



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

MARIA CLAUDIA DOS SANTOS LUCIANO

**AVALIAÇÃO FÁRMACO-MOLECULAR DE NOVOS HIDROXAMATOS
SINTÉTICOS COMO PROTÓTIPOS ANTITUMORAIS: PREDIÇÃO IN SILICO,
VALIDAÇÃO IN VITRO E APLICAÇÃO EM NANOSISTEMAS METÁLICOS.**

FORTALEZA

2019

MARIA CLAUDIA DOS SANTOS LUCIANO

AVALIAÇÃO FÁRMACO-MOLECULAR DE NOVOS HIDROXAMATOS SINTÉTICOS
COMO PROTÓTIPOS ANTITUMORAIS: PREDIÇÃO IN SILICO, VALIDAÇÃO IN
VITRO E APLICAÇÃO EM NANOSISTEMAS METÁLICOS.

Tese submetida à coordenação do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (RENORBIO) da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Biotecnologia.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia do Ó Pessoa
Co-orientadora: Profa. Dra. Cristiana Libardi
Miranda Furtado

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- L971a Luciano, Maria Claudia dos Santos.
Avaliação fármaco-molecular de novos hidroxamatos sintéticos como protótipos antitumorais: predição in silico, validação in vitro e aplicação em nanossistemas / Maria Claudia dos Santos Luciano. – 2019.
205 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (Rede Nordeste de Biotecnologia), Fortaleza, 2019.
Orientação: Profa. Dra. Claudia do O Pessoa.
Coorientação: Profa. Dra. Cristiana Libardi Miranda Furtado.
1. Hidroxamatos. 2. Predições farmacológicas. 3. Desarranjo mitocondrial. 4. Drogas epigenéticas. 5. Nanotecnologia. I. Título.

CDD 660.6

MARIA CLAUDIA DOS SANTOS LUCIANO

AVALIAÇÃO FÁRMACO-MOLECULAR DE NOVOS HIDROXAMATOS SINTÉTICOS
COMO PROTÓTIPOS ANTITUMORAIS: PREDIÇÃO IN SILICO, VALIDAÇÃO IN
VITRO E APLICAÇÃO EM NANOSISTEMAS METÁLICOS.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (RENORBIO) da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Biotecnologia. Área de concentração: Biotecnologia de Produtos Naturais.

Aprovada em: 09/08/2019.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Cláudia do Ó Pessoa (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Cristiana Libardi Miranda-Furtado (Co-orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr. Fábio Luiz Navarro Marques
Universidade de São Paulo (USP)

Dr. Luiz Antônio Soares Romeiro
Universidade de Brasília (UnB)

Dr. Ronald Pinheiro Feitosa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Maria Júlia Bezerra Barbosa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus pais, Claudio e Liduina, que me deram todo o suporte e amor para construção da minha jornada profissional.

À minha família e amigos que sempre presentes compartilham todos os momentos, em especial a memória do meu tio Antônio e grande incentivador de seguir carreira acadêmica.

Aos professores, pesquisadores e estudantes de pós-graduação, que verdadeiramente acreditam nessa árdua jornada que é fazer ciência no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Começo dizendo que a gratidão é um sentimento preponderante para mim, sempre serei grata a todos aqueles que foram catalisadores da pessoa que venho tentando construir e redesenhar a cada dia, por essa razão a brevidade é incompatível com o propósito e desejo de agradecer a cada uma dessas pessoas que tão importante foram na minha caminhada até aqui.

Agradeço a Deus, pela infinidade que ele representa e por todos os “toques” divinos que silenciosamente nos guiam e nos permitem criar as diárias soluções para os muitos desafios, especialmente aqueles que envolvem empatia e amor ao próximo.

Agradeço aos meus bens mais preciosos, meus pais (Liduína e Claudio) que travaram uma luta diária e constante para que hoje eu esteja aqui. Não foram poucos os momentos de dedicação e sentimento que eles me ofereceram e me oferecem todos os dias. Foi muito suor empenhado, muito amor cultivado, muitas ideias plantadas. Felizmente, graças a eles, estou conseguindo colher muitos frutos desse jardim lindo que eles construíram e me ensinaram a cultivar, já conseguimos sarar dos espinhos que encontramos no caminho e o mais importante, a força que temos juntos permitirá sempre buscar ter uma seleta colheita. Nunca poderei agradecer suficientemente tudo que vocês representam para mim, mas todos os dias me esforçarei para que saibam o quanto eu amo vocês e o quanto eu quero compensá-los por todo o empenho e amor que vocês me dedicam diariamente.

