

Espirocicloexadienonas sintéticas com propriedades anticâncer

Wanessa F. Altei^{1,*} (PG), Lucimara Martins² (PG), Daniara C. Fernandes² (PG),
Ricardo N. dos Santos¹ (PG), Fernando Coelho² (PQ), Adriano D. Andricopulo¹ (PQ)

wanaltei@yahoo.com.br

1 - Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 13560-970, São Carlos-SP, Brasil. 2 - DQO – Instituto de Química – UNICAMP – Caixa Postal 6154 – 13084-970 – Campinas, SP – Brasil.

Palavras Chave: câncer, migração celular, wound healing

Introdução

Apesar da variedade de medicamentos disponíveis no mercado para a terapia do câncer, a grande maioria tem seu uso limitado por diversos fatores, tais como toxicidade, biodisponibilidade e resistência. Desta forma, a identificação de novas classes de compostos com propriedades anticâncer é de grande interesse. Neste contexto, ensaios *in vitro*, como o *wound healing* (WH)¹ e os de inibição de migração e invasão celular em câmara de Boyden, têm se mostrado extremamente versáteis e úteis na caracterização de compostos capazes de alterar a mobilidade celular, caracterizando importante contribuição nas pesquisas por novos agentes com propriedades anticâncer. O presente trabalho descreve a avaliação biológica de uma série de espirocicloexadienonas em ensaios de inibição da migração celular na linhagem de tumor de mama MDA-MB-231. O composto mais promissor teve seu mecanismo de ação identificado.

Resultados e Discussão

Uma série de 6 espirocicloexadienonas sintéticas foi estudada empregando ensaios *in vitro* de *wound healing* para a avaliação qualitativa da inibição da migração celular em células MDA-MB-231 (Figura 1). Este procedimento permitiu a identificação de 3 derivados (2, 3 e 4, Tabela 1) que inibiram de forma significativa a migração celular, com percentuais superiores a 90%. A partir desses resultados, foram realizados ensaios de WH concentração x resposta. O derivado 4, composto mais promissor da série, foi selecionado para ensaios quantitativos de inibição da migração celular em câmara de Boyden, sendo obtido um valor de IC₅₀ de 190 nM (Tabela 1).

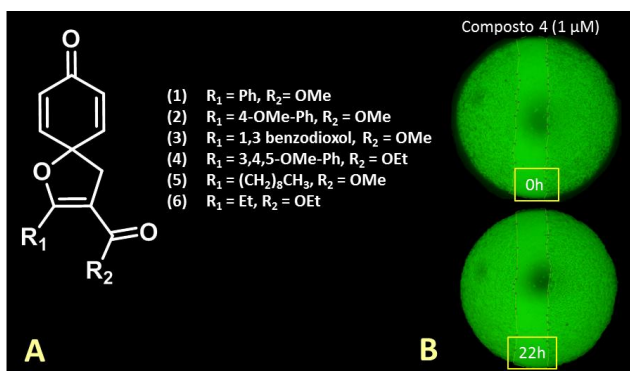


Figura 1. A) Série de espirocicloexadienonas. B) Fotomicrografia do ensaio de wound healing.

Tabela 1. Efeito das espirocicloexadienonas na migração celular da linhagem MDA-MB-231.

Composto	Concentração (μM)	Wound healing (% inibição)	Migração celular IC ₅₀ (nM)
Colchicina	1	61	475 ± 106
1	1	43	-
2	1	93	-
3	1	93	-
4	1	99	190 ± 10
5	10	0	-
6	10	0	-

A partir da identificação deste composto extremamente promissor, foram realizados estudos para a identificação do alvo molecular. Resultados obtidos em ensaios de inibição de polimerização de microtúbulos mostraram que o composto atua através da modulação da proteína tubulina (Figura 2).

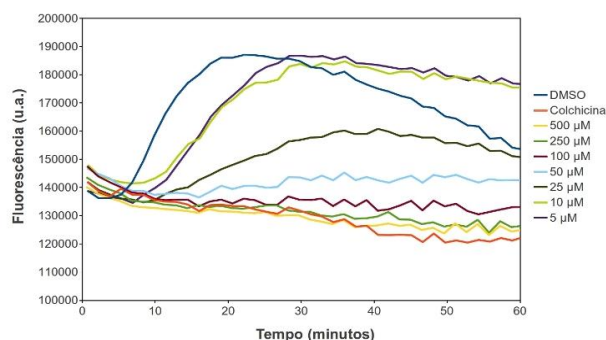


Figura 2. Inibição da polimerização da tubulina pelo composto 4.

Conclusões

Os estudos realizados levaram à identificação de uma classe de compostos com importantes propriedades anticâncer. Além disso, vale ser enfatizada a caracterização da modulação da tubulina, sendo que o composto 4 representa uma nova diversidade química, inédita para a proteína alvo. Essa macromolécula é um dos alvos mais importantes na terapia do câncer, onde atuam moléculas como o taxol, a vimblastina e a colchicina.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPESP

1. Yue, P. Y. K.; Leung, E. P. Y.; Mak, N. K.; Wong, R. N. S. J. *Biomol. Screen.* **2010**, *15* (4), 427-433.