



Universidade Federal de Alagoas
Sistema Integrado de Gestão de Atividades Acadêmicas
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação



Emitido em 19/08/2024 às 11:36

Projeto de Pesquisa

Dados do Projeto Pesquisa	
Código:	PVCA2812-2024
Título do Projeto:	Design, Síntese e Avaliação do Potencial Fotoprotetores, Antitumoral e de Inibição da Enzima Tirosinase de Oximas-Cumarinas.
Tipo do Projeto:	INTERNO (Projeto Novo)
Natureza do Projeto:	Projeto de Pesquisa
Tipo de Pesquisa:	Pesquisa Básica
Situação do Projeto:	APROVADO
Unidade de Lotação do Coordenador:	CAMPUS ARAPIRACA (11.00.43.63)
Unidade de Execução:	CAMPUS ARAPIRACA (11.00.43.63)
Centro:	CAMPUS ARAPIRACA (11.00.43.63)
Palavra-Chave:	Oximas, cumarinas, fotoproteção, inibidores enzimáticos, tirosinase
E-mail:	silvia.cardoso@arapiraca.ufal.br
Edital:	Edital 01 Pibic Ufal 2024-2025
Cota:	Cota Edital 01 Pibic Ufal 2024-2025 (01/09/2024 a 31/08/2025)
Objetivos de Desenvolvimento Sustentável	
3	Saúde e Bem-Estar
4	Educação de Qualidade
9	Indústria, Inovação e Infraestrutura
Área de Conhecimento, Grupo e Linha de Pesquisa	
Área de Conhecimento:	Síntese Orgânica
Grupo de Pesquisa:	Química Medicinal
Linha de Pesquisa:	Síntese Orgânica e Medicinal
Comitê de Ética	
Nº do Protocolo:	Não possui protocolo de pesquisa em Comitê de Ética.
Resumo	
<p>A exposição a radiação ultravioleta (UV) está diretamente ligada ao surgimento de problemas na pele, sendo que o comprimento de onda (λ) da radiação solar determina o poder de penetração desta em cada tecido. Desta forma a partir da exposição acumulativa dos raios solares, sem proteção, podem surgir na pele: manchas escuras, despigmentações, queimaduras, fotoenvelhecimento e fotossensibilidade sendo que nos casos mais graves pode haver o surgimento de neoplasias malignas cutâneas, conhecidas como câncer de pele ou melanoma. O melanoma é uma das consequências mais graves da exposição frequente e sem proteção a radiação ultravioleta do sol (UVA e UVB). Tem origem nos melanócitos, as células que produzem um pigmento cutâneo conhecido como melanina e a enzima tirosinase é uma enzima chave na biossíntese deste pigmento que confere a cor ao cabelo, à pele, aos olhos e que exerce uma função fundamental na proteção da pele dos mamíferos contra os raios UV (KETATA, et al., 2019; LOPES, 2015; Park & Sung, 2011). A tirosinase é capaz de promover a oxidação de compostos fenólicos em quinonas utilizando o oxigênio molecular (NAIRN; CRESSWELL; NAIRN, 2015) e, além de sua estrutura proteica está associada a dois átomos de cobre, os quais estão conectados a seis moléculas de histidina em seu sítio ativo. Na síntese da melanina a tirosinase está envolvida na oxidação inicial da L-tirosina à 3,4-diidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA) que desencadeia uma cascata de outras reações que levam a produção de dois tipos de melanina, a feomelanina e a eumelanina. Portanto, a expressão anormal da tirosinase pode levar a diversos tipos de distúrbios dermatológicos, como: melasma, manchas da idade, locais de dano actínico e lesões cutâneas malignas. De acordo com o INCA e a SBD a melhor forma de prevenção contra o câncer de pele e outros distúrbios dermatológicos provocados pela radiação UV é uso frequente de agentes fotoprotetores, comumente conhecidos como filtros solares. Os fotoprotetores atuam minimizando os efeitos deletérios dos raios UV através da absorção, reflexão ou difusão dos raios solares incidentes na pele e podem ser substâncias inorgânicas ou orgânicas. Geralmente estão associadas a outros compostos capazes de agir na captura de espécies reativas de oxigênio (EROs). De acordo com a literatura existem substâncias de origem natural, tais como as cumarinas, alvos do nosso grupo de pesquisa que possuem