Agradeço a toda a minha família, que tem fé em mim, lhes dedico meu esforço de tentar me tornar o melhor que vocês veem mim. Em especial a memória do meu tio Antônio que foi meu primeiro exemplo de pesquisador e incentivador ativo em todos os meus sonhos de crescer, me ajudou de todas as maneiras que estiveram ao seu alcance. A memória do meu avô Raimundo que sempre me chamou de “minha doutora” e sempre me escutou dizendo “ainda não, mas está perto, o senhor vai ver”, infelizmente o senhor não vai ver de perto, mas saiba que seu apoio foi um pilar importante nessa conquista. Igualmente agradeço a minha tia madrinha Elizabeth a quem tenho um carinho incondicional e que sempre esteve por perto oferecendo seu apoio e amor. Agradeço aos meus amados irmãos caçulas, Michael e Gabriel que me mimam, cada um do seu jeito, a gente se completa, algumas vezes entre tapas e beijos, mas sempre com muito amor, assim como meu irmão mais velho “Carlim” cujo só tenho lembranças de mimos. A dois deles agradeço os presentinhos que chamo de sobrinhos Miguel e Henrique que me fazem aprender a cada dia que na inocência de uma criança existem os melhores aprendizados de humanidade. Obrigada aos meus “amorecos” Bruno Jakson e Jessica Pereira, que compartilharam comigo muitos bons momentos de descontração, mesmo

lutando contra a falta de tempo. Obrigada a toda minha família, pelo exemplo que todos os dias vocês me mostram.

Agradeço a todos os catalisadores profissionais (professores), especialmente aqueles que foram parte importante do meu caminho, alguns desde o colégio, e na ocasião foram meus ídolos de docentes, deste período cito dois muitos especiais que me fizeram galgar para a Biologia: Lásaro Henrique e André Fonseca, vocês são excepcionais e genuínos representantes da palavra ensino. Assim como na graduação na Universidade Estadual do Ceará, tive o prazer de ter excepcionais professores como Lygia Pantoja, Luciana Patri Luís Flávio, Erivalda Aragão, assim como Elvira Sahuquillo, Manuel Pimentel e Estner Belmonte, durante a estadia na Universidade da Coruña, cada um ao seu estilo, em diferentes momentos, me permitiram captar muito da essência entre ensino e pesquisa.

A iniciação científica foi onde consegui me apaixonar por pesquisa e essa paixão eu devo agradecer especialmente a duas pessoas que foram minhas orientadoras em diferentes campos na ocasião, professoras Luciana Melo (Biologia Molecular) e Alexsandra Pereira (Produção *in vitro* de embriões e clonagem). Muito obrigada pelas muitas horas de planejamento e execução de experimentos, discussão de resultados e artigos, indubitavelmente esses momentos foram essenciais para todos os desafios ao qual me lancei no mundo da pesquisa, incluindo o presente doutorado.

Obrigada ao amigo de infância Fabrício Pereira, amigos de adolescência, Dirlene Alves e Vanessa Freire, amigos de faculdade Maiara Vieira e Priscilla Figueiredo, e em especial a minha grande amiga desde o laboratório Alê “carinha de tatu” pelo apoio incondicional, vocês são pessoas que eu sei que posso contar e que levarei para vida toda, mesmo que em momentos diferentes sei que sempre estarão presentes, oferecendo amizade simples, verdadeira e atemporal.

Agradeço a minha orientadora e amiga, profa Claudia Pessoa, por ter me dado à chance de ingressar no seu grupo, tendo como única garantia a minha palavra de que gostava de pesquisa, a empatia pelo nome comum e o constante desejo de apostar nas pessoas. Agradeço pela infinidade de oportunidades que a senhora consegue gerar num só dia com seu espírito genuinamente prospectivo e empreendedor com o qual me identifiquei instantaneamente. Jeito que conseguiu me contagiar e me oferecer um prisma de possibilidades, além de ser uma facilitadora nata e empática, é uma pessoa extremamente articulada que sempre objetiva galgar novos caminhos, obrigada pelo exemplo de sempre nos mostrar que existem infinitas possibilidades e obrigada especialmente por ter me permitido vivenciar muitas dessas possibilidades, sempre lhe serei grata e guardarei um eterno carinho

pelos muitos momentos de aprendizado e de confiança que a senhora me depositou em mim, ao longo desses anos de caminhada, obrigada especialmente por não desistir de mim nos meus muitos momentos de teimosia. “Não basta ser orientadora, tem que participar da vida”, essa frase sempre estará guardada com muito carinho, pela conexão que estabelecemos e os agradabilíssimos momentos compartilhados em Vancouver.

