a capacidade de interações com o DNA. Apenas LASSBio-1735 e LASSBio-1741 mostraram interação com o DNA, indicando mecanismo de ação citotóxico inespecífico.

Estes compostos foram ensaiados no teste de Ames, evidenciando ausência de mutagenicidade para todos os compostos ensaiados.

Conclusões

Foram identificados novos derivados citotóxicos, inibidores de β -tubulina, não mutagênicos e incapazes de interagir de forma inespecífica com o DNA.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES, CNPQ, INCT – INOFAR (Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos), Programa CAPES/Udelar, UFRJ, UFC e Udelar.

¹ Tron, G.C. *et.al.*, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3033.

² do Amaral, D.N. *et.al.*, *34th RASBQ* **2011**.