tanto ação fotoprotetora como antioxidante (COBIAN, E. et al 2020; LEE, B. C et al 2007). A exemplo da 7-hidroxicumarina (umbeliferona) que já é utilizada como agente fotoprotetor o que justifica o nosso interesse nesta classe de compostos orgânicos. Além disso, cumarinas apresentam grupos cromóforos capazes de absorver a radiação ultravioleta UVB, danosa à pele, e transformá-la em outros tipos de radiação inofensivos ao ser humano. Adicionalmente, Zolghadri, S. e colaboradores (2019) publicaram artigo de revisão onde apontam a importância de cumarinas como potenciais inibidores da enzima tirosinase. Em nossa observação da literatura também nos deparamos com os trabalhos de MATOS, M. J. RCS (2013), RADHAKRISHNAN et al (2016) e LU, L. et al (2023) e outros autores que apontam para a existência de derivados cumarínicos com promissora atividade de inibição da enzima tirosinase. Desta forma, encorajados pelos nossos bons resultados através da colaboração com o professor Edeildo F. Silva-Júnior (IQB-UFAL) que realiza os estudos de modelagem molecular dos nossos compostos, bem como pela colaboração internacional com os pesquisadores poloneses Joanna Cytarska e Krzysztof Z. Laczkowski da Nicolaus Copernicus University, responsáveis pelos estudos de inibição da enzima tirosinase nos ciclos PIBIC anteriores, foi possível realizar a triagem de FN-19. Esses resultados foram publicados (Nunes, J. A et al. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 5216 - Qualis A2 - Capes), em revista indexada e de alto fator de impacto (IF = 6,2), o que demonstra o compromisso e relevância da pesquisa científica desenvolvida pelo Laboratório de Síntese Orgânica e Medicinal (LaSOM - NCEX) no Campus Arapiraca. Destaca-se ainda como produção desta linha de pesquisa o artigo de revisão no Current Medicinal Chemistry IF 4,7 - Qualis A1 - Capes (ROCHA, L et al Curr. Med. Chem. 31, 7, 871) intitulado - "Natural Coumarin Derivatives Targeting Melanoma". Recentemente, fruto das moléculas dos dois últimos ciclos PIBIC, foram triadas duas novas substâncias MCG-02, LASF-01 ainda mais ativas para o alvo pretendido. MCG-02 e LASF-01 tiveram seus IC50 (inibição) determinados, os quais são da ordem de nanomolar. Os dados deste último trabalho estão sendo compilados para que possamos publicá-los em breve. Para dar continuidade as investigações iniciadas propusemos para esta edição do PIBIC 2024-2025 a síntese e investigação biológica de outros compostos a partir da inserção da N-hidroxilamina à estrutura básica das cumarinas, produzindo uma oxima-cumarina. Tal modificação química poderá nos levar a novas moléculas com resultados ainda mais promissores, os quais deverão estar associados a melhores perfis farmacológicos e menores efeitos indesejáveis em estudos específicos de toxicidade. Nesse sentido, a hibridização molecular pode ser uma alternativa interessante para a obtenção de outros compostos líderes, bem como as ferramentas de triagem virtual e docking molecular que irão nos auxiliar propondo um caminho certamente mais interessante e racional. Assim, esse projeto de pesquisa, de característica multidisciplinar, propõe: 1) Dar continuidade da prospecção de substâncias orgânicas sintéticas da classe das cumarinas-modificadas, já estudadas em nosso grupo de pesquisa; 2) Sintetizar oximas-cumarinas; 3) Investigar o potencial fotoprotetor das moléculas sintetizadas nesta edição do PIBIC; 4) Dar continuidade a investigação da ação como inibidores da enzima tirosinase das substâncias preparadas. Explorar o potencial antitumoral das moléculas a partir da colaboração na pesquisa. Ressalta-se a importância de trabalhos de pesquisa básica como este para a geração de dados acadêmicos (publicações) e novos produtos, tais como novo filtro solar</p>	