Obrigada as minhas coorientadoras lindas uma de coração “Proteomamis” (Maria Júlia Bezerra) e uma de papel passado e muita atividade “textonuclease” “Epimamis” (Cristiana Libardi), ambas pessoas apaixonantes com quem tive o enorme prazer de conviver. Amo ter tido a oportunidade de compartilhar com vocês um pouquinho de pesquisa e ter criado essa “família maluca”. Um agradecimento especial a minha “Garcinhas” que foi mais do que um suporte em todos os sentidos da palavra, aguentou minha “independência”, me ensinou incontáveis aprendizados científicos e pessoais; e mais do que me abraçou como coorientadora, me abraçou como amiga em todos os momentos que eu precisei. Assim como a “Garcis” a “Marjuliks” é uma das grandes amigas e colaboradoras que eu sei que posso contar para a vida, muito obrigada pela confiança de vocês e por todo o carinho compartilhado. Imaginem que todas nós somos um gene, todos os pares de bases importam, mesmo que não façam parte do códon expresso (É como vejo nossa “família científica”). Obrigada sempre terem tão bons pensamentos e projeções em relação a minha pessoa.

O Laboratório de Oncologia Experimental é um berço de pessoas fantásticas. Tenho que agradecer aos membros da velha guarda Felipe Rocha e Bruno Coelho, pelos quais tenho grande admiração pelo poder de discussão científica. Assim como Carlos Paier (não tão velha guarda), mas também com quem pude ter agradáveis debates que consolidam o conhecimento científico. Agradeço a todos os membros do LOE (Adelania, Igor Bomfin, Danilo, Lucas, Kaio, Guilherme, Lorena, Mylena, Soraya, Daisy, Maria Fernanda, Nathaly Bia, Lygia, Victoria, Rodolpho, Arthur) e aqueles que passaram pelo LOE, mesmo que brevemente, (Maritza, Maria, Igor Sá), obrigada pela oportunidade de aprender diferentes coisas a cada dia.

Dentre as “pessoinhas” do Loe, agradeço em especial a Silvana França que todos os dias pacientemente (não tão paciente em todos) dedicou seu tempo para administrar nossos recursos, além de ter compartilhado conosco incontáveis bons momentos de descontração. Muito obrigada “Sil”. Obrigada mais que especialmente, aos amigos fofos de todos as horas e todos os “sabadões de gordisse”, Sarah, Guto, Teiliane, Bruninho, Daniel, Renan, Neto e Gabriel, vocês são pessoinhas ótimas que de maneiras diferentes foram muito importantes e marcantes nessa trajetória.

Agradeço especialmente as “peçoinhas” lindas que compuseram quase todos meus momentos dessa trajetória e que considero presentes de doutorado que Deus me deu, “cafussuzinhas” que me ensinam a cada dia a ser uma pessoa melhor, Cassia, Fran e Andrea. Cada uma a sua maneira, sendo peças fundamentais dessa caminhada. Obrigada por todos os momentos compartilhados, por todas as discussões científicas e não científicas. Obrigada por simplesmente se fazerem presentes nos momentos mais difíceis. Obrigada por compartilhar comigo a família de vocês, obrigada por abraçar minha família como parte da vossa, obrigada pela compreensão, pelo carinho, pela cumplicidade. Dizer que eu amo vocês pode ser insuficiente, mas é verdadeiro e genuíno esse sentimento que lhes cultivo diariamente, muito obrigada. Em especial a “Piccota” (Cassia) e “Cabrita” (Francilene) que aguentaram por mais tempo minhas chatices diárias durante esses quatro anos.

Obrigada aos inúmeros e maravilhosos pesquisadores que pude conhecer e tomar como incentivo durante o doutorado, cada um com sua característica tornam o processo pesquisa-ensino dinâmico e desafiador, gostaria de citar alguns deles nominalmente: Gilvan Furtado, Ivanilza Andrade, Marcela Gambin, Ronald Pinheiro, Diego Veras, Roberto Cesar e Odorico de Moraes, vocês são exemplos que eu quero seguir, entre os pesquisadores, agradeço em especial ao Prof Luis Romeiro com quem tive agradabilíssimos momentos de discussão científica, “tricolor” senhor me fez encontrar muitas diretrizes para os dados que foram gerados.

