

## Planejamento e otimização de novos inibidores de polimerização da proteína tubulina.

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

[luma.magalhaes@usp.br](mailto:luma.magalhaes@usp.br)

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

Palavras Chave: câncer, tubulina, planejamento de fármacos.

### Abstract

**Design and optimization of new tubulin assembly inhibitors.** A set of acridinones was assessed *in vitro* against cell migration, tubulin polymerization and for cytotoxicity.

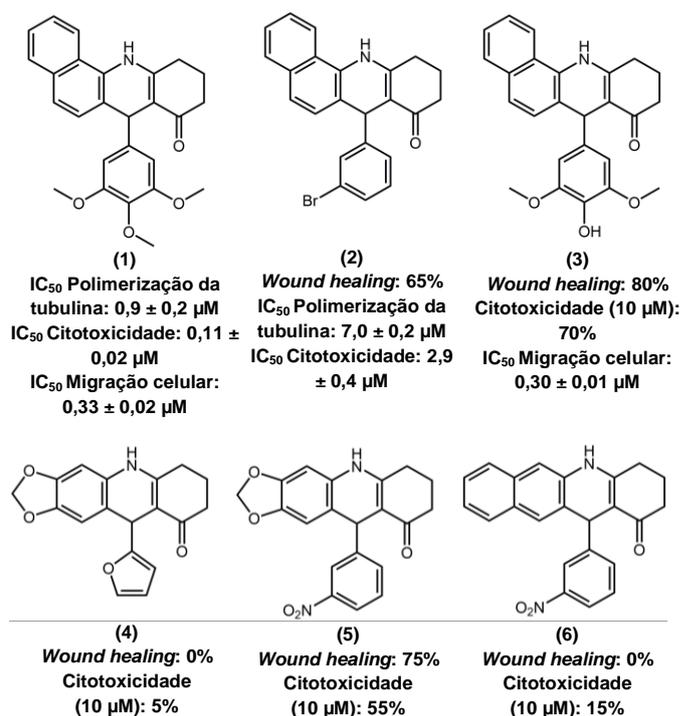
### Introdução

Os microtúbulos estão entre os alvos de maior sucesso na terapia anticâncer.<sup>1</sup> Compostos que modulam a tubulina, unidade proteica dos microtúbulos, levam as células à apoptose através de interrupção da mitose. Além disso, alguns fármacos antitubulina podem agir como agentes anti-angiogênicos. Entretanto, muitos destes compostos apresentam problemas relacionados à biodisponibilidade, toxicidade e resistência.<sup>2</sup> Tais substâncias são, em geral, produtos naturais estruturalmente complexos que possuem diversos estereocentros. Neste contexto, foi desenvolvida uma série de acridinonas,<sup>3</sup> inspirada no produto natural podofilotoxina. Desta série, 4 compostos apresentaram promissoras atividades de inibição da migração celular e da polimerização da tubulina, além de seletividade quanto à citotoxicidade em relação a células tumorais e saudáveis. A acridinona 1, obtida anteriormente, apresentou as propriedades biológicas mais promissoras. Neste trabalho, novas modificações moleculares foram propostas e avaliadas.

### Resultados e Discussão

Novos análogos (2-6) acridinonas foram planejados com o objetivo de realizar estudos de relação entre a estrutura e atividade (SAR). Até o momento, 5 compostos foram sintetizados e avaliados em modelos de migração celular e polimerização da proteína tubulina. Três desses, foram ativos em ensaios de citotoxicidade e de migração celular *wound healing*. Os compostos 2 e 3 tiveram alguns dos seus parâmetros biológicos avaliados (Figura 1). Observa-se que a substituição do grupo trimetóxi de 1 por um átomo de bromo na posição *meta* levou a uma redução tanto da citotoxicidade quanto da inibição da polimerização da proteína tubulina. O composto 3 mostra que não houve prejuízo na

atividade de migração celular, indicando que a substituição do grupo *p*-metóxi é possível.



**Figura 1.** Novas acridinonas e suas atividades biológicas.

### Conclusões

A caracterização biológica destes compostos continua em andamento e permitirá a elucidação de aspectos estruturais importantes para o desenvolvimento da série. Além disso, será feita a separação dos enantiômeros para verificar o possível papel de eutômeros e distômeros. Também estão sendo avaliadas outras propriedades biológicas importantes para a terapêutica do câncer, como, por exemplo, a atividade anti-angiogênica.

### Agradecimentos

CNPq e FAPESP

<sup>1</sup>Dumontet, C. et al. *Nat Rev Drug Discovery*. **2010**, 9, 790–803.

<sup>2</sup>Kavallaris M. *Nat Rev Cancer*. **2010**, 10,194–204.

<sup>3</sup>Magalhaes, L. G. et al. Caracterização de derivados acridinonas com propriedades anticâncer. In: 38 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia. CD-ROM, 2015.