ou clareador cutâneo (patente), de interesse comercial e tecnológico. Sem perder de vista o papel da pesquisa científica na formação de novos profissionais associados às ciências, espera-se que o desenvolvimento deste projeto contribua para a formação de recursos humanos qualificados em nível de graduação (iniciação científica) e pós-graduação (mestrado) Neste sentido, destaca-se a importância da convivência entre os estudantes de graduação (PIBIC) e alunos de mestrado e/ou doutorado. Entende-se que é no ambiente da Universidade e nos Institutos de pesquisa que se dão as discussões científicas de alunos de mestrado e/ou doutorado. Entende-se também que é no ambiente da Universidade e nos Institutos de pesquisa que se dão as discussões científicas de alto nível, as quais despertam o interesse e apreço pelas ciências naturais. Especificamente, na química a rotina de discussões nos laboratórios de pesquisa e as trocas de experiências através de congressos e seminários (presenciais ou remotos) motiva, orienta e conduz o percurso acadêmico do bolsista PIBIC e levando-o ao desenvolvimento intelectual. Com o projeto espera-se também criar e fortalecer as colaborações e parcerias entre grupos de pesquisa da UFAL (interior e capital, já firmadas) e outras instituições nacionais e internacionais; divulgar ciência a partir dos dados produzidos, captar recursos para o Campus Arapiraca.

