

PL04 4-Nerolidilcatecol, composto isolado da pariparoba, e sua ação anti-melanoma

S.S.M. Engler^a, C.A. Brohem^a, R.R. Massara^a, M.Tiago^a, C.E. Marinho^a, M.G. Jasiulionis^b, R.L. de Almeida^a, D.P. Rivelli^a, R.C. Albuquerque^a, T.F. de Oliveira^a, A.P. de M. Loureiro^a, S.Okada^a, M.S. Soengas^c, S.B. de M. Barros^a

^aDepartamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

^bDepartamento de Farmacologia, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil. ^cCentro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, Spain

As opções de tratamento em melanoma são limitadas mesmo a despeito dos avanços na imunoterapia e na terapia focada em alvos gênicos. Tais medicamentos foram uma grande evolução no tratamento do melanoma, embora tenham uso limitado a alguns pacientes e apresentem diversos efeitos colaterais, assim, ainda é necessária a busca de novas estratégias terapêuticas que sejam realmente eficientes em melanoma. A molécula 4-nerolidilcatecol (4-NC), extraído da planta pariparoba (*Pothomorphe umbellata*) L. Miq, apresentou a capacidade citotóxica em linhagens tumorais de melanoma e em fibroblastos humanos normais. Esse composto foi capaz de induzir a parada do ciclo celular em G1, bem como diminuir a atividade de MMPs e em outras linhagens de melanoma foi capaz de induzir a morte celular por apoptose. Em estudos subsequentes em um amplo painel de linhagens metastáticas de melanoma humano, demonstramos que o mecanismo de ação deste composto inicia-se com a formação e acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), além da inibição da enzima catalase. O 4-NC foi capaz de induzir a morte por apoptose via mitocondrial, aumentando os níveis das proteínas p53 e Noxa e induziu o acúmulo de proteínas ubiquitinadas, incluindo Mcl-1. O 4-NC, assim como demonstrado para outros inibidores proteassomais, teve sua ação dependente da proteína Noxa que é capaz de se ligar e neutralizar o Mcl-1, além de clivar Bax e Bid e induzir a clivagem das caspases 3 e 9. A molécula de 4-NC foi capaz de transpassar a quimioresistência do melanoma, *in vitro*, e este resultado também foi observado em modelo de pele artificial contendo melanoma. Este fato é suportado pelos nossos resultados em modelo de pele artificial contendo melanoma, pois o 4-NC foi capaz de conter a invasão do melanoma para a estrutura dérmica da pele reconstituída. Parte desta invasão é contida devido à inibição da ativação das MMP-2 e -9 e ativação de TIMP-2 pelo 4-NC. Desta forma, 4-NC está sendo testado no presente momento em tumores xenográficos em camundongos para avaliação de toxicidade e de capacidade anti-tumoral *in vivo*.

Referência: BROHEM, C. A. et al. Proteasome inhibition and ROS generation by 4-nerolidylcatechol induces melanoma cell death. *Pigment Cell Melanoma Res.* Feb. 2012 *in press*.

PL05 Fitoterápicos e Fitoterapia no Paraguai: estados da arte

Ana Pin

Asociación Etnobotánica Paraguaya, Paraguai