

Estudos *in vitro* do papel da Dihidropirimidinona com 2-hidroxibenzoaldeído sobre a dinâmica dos microtúbulos.

Barbara Y. G. Andrade¹, Bruna C. Guido², José R. Correa³

1. Estudante de IC da Universidade de Brasília – UnB barbarayasmi@gmail.com

2. Pesquisadora do Instituto de Tecnologia de Massachusetts – MIT

3. Professor do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília – IB/UnB

Palavras Chave: Microtúbulos, antimitótico, catástrofe mitótica, morte celular, citoesqueleto. .

Introdução

Os microtúbulos (MT) estão envolvidos em diversas atividades celulares essenciais dentre as quais podemos destacar o tráfego de vesículas e a divisão celular. Os MT são estruturas formadas pela junção de dímeros de alfa e beta tubulina. Durante a mitose, o fuso mitótico composto por MT participa ativamente da segregação das cromátides irmãs. Compostos que interferem com a dinâmica dos MT, como os derivados da Vinca e o Taxol vem sendo empregados na quimioterapia contra o câncer devido a sua atividade antimitótica. Os heterocíclicos nitrogenados apresentam propriedades de inibição da mitose. Destes compostos, as dihidropirimidinonas são estruturas promissoras devido a sua ação como agente antiproliferativo. Resultados prévios do nosso grupo demonstraram que a dihidropirimidinona com 2-hidroxibenzoaldeído apresenta atividade antitumoral. A atividade deste composto perturba a dinâmica dos MT, resultando na sua desorganização levando as células à morte por apoptose.

Conclusões

O composto DHPM-2-HIDROXI apresenta ação diretamente sobre os MT, diferente de outras DHPMs descritas que agem sobre a proteína motora cinesina Eg5. A interferência promovida por este composto provoca a desagregação das tubulinas, comprometendo a integridade deste elemento do citoesqueleto celular. A desagregação dos MT impede o tráfego de vesículas e a mitose, induzindo a morte celular por catástrofe mitótica. Devido ao mecanismo de ação destes compostos, estudos adicionais do nosso grupo demonstraram que DHPM-2-HIDROXI apresenta atividade citotóxica para células normais de mamífero quando empregado na concentração testada nestes ensaios. Este composto poderá ser empregado como agente inibidor da mitose, apresentado ainda potencial terapêutico contra agentes infecciosos dependentes de MT, como por exemplo, os protozoários tripanossomatídeos que possuem citoesqueleto subpelicular e citóstoma organizados por MT

Resultados e Discussão

O DHMP-2-HIDROXI é altamente citotóxico, reduziu de forma significativa a viabilidade celular quando comparada com os controles. Embora a citotoxicidade tenha sido tempo dependente, foi observada indução de morte celular já no tempo de 24 horas. A polimerização de MT *in vitro* demonstrou que o DHPM-2-HIDROXI inibiu a montagem dos MT. Células tratadas com a DHPM-2-HIDROXI por 24, 48 e 72 horas apresentaram a morfologia alterada, número muito reduzido, indicando a eliminação das células pelo composto. As células remanescentes perderam os pontos de adesão focal, ficando com aspecto arredondado. Estes efeitos foram mais pronunciados para os tempos de 48 e 72 horas. As imagens obtidas pela análise de imunofluorescência evidenciaram que a DHPM-2-HIDRO produziu nas células tratadas uma massiva desorganização dos MT, diferente do que foi observado para o monastrol cuja atividade se restringe a inibição da proteína motora cinesina Eg5, não afetando os MT.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Dr. Correa pela oportunidade de participar desse projeto, ao CNPq pelo apoio dado para todos os pesquisadores e alunos, e agradeço em especial a Dra. Bruna Guido por todo apoio e orientação.