Introdução/Justificativa

(incluindo os benefícios esperados no processo ensino-aprendizagem e o retorno para os cursos e para os professores da UFAL em geral)

A exposição a radiação ultravioleta (UV) está diretamente ligada ao surgimento de problemas na pele, sendo que o comprimento de onda (λ) da radiação solar determina o poder de penetração desta em cada tecido. Desta forma a partir da exposição acumulativa dos raios solares, sem proteção, podem surgir na pele: manchas escuras, despigmentações, queimaduras, fotoenvelhecimento e fotossensibilidade sendo que nos casos mais graves pode haver o surgimento de neoplasias malignas cutâneas, conhecidas como câncer de pele ou melanoma. O melanoma é uma das consequências mais graves da exposição frequente e sem proteção a radiação ultravioleta do sol (UVA e UVB). Tem origem nos melanócitos, as células que produzem um pigmento cutâneo conhecido como melanina e a enzima tirosinase é uma enzima chave na biossíntese deste pigmento que confere a cor ao cabelo, à pele, aos olhos e que exerce uma função fundamental na proteção da pele dos mamíferos contra os raios UV (KETATA, et al., 2019; LOPES, 2015; Park & Sung, 2011). A tirosinase é capaz de promover a oxidação de compostos fenólicos em quinonas utilizando o oxigênio molecular (NAIRN; CRESSWELL; NAIRN, 2015) e, além de sua estrutura proteica está associada a dois átomos de cobre, os quais estão conectados a seis moléculas de histidina em seu sítio ativo. Na síntese da melanina a tirosinase está envolvida na oxidação inicial da L-tirosina à 3,4-diidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA) que desencadeia uma cascata de outras reações que levam a produção de dois tipos de melanina, a feomelanina e a eumelanina. Portanto, a expressão anormal da tirosinase pode levar a diversos tipos de distúrbios dermatológicos, como: melasma, manchas da idade, locais de dano actínico e lesões cutâneas malignas. De acordo com o INCA e a SBD a melhor forma de prevenção contra o câncer de pele e outros distúrbios dermatológicos provocados pela radiação UV é uso frequente de agentes fotoprotetores, comumente conhecidos como filtros solares. Os fotoprotetores atuam minimizando os efeitos deletérios dos raios UV através da absorção, reflexão ou difusão dos raios solares incidentes na pele e podem ser substâncias inorgânicas ou orgânicas. Geralmente estão associadas a outros compostos capazes de agir na captura de espécies reativas de oxigênio (EROs). De acordo com a literatura existem substâncias de origem natural, tais como as cumarinas, alvos do nosso grupo de pesquisa que possuem tanto ação fotoprotetora como antioxidante (COBIAN, E. et al 2020; LEE, B. C et al 2007). A exemplo da 7-hidroxicumarina (umbeliferona) que já é utilizada como agente fotoprotetor o que justifica o nosso interesse nesta classe de compostos orgânicos. Além disso, cumarinas apresentam grupos cromóforos capazes de absorver a radiação ultravioleta UVB, danosa à pele, e transformá-la em outros tipos de radiação inofensivos ao ser humano. Adicionalmente, Zolghadri, S. e colaboradores (2019) publicaram artigo de revisão onde apontam a importância de cumarinas como potenciais inibidores da enzima tirosinase. Em nossa observação da literatura também nos deparamos com os trabalhos de MATOS, M. J. RCS (2013), RADHAKRISHNAN et al (2016) e LU, L. et al (2023) e outros autores que apontam para a existência de derivados cumarínicos com promissora atividade de inibição da enzima tirosinase. Desta forma, encorajados pelos nossos bons resultados através da colaboração com o professor Edeildo F. Silva-Júnior (IQB-UFAL) que realiza os estudos de modelagem molecular dos nossos compostos, bem como pela colaboração internacional com os pesquisadores poloneses Joanna Cytarska e Krzysztof Z. Laczkowski da Nicolaus Copernicus University, responsáveis pelos estudos de inibição da enzima tirosinase nos ciclos PIBIC anteriores, foi possível realizar a triagem de FN-19. Esses resultados foram publicados (Nunes, J. A et al. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 5216.), em revista indexada e de alto fator de impacto (IF = 6,2), o que demonstra o compromisso e relevância da pesquisa científica desenvolvida pelo Laboratório de Síntese Orgânica e Medicinal (LaSOM - NCEX) no Campus Arapiraca. Destaca-se ainda como produção desta linha de pesquisa o artigo de revisão no Current Medicinal Chemistry (IF 4,7) intitulado - "Natural Coumarin Derivatives Targeting Melanoma". Recentemente, fruto das moléculas dos dois últimos ciclos PIBIC, foram triadas duas novas substâncias MCG-02, LASF-01 ainda mais ativas para o alvo pretendido. MCG-02 e LASF-01 tiveram seus IC50 (inibição) determinados, os quais são da ordem de nanomolar. Os dados deste último trabalho estão sendo compilados para que possamos publicá-los em breve. Para dar continuidade às investigações iniciadas propusemos para esta edição do PIBIC 2024-2025 a síntese e investigação biológica de outros compostos a partir da inserção da N-hidroxilamina à estrutura básica das cumarinas, produzindo uma oxima-cumarina. Tal modificação química poderá nos levar a novas moléculas com resultados ainda mais promissores, os quais deverão estar associados a melhores perfis farmacológicos e menores efeitos indesejáveis em estudos específicos de toxicidade. Nesse sentido, a hibridização molecular pode ser uma alternativa interessante para a obtenção de outros compostos líderes, bem como as ferramentas de triagem virtual e docking molecular que irão nos auxiliar propondo um caminho certamente mais interessante e racional. Assim, esse projeto de pesquisa, de característica multidisciplinar, propõe: 1) Dar continuidade da prospecção de substâncias orgânicas sintéticas da classe das cumarinas-modificadas, já estudadas em nosso grupo de pesquisa; 2) Sintetizar oximas-cumarinas; 3) Investigar o potencial fotoprotetor das moléculas sintetizadas nesta edição do PIBIC; 4) Dar continuidade a investigação da ação como inibidores da enzima tirosinase das substâncias preparadas. Explorar o potencial antitumoral das moléculas a partir da colaboração na pesquisa. Ressalta-se a importância de trabalhos de pesquisa básica como este para a geração de dados acadêmicos (publicações) e novos produtos, tais como novo filtro solar ou clareador cutâneo (patente), de interesse comercial e tecnológico. Sem perder de vista o papel da pesquisa científica na formação de novos profissionais associados às ciências, espera-se que o desenvolvimento deste projeto contribua para a formação de recursos humanos qualificados em nível de graduação (iniciação científica) e pós-graduação (mestrado) Neste sentido, destaca-se a importância da convivência entre os estudantes de graduação (PIBIC) e alunos de mestrado e/ou doutorado. Entende-se que é no ambiente da Universidade e nos Institutos de pesquisa que se dão as discussões científicas de alunos de mestrado e/ou doutorado. Entende-se também que é no ambiente da Universidade e nos Institutos de pesquisa que se dão as discussões científicas de alto nível, as quais despertam o interesse e apreço pelas ciências naturais. Especificamente, na química a rotina de discussões nos laboratórios de pesquisa e as trocas de experiências através de congressos e seminários (presenciais ou remotos) motiva, orienta e conduz o percurso acadêmico do bolsista PIBIC e levando-o ao desenvolvimento intelectual. Com o projeto espera-se também criar e fortalecer as colaborações e parcerias entre grupos de pesquisa da UFAL (interior e capital, já firmadas) e outras instituições nacionais e internacionais; divulgar ciência a partir dos dados produzidos, captar recursos para o Campus Arapiraca.