Obrigada ao Dr Marcel Bally e o grupo do *Experimental Therapeutics* dentro do *British Columbia Cancer Research Center* (BCCRC), especialmente ao Kent Chan e Roger Gilabert, que foram as pessoas com quem mais pude aprender durante os seis meses do doutorado sanduiche, obrigada também aos idealizadores iniciais do projeto Profa Claudia Pessoa, Profa Marcilia Pinheiro, Carlos Paier e Washington Barros em especial profa Claudia por mais uma vez pensar em mim para essa missão, me proporcionando mais essa experiência e a Marcília pela proximidade que conseguimos alcançar nesses dias de Canadá compartilhados.

Por falar em Canadá é impossível não destacar a minha “família adotiva” o meu muito obrigada a Heather, Bill e Mari, por me proporcionarem esses seis meses maravilhosos além de me permitirem conhecer mais pessoas maravilhosas como Elaine, saibam que vocês se tornaram pessoas muito especiais para mim, pessoas que sempre terei um enorme carinho, respeito e admiração. Obrigada também aos amigos “canadense-ish” Reza e Rachel, pelos muitos momentos agradáveis compartilhados.

Obrigada a toda equipe do Renorbio, professores, secretários e coordenadores, vocês fazem a diferença na pesquisa dentro do Nordeste.

Finalmente, e não menos importante, obrigada aos órgãos de fomento Capes, CNPq e Funcap que permitem nossa luta diária na tentativa de competitividade científica, e que mesmo acometidos por governos ilegítimos e irresponsáveis, respectivamente cronológico, ainda sim foram fundamentais para o desenvolvimento do presente trabalho. Obrigada em especial a Funcap que foi o órgão que fomentou toda minha trajetória acadêmica nacional, desde a iniciação científica até o doutorado e a Capes pelo financiamento do exterior (CAPES-DFATD 34/2017).

RESUMO

A presente tese está apresentada em cinco capítulos que contem: (1) Revisão de literatura sobre drogas epigenéticas publicado; (2) Avaliação *in silico* de três compostos da classe dos hidroxamatos; (3) Validação das hipóteses geradas *in silico* através de verificação da atividade biológica e mecanismos moleculares relacionados à atividade citotóxica desses compostos *in vitro*; (4) Avaliação da potencialização do efeito citotóxico desses compostos em presença de sulfato de cobre; (5) Desenvolvimento de nanossistemas metálicos para classe dos hidroxamatos e avaliação da sua capacidade de sinergismo em tratamento com múltiplos compostos *in vitro*. Deste modo, o objetivo do presente trabalho foi à avaliação fármaco-molecular *in silico*, validação das hipóteses, através de avaliação celular e molecular do efeito citotóxico *in vitro* de dois protótipos da classe dos hidroxamatos (LDT565 e LDT566) como potenciais agentes antitumorais e aplicação nanotecnológica. Para alcançar os objetivos propostos, as hipóteses geradas foram validadas através de uso de variadas técnicas de citotoxicidade (MTT, SRB, XCelligence e Prestoblu); Ensaio de avaliação de características morfológicas e moleculares (Citometria de Fluxo; Microscopia optica; Western Blot; RT-qPCR e *High Content Screening*) e para aplicação biotecnológica foi utilizada a técnica de nanoencapsulamento em nanolipídios metálicos. Foram identificados cinco alvos comuns entre os três hidroxamatos *in silico* (Z score $<-0,5$), sendo três deles relacionados ao metabolismo mitocondrial e dois reguladores de transcrição. Os perfis de ADM_Etox *in silico* indicam que os três compostos apresentam as principais diferenças farmacocinéticas relacionadas ao metabolismo. O perfil citotóxico, frente às linhagens HL60, RAJI, JURKAT e K562, apresentaram CI₅₀ variando de 1,43 a 54,06 μ M para LDT565 e 2,59 a 22,48 μ M para LDT566, respectivamente. Os resultados de avaliação molecular desses compostos indicam redução da expressão de transcritos de *HDAC 1*, *HDAC 2* e *HDAC 10*, sem causar inibição enzimática de HDACs. Os dados de expressão proteica indicam marcante efeito sobre a mitocôndria com alterações significativas no potencial transmembrânico e expressão diferencial de proteínas como BCL-xL, BIM e BAX. Ambos os compostos provocaram parada no ciclo celular em G₀/G₁, com aumento expressivo dos níveis de subG₁. Alterações morfológicas mostraram redução do tamanho celular e indução de apoptose inicial após 48h, para ambos compostos. O composto LDT566 apresenta aumento significativo do efeito citotóxico *in vitro* quando associado com sulfato de cobre, induzindo significativos efeitos a nível celular e molecular, com redução da expressão gênica de metaloproteinase (*MMP14*). O composto LDT566 apresenta características farmacológicas, compatíveis com a tecnologia de

