

14^o SIEPE
SALÃO INTERNACIONAL DE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

**EDUCAÇÃO
+ CIÊNCIA**
INDEPENDÊNCIA

30 nov. a
02 dez. 2022

UNIPAMPA Universidade Federal do Pampa CNPq CAPES FAPERGS

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFEITO ANTITUMORAL DE UMA DIHIDRODIPYRIMIDINONA (LaSOM 340) EM *Caenorhabditis elegans*

Isabelle Lopes Carrera, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

Aline Castro Silva, discente de pós-graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

Luciano P. Kagami, discente de pós-graduação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre

Vera L. Eifler-Lima, docente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre

Daiana Ávila, docente, Universidade Federal do Pampa

isabellecarrera.aluno@unipampa.edu.br

O câncer se caracteriza como o crescimento desordenado de células que podem invadir tecidos ou órgãos, sendo uma das principais causas de mortes no mundo. No entanto, apesar dos avanços na compreensão dos agentes que têm como alvo as vias da tumorigênese, os tratamentos existentes são muito agressivos e nem sempre eficazes, tornando necessárias investigações buscando novas terapias antitumorais. A classe das dihidropirimidinonas (DHPMs) já demonstrou importante atividade antitumoral em um estudo com o monastrol como um inibidor da cinesina mitótica Eg5. Essa constatação levou à síntese de derivados de monastrol com atividade enzimática muito superior à do protótipo, pois seu foco é causar efeito nos microtúbulos que participam da mitose, sendo mais eficaz que antineoplásicos como alcalóides da vinca. No entanto, ainda são poucos os estudos sobre os efeitos dos DHPMs em organismos vivos, dessa forma, são necessárias mais avaliações de segurança para esses compostos. Para isso, usamos o *Caenorhabditis elegans*, um modelo promissor para análises toxicológicas e farmacológicas. Devido ao seu genoma ser completamente sequenciado, é possível realizar manipulação genética e avaliar vias associadas ao desenvolvimento de doenças, bem como a via *let-60/Ras*, a qual está envolvida com a tumorigênese em humanos. O ganho de função deste gene em *C. elegans* leva a um fenótipo de multivulvas, que são tumores visíveis na epiderme do verme. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a segurança e eficácia antitumoral do composto LaSOM

340

(4-(3-hydroxyphenyl)-1-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazoline-2(1H)-thione) em *C. elegans*, que, a partir do monastrol, sofreu mudança ao virar uma parte da molécula e sofreu a retirada do grupo éster, pois é passível de inativação em metabolismo *in vivo*. Os vermes N2 (tipo selvagem) e MT4244 [*unc-24(e138) let-60(n1046) IV*] (os quais superexpressam o gene *let-60* e desenvolve o fenótipo multivulva) foram submetidos ao tratamento, em estágio larval L3, pois é nesse



14º SIEPE
SALÃO INTERNACIONAL DE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

#**EDUCAÇÃO
+ CIÊNCIA
INDEPENDÊNCIA**

**30 nov. a
02 dez. 2022**

FAPERGS

UNIPAMPA

CNPq

CAPES

FAPERGS

estágio que ocorre a indução vulvar, nas concentrações de 200, 400 e 600 μM . Após 12h de exposição, avaliou-se a taxa de sobrevivência dos vermes, o tamanho da cepa N2 em estágio L4 e, no terceiro dia de adulto, verificou-se a área e o número dos fenótipos de multivulvas dos nematóides, por meio do software ImageJ. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via. Os resultados obtidos demonstraram que não houve redução na taxa de sobrevivência dos vermes expostos ao composto, em ambas as cepas utilizadas. Também não ocorreu diminuição do tamanho do corpo da cepa N2 quando tratada com a DHPM. Além disso, os resultados apresentam diminuição no número de fenótipos de multivulvas e na área desses fenótipos. Em relação ao número de multivulvas, sua diminuição ocorreu nas concentrações de 400 e 600 μM e em relação a área desses tumores, o que ocorreu em todas as concentrações testadas. Nossos resultados sugerem um efeito antitumoral do composto LaSOM 340 via *let-60/Ras*, observado através da diminuição dos fenótipos multivulva e suas respectivas áreas por meio da inibição não só da cinesina Eg5, mas também pela ação sobre a enzima ecto-5'-nucleotidase (ecto-5'-NT) que está envolvida no controle dos níveis extracelulares de adenosina, metabólito que atua como fator importante para o crescimento tumoral. No entanto, para melhor compreender eficácia e segurança desses compostos, outros parâmetros serão investigados, como tamanho da progênie, postura e produção de ovos em *C. elegans*.

Agradecimentos: FAPERGS, UFRGS, UNIPAMPA, GBToxCe

Palavras-chave: multivulva; dihidropirimidinona; Ras; *C. elegans*; antitumoral.