Objetivos

OBJETIVO GERAL: Realizar a síntese e a caracterização de novos híbridos moleculares concebidos a partir da adição de nucleófilos nitrogenados a estrutura de cumarinas (oxime-coumarin) com o objetivo de explorar seu potencial farmacológico como agentes fotoprotetores, antitumoral e inibidor da enzima tirosinase. Adicionalmente, formar recursos humanos qualificados em nível de graduação e pós-graduação com especialidade na área de Química Orgânica e Medicinal.

OBJETIVO ESPECÍFICO Preparar 3 novas moléculas orgânicas do tipo oxima-cumarina e seus precursores. Purificar e caracterizar as 3 oxima-cumarina moléculas por Ressonância Magnética Nuclear (RMN 1H), Infravermelho (FTIR) e suas propriedades físicas (Ponto de fusão e solubilidade). Determinar o perfil cromatográfico das moléculas por TLC e HPLC. Investigar as propriedades estruturais e ADMET in silico (regra dos cinco de Lipinski) das substâncias utilizando software livre. Determinar as Propriedades Eletrônicas e Fator de Proteção Solar (FPS) in vitro por UV-VIS dos 3 compostos, usando o método de Mansur. Preparar as amostras para enviar a Polônia a fim de que a investigação do potencial inibidor da enzima tirosinase possa ser realizado. Preparar as amostras para enviar a São Paulo para a realização dos ensaios antitumoral. Produzir relatórios a partir da análise dos resultados no relatório final. Fortalecer a colaboração entre o grupo do prof^o Dr^o Edeildo Ferreira da Silva-Junior (IQB - UFAL) e com o grupo do pesquisador Krzysztof Z. Laczkowski da Polônia. Divulgar os resultados obtidos para a comunidade científica, através da apresentação em congressos e a publicação de artigos científicos. Além de todos esses objetivos o projeto deve estar em pleno alinhamento com os seguintes objetivos a-l previsto no edital PIBIC, os quais são: a) Despertar vocação científica e incentivar novos talentos entre estudantes de graduação; b) Contribuir para a formação e inserção de estudantes em atividades de pesquisa, desenvolvimento tecnológico e inovação; c) Contribuir para reduzir o tempo médio de titulação de mestres e doutores; d) Contribuir para a formação científica de recursos humanos que se dedicarão a qualquer atividade profissional; e) Contribuir para a formação de recursos humanos que se dedicarão ao fortalecimento da capacidade inovadora das empresas no país; f) Contribuir para a formação de recursos humanos para a pesquisa; Contribuir para a formação do cidadão pleno, com condições de participar de forma criativa e empreendedora na sua comunidade; h) Estimular maior articulação entre a graduação e pós-graduação; i) Contribuir na redução de tempo médio de permanência dos alunos na pós-graduação; j) Estimular pesquisadores produtivos a envolverem alunos de graduação nas atividades científica, tecnológica e artístico-cultural; k) Proporcionar ao bolsista, orientado por pesquisador qualificado, a aprendizagem de técnicas e métodos de pesquisa, bem como estimular o desenvolvimento do pensar cientificamente e da criatividade, decorrentes das condições criadas pelo confronto direto com os problemas de pesquisa; e l) Ampliar o acesso e a integração do estudante à cultura científica.

Metodologia

1-Obtenção dos derivados sintéticos: A síntese e purificação derivados das oxima-cumarinas será realizada de acordo com procedimentos descritos na literatura LU, L. et al (2023) e registros do nosso grupo NUNES, J. A et al. (2023), CARDOSO, SH et al (2011). Inicialmente, os derivados 3-ceto-cumarínicos substituídos por grupos neutros, eletroretardadores e eletrodoadores serão preparados pela reação de aldeídos substituídos com acetoacetado de etila ou outro compostos dicarbonilado disponível utilizando-se base (piperidina ou trietilamina) como catalisador, através da metodologia desenvolvida por Knoevenagel. Nesta etapa os derivados 3-ceto-cumarínicos de interesse (3 substâncias) serão

purificados cristalização/recristalização e caracterizados por RMN 1H e ponto de fusão. De posse dos 3 intermediários, iremos realizar a inserção do nucleófilo, cloridrato de N-hidroxilamina, à estrutura da cumarina. Nesta etapa os compostos serão purificados por cromatografia a fim de se conseguir o grau de pureza desejado. Todo o planejamento sintético deverá levar em conta o número reduzido de etapas, utilizando-se materiais de partida disponíveis e de baixo custo. Se necessário poderão ser utilizadas as técnicas de microondas ou ultrassom para melhorar resultados experimentais.

2- Caracterização dos compostos por RMN 1H e 13C. A ressonância magnética nuclear (RMN) é uma técnica espectroscópica que permite a identificação de grupos funcionais e a determinação das conexões entre os átomos de pequenas e de macromoléculas (PAVIA, D. 2014). Todos os derivados preparados neste trabalho serão analisados por espectroscopia de RMN 1H e 13C e os espectros obtidos serão comparados àqueles produzidos via síntese clássica. As análises de RMN serão realizadas em um espectrômetro Bruker Modelo Avance DRX operando à 400 MHz (1H). As análises serão realizadas com 10-20mg de cada substância dissolvidas em solventes deuterados apropriados (CDCl₃, MeOD etc) e utilizando-se TMS como padrão interno. Para o tratamento dos dados de RMN utilizaremos o programa NMRnotebook 2000-2011 versão 2.70 ou Topspin.

