

Avaliação do análogo de citosporona 3-Heptil-3,4,6-trimetoxi-3H-isobenzofurano-1-ona (AMS35AA) no tratamento de melanoma metastático em modelo pré-clínico

Recebido –
10/06/2017,
Aceito -
05/09/2018.

Stephanie Dynczuki Navarro¹, Lucas Roberto Pessatto^{2,3}, Alisson Meza de Souza⁴, Sarah Alves Auharek⁵, Lizia Colares Vilela⁵, Denis Pires de Lima⁴, Adilson Beatriz⁴, Rodrigo Juliano de Oliveira^{2,3,6}, Marco Antonio Utrera Martines^{1,4}.

¹Programa de Pós-graduação em Biotecnologia e Biodiversidade, Rede Pró-Centro-Oeste, Instituto de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

²Centro de Estudos em Células Tronco, Terapia Celular e Genética Toxicológica, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

³Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Biologia Geral, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brasil.

⁴Programa de Pós-graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

⁵Faculdade de Medicina, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Teófilo Otoni, Minas Gerais, Brasil.

⁶Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Faculdade de Medicina Dr. Hélio Mandetta, Campo Grande, Mato Grosso do Sul (MS), Brasil.

O melanoma metastático é uma das malignidades mais agressivas dentre os diferentes cânceres que acometem os seres humanos, possuindo elevada capacidade de proliferação e geração de metástases. Esse fato determina pesquisas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento desta patologia. Estudos anteriores realizados por nosso grupo de pesquisa apontam que os análogos de citosporonas, são capazes de prevenir/reparar danos no DNA. A presente pesquisa avaliou a atividade do composto AMS35AA frente a células de melanoma metastático murinas (B16F10) em modelo experimental *in vitro* e em modelo de ensaio pré-clínico de melanoma metastático *in vivo*, utilizando camundongos da linhagem C57BL/6 (n=20). Referente aos ensaios *in vitro*, os resultados apresentados pelo ensaio do MTT indicaram correlação dose-resposta nos três tempos experimentais realizados (24, 48 e 72h), com destaque para as doses de 100, 150 e 250 µg/mL, que apresentaram eficaz citotoxicidade (p<0,05). O ensaio do cometa *in vitro* demonstrou genotoxicidade do composto (p<0,05). Estes dados foram corroborados pela análise das células por citometria de fluxo após o tratamento com AMS35AA, a qual indicou morte celular por apoptose (p<0,05). A avaliação de integridade de membrana, demonstrou que o tratamento não causa lesões. O AMS5AA causou parada de ciclo celular em S. Referente aos ensaios *in vivo*, observou-se que o AMS35AA não apresenta atividade genotóxica independentemente da dose e do tempo de avaliação, tanto nos ensaios de micronúcleo em sangue periférico, quanto no ensaio do cometa. Dados referentes ao volume tumoral *ex vivo* apontaram a redução do volume tumoral nos animais tratados com o AMS35AA em até 15,84x. A análise da expressão gênica (ACTB, ATM, ATR, p53, p21, GADD45, BAX, Casp-3 e BCL-2) indicaram que morte celular por

apoptose é mediada por via mitocondrial. Estes dados sugerem que esse composto tem forte apelo para ensaio clínicos com melanoma metastático.

Palavras-chave: Citosporona; Câncer; Melanoma.

Apoio Financeiro: FUNDECT, CNPq e CAPES