nanoencapsulamento em sistemas metálicos, apresentando taxas de encapsulamento de 70%, e potencial sinérgico/aditivo quando em multi-tratamentos *in vitro* associando Hidroxamato-Irinotecan. As conclusões do trabalho apontam forte correlação entre as predições *in silico* e os achados experimentais *in vitro*. Os hidroxamatos LDT565 e LDT566 apresentaram potencial citotóxico seletivo equivalente ao controle positivo Vorinostat. O composto LDT566 apresentou perfil compatível com encapsulamento dependente de sulfato de cobre e pode ser considerado um novo protótipo potencialmente aplicável em modelos pré-clínicos.

Palavras-chave: Hidroxamatos. Predições farmacológicas. Desarranjo mitochondrial. Drogas epigenéticas. Nanotecnologia.

ABSTRACT

This thesis is presented in five chapters that contain: (1) Literature review on epigenetic drugs published; (2) *In silico* evaluation of three hydroxamates compounds; (3) Validation *in vitro* of hypotheses generated *in silico* after determination of biological activity and molecular mechanisms related to cytotoxic activity of these compounds; (4) Evaluation of the cytotoxic effect of these compounds in the presence of copper sulfate and (5) Development of metallic nanosystems for hydroxamate class and evaluation of their synergistic effect in multi-drug therapy *in vitro*. Thus, the objective of the present work was to evaluate the pharmacological and molecular potential *in silico*, validate the hypothesis through cellular and molecular evaluation *in vitro* of two hydroxamate class prototypes (LDT565 and LDT566) as potential antitumor agents and nanotechnology application. To achieve the proposed objectives, the hypotheses were validated through the use of cytotoxicity techniques (MTT, SRB, XCelligence and Prestoblue); the morphological and molecular characteristics were evaluated by (Flow Cytometry; Optical Microscopy; Western Blot; RT-qPCR and High Content Screening) and for biotechnological application the nanoencapsulation were performed in metallic nanolipids. Five common targets were identified *in silico* among the three hydroxamates (Z score <-0.5), three of them related to mitochondrial metabolism and two with transcriptional regulators. The observed *in silico* ADMETox profiles indicate that the three compounds have the main pharmacokinetic differences related to metabolism. The *in vitro* cytotoxic in the cell lines HL60, RAJI, JURKAT and K562 presented IC₅₀ ranging from 1.43 to 54.06 μ M LDT565 and 2.59 to 22.48 μ M for LDT566, respectively. The molecular evaluation indicated a depletion of gene expression in *HDAC 1*, *HDAC 2* and *HDAC 10* transcripts without causing enzymatic inhibition of HDACs. The protein expression data indicate a marked effect on mitochondria with significant changes in transmembrane potential and differential expression of proteins such as BCL-xL, BIM and BAX. Both compounds caused cell cycle arrest in G₀/G₁, with significant increase in subG₁ levels. Morphological changes showed reduction in cell size and induction of apoptosis in early stage after 48h. The compound LDT566 had a significant increase in cytotoxic effect *in vitro* when associated with copper sulfate, inducing significant cellular and molecular changes, with depletion of metalloproteinase gene expression (*MMP14*). The LDT566 compound had pharmacological characteristics compatible with nanocapsulation technology in metallic systems, presenting encapsulation rates of 70%, and synergistic/additive potential when in multi-drug treatment *in vitro* associating Hydroxamate-Irinotecan. The conclusions point a strong correlation between

in silico predictions and *in vitro* experimental findings. The hydroxamates LDT565 and LDT566 showed selective cytotoxic potential equivalent to the positive control Vorinostat. LDT566 presented a profile compatible with copper sulphate-dependent for encapsulation success and can be considered as a new prototype potentially applicable in preclinical models.