3- Caracterização dos compostos por FTIR: No espectro eletromagnético, a região de frequência compreendida entre 3 x 10¹² Hz e 4,3 x 10¹⁴ Hz corresponde ao infravermelho (IV). Quando esta radiação é absorvida por uma molécula de composto orgânico, ocorrem "deformações" nas ligações entre os átomos constituintes do composto. As deformações sofridas pelas ligações químicas são percebidas através de movimentos vibracionais nas ligações, os quais envolvem deformações angulares (nos "ângulos" de ligações) e deformações axiais (nos eixos das ligações). A análise de um espectro obtido por absorção no infravermelho é de muito valor para o estudo e a elucidação da estrutura química de uma substância orgânica. A região do espectro compreendida entre frequência 4000 cm⁻¹ e 400 cm⁻¹ apresenta importância para a química orgânica. (PAVIA, D. 2014). As análises de FTIR (IV) serão realizadas, em colaboração com o IQB - UFAL ou IFAL, em um espectrômetro Bomem FTIR-102 MB em pastilhas de KBr. Para o tratamento dos dados utilizaremos o programa Origin ou IR solution.

4- Determinação do perfil cromatográfico das amostras: As análises de HPLC serão realizadas em um cromatógrafo líquido. Para o tratamento dos dados utilizaremos o programa Origin.

5-Determinação das Propriedades Eletrônicas das amostras por UV-VIS: A espectroscopia de absorção molecular é valiosa para a identificação dos grupos funcionais na molécula. Mais importante, entretanto, são as aplicações da espectroscopia de absorção visível/ultravioleta para a determinação quantitativa de compostos contendo grupos absorventes. A região ultravioleta do espectro é geralmente considerada na faixa de 200 a 400 nm, e a região do visível entre 400 a 800 nm. As energias correspondentes a essas regiões são ao redor de 150 a 72 kcal.mol⁻¹ na região ultravioleta, e 72 a 36 kcal.mol⁻¹ para a região visível. Energias dessa magnitude correspondem, muitas vezes, à diferença entre estados eletrônicos de muitas moléculas. De um ponto de vista prático, o aspecto mais importante do cálculo quântico é a determinação de quanta luz é absorvida pela amostra. Isto é descrito pela lei de Beer-Lambert, que dá a relação entre a intensidade da luz incidindo na solução (I₀), e a intensidade da luz saindo da solução (I). Nos compostos orgânicos, os que possuem dupla ligação absorvem fortemente no ultravioleta remoto. Os compostos que possuem ligações simples e duplas alternadamente, chamadas de ligações conjugadas, produzem absorção em comprimentos de ondas maiores. Quanto mais extenso for o sistema conjugado, mais longos serão os comprimentos de onda absorvidos, podendo chegar à região do visível. A absorção da região visível e ultravioleta depende, em primeiro lugar, do número e do arranjo dos elétrons nas moléculas ou íons absorventes. Como consequência, o pico de absorção pode ser correlacionado com o tipo de ligação que existe na espécie que está sendo estudada. As análises de UV-VIS serão realizadas em um espectrofotômetro SHIMADSU UV 1650 PC utilizando-se cubetas de quartzo de caminho óptico igual a 1,0 cm. Para o tratamento dos dados utilizaremos o programa Origin. 7- Determinação do fator de proteção solar contra radiação UVB (FPS-UVB) O FPS na região UVB será determinado por ensaio in vitro utilizando-se espectrofotometria. Inicialmente serão preparadas soluções estoque em concentração adequada (1 a 0,1 mM). Em seguida, realizadas diluições sucessivas a fim de se obter a melhor concentração para as medidas espectrofotométricas no UV. Posteriormente, as absorvâncias das amostras serão determinadas na faixa de 290 a 320 nm, com intervalos de 5 nm. Os experimentos serão realizados em triplicata e o FPS-UVB será determinado de acordo com o método de Mansur e colaboradores (MANSUR, J. S., 1979 e 1986)

8- Determinação da Atividade de Inibição da Enzima Tirosinase Os ensaios de inibição da tirosinase serão conduzidos de acordo com o método descrito por (LIU et al., 2008, YI et al., 2010; e ROSADA, B. (2019). Primeiramente, os compostos serão avaliados em relação a sua atividade inibitória da enzima tirosinase usando L-DOPA como substrato. Os compostos serão diluídos em DMSO. A concentração final da solução teste será de 2.0%. Tampão fosfato, pH 6.8, será utilizado para diluição das soluções estoque dos compostos em DMSO. Para o ensaio, 30 unidades da enzima (mushroom tyrosinase - 0.5 mg/ml) serão inicialmente pré-incubadas com os compostos, em 50 micromolar de tampão (pH 6.8), por 10 min a 25 °C. Após esse período o L-DOPA (0.5 mM) será adicionado a mistura e a reação enzimática será monitorada em 475nm pela formação do composto oxidado DOPA-croma por um período de tempo estabelecido. As medidas serão realizadas em triplicata para as concentrações selecionadas. Os valores de IC₅₀, serão determinadas através das curvas de interpolação da doseresposta e os percentuais de inibição da tirosinase serão calculados através da equação : % de inibição = [(B"-S")/B] x 100, onde B e S são as absorções para o branco (B) e as amostras (S). O ácido Kójico e ácido ascórbico serão usados como padrão de referência por serem inibidores da tirosinase.

Referências

- Morabito, K., Shapley, N. C., Steeley, K. G., Tripathi, A. International Journal of Cosmetic Science, 2011, 33, 385390
- Nascimento, L. F.; Santos, E. P.; Aguiar, A. P. Rev. Virtual Quím., 2014, 6 (2), 190-223
- Ivry, G. B.; Ogle, C. A.; Shim, E. K. Role of Sun Exposure in Melanoma. Dermatologic Surgery 2006, 32, 481
- Chinembiri, T. N., du Plessis, L. H., Gerber, M., Hamman, J. H., du Plessis, J., Molecules 2014, 19, 11679-11721
- López, L. I. Vitae, Revista De La Facultad De Química Farmacéutic, 21, 3, 2014
- Araújo, C. R. M.; Santos, V. L. A.; Guimaraes, D. G.; Oliveira-Junior, R. G.; Almeida, J. R. G. da S.; Gonsalves, A. A. Rev. Virtual Quím., 2014, 6 (6), 1702-1712
- Gouda, M. A, Eldien, H. F., Girges, M. M., Berghot, M. A., Med Chem 3, 2, 2013.
- Moraes, T. A. P., Filha, M. J. S., Camara, C. A., Silva, T. M. S., Soares, M. S., Bomfim, I., S., Pessoa, C., Ximenes, G. C., Junior, V. A.S. Molecules 2014, 19, 13199
- Paiva, Y., Rocha Ferreira, F., Silva, T., Labbe, E., Buriez, O., Amatore, C., Fonseca Goulart, M. Current Topics in Medicinal Chemistry, v. 15, p. 136-162, 2015.
- Leite, J. C. A Castro, T. M. X., Barbosa-Filho, J. M., Siqueira-Junior, J. P., Marques-Santos, L. F., J. Photochemistry and Photobiology, 2015, 146, 44-51
- Estolano-Cobián, A., Noriega-Iribe, E., Díaz-Rubio, L., Padrón, J. M., Brito-Perea, M., Cornejo-Bravo, J. M., Chávez, D., Rivera, R. R., Quintana-Melgoza, J. M., Cruz-Reyes, J., Córdoba-Guerrero, I., Medicinal Chemistry Research, 2020, 29, 1986-1999
- Lee, B. C., Lee, S. Y., Lee, H. J., Sim, G. S., et al Archives of Pharmacal Research, 2007, 30, 1293
- Radhakrishnan, S.K.; Shimmon, R. G., Conn. C., Baker, A. T., Arch. Pharm. Chem. Life Sci, 349, 2016, 20.
- Lu, L., Zhang, X., Kang, Y., Zhuang, X., Zhang, K., Xu, X., Bai, L., Li, H., Arabian, J. Chem, 16 (6), 2023, 104724.
- NUNES, J. A et al. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 5216
- ROCHA, L et al Curr. Med. Chem. 31, 7, 871.
- Matos, M. J., Varela, C., Vitar, S., et al RSC Adv., 2015,5, 94227.