Keyword: Hydroxamates. Pharmacologic predictions. Mitochondrial changes. Epigenetic. Nanotechnology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Teorias do surgimento do câncer.	19
Figura 2	- Evolução do tratamento do câncer.	20
Figura 3	- Taxas de incidência e mortalidade global de todas as neoplasias, exceto câncer não melanoma. Distribuição por sexo e regiões continentais.	22
Figura 4	- Percentual de distribuição de câncer no Brasil. (A) Incidência por região e sexo. (B) Tipos de câncer mais incidente por região.	23
Figura 5	- Os <i>Hallmarks</i> do câncer.	24
Figura 6	- Regulação do metabolismo energético por oncogenes.	31
Figura 7	- Expansão dos diferentes tipos de morte celular associando características morfomoleculares. MCP: Morte celular programada.	33
Figura 8	- Hematopese e origem das células tronco mieloide e linfóide.	34
Figura 9	- Implicações da integração das alterações genéticas e epigenéticas na regulaçãp de funções celulares e desenvolvimento do câncer.	37
Figura 10	- (A) Panorama de publicações científicas contemplando epigenômica entre 1890 e 2018 e número total de trabalhos envolvendo as modificações epigenéticas, metilação e desacetilação. (B) Progressão anual do número de depósitos de patentes contendo estudos epigenômicos relacionados ao câncer.	39
Figura 11	- Grupo funcional dos hidroxamatos e alguns representantes utilizados na clínica. (A) Grupo funcional das moléculas; (B) Vorinostat; (C) Belinostat; (D) Pabinostat.	43
Figura 12	- Estudos, por triênio, relacionando a classe dos hidroxamatos com câncer. Estratégia de busca: “Hidroxamatos and Câncer”.	44
Figura 13	- Alterações no padrão de acetilação e consequências na progressão do câncer.	45
Figura 14	- Relações ADMETox entre predições <i>in silico</i> e <i>in vitro</i>	46
Figura 15	- Estratégia <i>in silico</i> para análise e validação de compostos com potencial citotóxico <i>in vitro</i> . (A) Análises <i>in silico</i> (B) Validação da atividade	

biológica.	48
Figura 16 - Relação dos metais em interações bioquímicas responsáveis pelo processo de manutenção da homeostasia celular.	49
Figura 17 - Processos padrão no desenvolvimento de sistemas nanolipídicos carreadores terapêuticos.	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Estimativas da incidência por tipo de câncer no Brasil. Número de casos e percentual por sexo.	23
Tabela 2	- Hallmarks e terapias alvo-dirigidas para o tratamento do câncer.	26
Tabela 3	- Diferentes tipos de morte celular e a relação com aspectos bioquímicos e catabolismo celular	32
Tabela 4	- Descrição dos compostos com ação epigenética (Epidrogas) aprovados pelo FDA por ano, indicação do tratamento e mecanismo de ação epigenético..	41

SUMARIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Câncer: Histórico, incidência e estimativas	19
1.1.1	<i>Hallmarks do câncer</i>	26
1.2	Onco-hematologias	35
1.3	Epigenômica no cenário oncológico	38
1.4	Drogas epigenéticas	41
1.5	Hidroxamatos	44
1.6	Estratégias in silico para descoberta de novos fármacos	47
1.7	Metais em contexto fisio-patológico e aplicação em nanosistemas lipidicos ...	50
2	OBJETIVO	54
2.1	Objetivo Geral	54
2.2	Objetivos Específicos	54
3	CAPÍTULO 1 – EPIDRUGS: TARGETING EPIGENETIC MARKS IN CANCER TREATMENT	58
4	CAPÍTULO 2 – IN SILICO STRATEGIES FOR PHARMACOLOGY MOLECULAR NETWORKS OF NEW HYDROXAMATES DERIVED CARDANOL AND THEIR IN VITRO CYTOTOXIC POTENTIAL VALIDATION	94
5	CAPÍTULO 3 – NEW SYNTHETIC HYDROXAMATES CAUSES APOPTOSIS BY MITOCHONDRIAL MODULATION AND DEPLETION OF HDAC GENE EXPRESSION	129
6	CAPÍTULO 4 – COPPER SULFATE (CUSO4) INCREASE THE CYTOTOXIC POTENTIAL OF HYDROXAMATES AGAINST PC3 CANCER CELL LINES WITH DEPLETION OF MMP14 TRANSCRIPTS	157
7	CAPÍTULO 5 – COPPER-BASED LIPOSOMES AS AN EFFICIENT METHOD FOR ENCAPSULATION OF HYDROXAMATES	176
8	CONCLUSÕES	198
	REFERENCIAS	199