Membros do Projeto

CPF	Nome	Categoria	CH Dedicada	Tipo de Participação
072.817.504-55	ADEILDO JUNIOR DE OLIVEIRA	SERVIDOR	4	COLABORADOR(A)
082.587.424-69	EDEILDO FERREIRA DA SILVA JUNIOR	DOCENTE	4	COLABORADOR(A)
121.634.794-80	MIDIANE CORREIA GOMES	DISCENTE	4	COLABORADOR(A)
047.871.856-08	SILVIA HELENA CARDOSO	DOCENTE	12	COORDENADOR(A)
071.891.154-71	THAISSA LUCIO SILVA	DOCENTE	4	COLABORADOR(A)

2024

Atividades	Set	Out	Nov	Dez
PESQUISA BIBLIOGRAFICA CONTINUA.				
SINTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS DE INTERESSE DO PROJETO.				
INVESTIGACAO DO PERFIL CROMATOGRAFICO POR HPLC.				
INVESTIGAÇÃO DAS PROPRIEDADES ADMET IN SILICO.				
AVALIAÇÃO DO PERFIL ESPECTROFOTOMÉTRICO E DAS ATIVIDADES FOTOPROTETORAS.				
PREPARAÇÃO E ENVIO DAS SUBSTÂNCIAS PARA OS ESTUDOS DE INIBIÇÃO EM COLABORAÇÃO NO EXTERIOR.				
PREPARAÇÃO E ENVIO DAS SUBSTÂNCIAS PARA OS ESTUDOS DE ATIVIDADE ANTITUMORAL EM COLABORAÇÃO.				

PRODUÇÃO DE RELATÓRIOS E OUTROS ATERIAIS ESCRITOS E AUDIOVISUAIS PARA APRESENTAÇÃO EM EVENTOS.									
2025									
Atividades	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	
PESQUISA BIBLIOGRAFICA CONTINUA.									
SINTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS DE INTERESSE DO PROJETO.									
INVESTIGACAO DO PERFIL CROMATOGRAFICO POR HPLC.									
INVESTIGAÇÃO DAS PROPRIEDADES ADMET IN SILICO.									
AVALIAÇÃO DO PERFIL ESPECTROFOTOMÉTRICO E DAS ATIVIDADES FOTOPROTETORAS.									
PREPARAÇÃO E ENVIO DAS SUBSTÂNCIAS PARA OS ESTUDOS DE INIBIÇÃO EM COLABORAÇÃO NO EXTERIOR.									
PREPARAÇÃO E ENVIO DAS SUBSTANCIAS PARA OS ESTUDOS DE ATIVIDADE ANTITUMORAL EM COLABORAÇÃO.									
PRODUÇÃO DE RELATÓRIOS E OUTROS ATERIAIS ESCRITOS E AUDIOVISUAIS PARA APRESENTAÇÃO EM EVENTOS.									

Avaliações do Projeto

Situação/Parecer	Data da Avaliação	Média
<p>AVALIAÇÃO REALIZADA</p> <p>O projeto apresenta méritos e potencial científico, mas com espaço para aprimoramento. A proposta aborda um tema relevante na área da saúde, com potencial para gerar novos conhecimentos e contribuir para o desenvolvimento de produtos inovadores. A metodologia está bem estruturada e detalhada, demonstrando conhecimento técnico e domínio das técnicas necessárias para o desenvolvimento da pesquisa. A introdução apresenta o tema de forma clara, concisa e informativa, contextualizando a relevância da pesquisa e seus objetivos. A linguagem é acessível e adequada ao público-alvo. Os objetivos são claros, concisos e coerentes com a proposta da pesquisa, demonstrando uma hierarquia bem definida entre objetivo geral e objetivos específicos.</p> <p>A revisão da literatura demonstra conhecimento prévio do tema e embasa a escolha dos métodos e técnicas. No entanto, a falta de diferenciação dos planos apresentados limita o mérito científico da proposta. É fundamental que a pesquisadora explore aspectos inovadores na metodologia, na escolha dos compostos a serem estudados ou na aplicação dos resultados, diferenciando os planos de trabalho.</p> <p>Sugerimos um melhor delineamento em relação ao formato, diferenciando o resumo da introdução. Além disso, na introdução seria interessante destacar a justificativa. Isso pode trazer mais clareza e organização ao texto. Além disso, a revisão geral do formato, incluindo a revisão gramatical e ortográfica, contribuirá para a apresentação do projeto com um todo.</p>	04/06/2024	9.7

Histórico do Projeto

Data	Situação	Usuário
02/04/2024	GRAVADO	SILVIA HELENA CARDOSO / 04787185608
03/04/2024	SUBMETIDO	SILVIA HELENA CARDOSO / 04787185608
14/05/2024	DISTRIBUIÇÃO PARA AVALIAÇÃO (MANUALMENTE)	BERENICE CORREIA COSTA PIMENTEL / 41149025468
09/08/2024	APROVADO	BERENICE CORREIA COSTA PIMENTEL / 41149025468