



## HÍBRIDO DE PIPERINA E ÁCIDO CLOROGÊNICO INIBE A PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS DE MELANOMA SK-MEL-147 PELA MODULAÇÃO DE CINASES MITÓTICAS

GIROTTO, Carolina Pressete<sup>1\*</sup>, NACIF, Julia Loiose Moreira<sup>1\*</sup>, VIEGAS, Flávia Pereira Dias<sup>2</sup>, CAMPOS, Thâmara Gaspar<sup>2</sup>, CAIXETA, Ester Siqueira<sup>1</sup>, HANEMANN, João Adolfo Costa<sup>3</sup>, FERREIRA-SILVA, Guilherme Álvaro<sup>1</sup>, ZAVAN, Bruno<sup>1</sup>, AISSA, Alexandre Ferro<sup>1</sup>, MIYAZAWA, Marta<sup>3</sup>, VIEGAS Jr, Claudio<sup>2</sup>, IONTA, Marisa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Ciências Biomédicas, UNIFAL-MG, <sup>2</sup>Instituto de Química, UNIFAL-MG, <sup>3</sup>Faculdade de Odontologia, UNIFAL-MG, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

\* Autor correspondente: [carolinagp\\_94@msn.com](mailto:carolinagp_94@msn.com); [julia.nacif@sou.unifal-mg.edu.br](mailto:julia.nacif@sou.unifal-mg.edu.br)

O melanoma é considerado o tipo mais agressivo de câncer de pele devido ao seu alto potencial metastático. Apesar da introdução de novas abordagens terapêuticas (imunoterapia e terapia alvo-dirigida), a taxa de mortalidade não tem sido reduzida. Nesse contexto, é importante buscar por novos candidatos à fármacos que possam para melhorar as propostas terapêuticas para o melanoma. No presente estudo, o potencial antitumoral de substâncias sintéticas, contendo os grupos farmacofóricos da piperina e do ácido clorogênico, foi avaliado usando linhagens celulares derivadas de melanoma como modelo de estudo. Diferentes abordagens metodológicas foram empregadas para avaliar o comportamento proliferativo de células SK-MEL-147,

as quais incluem ensaios de viabilidade (sulforrodamina B) e de capacidade clonogênica, análise de progressão do ciclo celular e determinação das populações nas fases S (incorporação de BrdU) e M do ciclo celular (índice mitótico). O potencial pró-apoptótico foi avaliado pelo ensaio de anexina V, e o passo que o perfil de expressão de reguladores do ciclo celular e de apoptose foi determinado por qPCR e/ou *immunoblot*. Os resultados mostraram que dentre as 9 substâncias testadas (PQM-277-288), a PQM-277 foi a mais ativa reduzindo significativamente a viabilidade nas três linhagens celulares avaliadas (SK-MEL-147, WM-1366 e CHL-1), contudo a SK-MEL-147 foi a linhagem mais responsiva. A investigação dos mecanismos associados à atividade de PQM-277 na linhagem SK-MEL-147 mostraram que essa substância inibe a proliferação devido a sua capacidade de reduzir os níveis de expressão de importantes reguladores da transição G2/M. Houve redução de *CCNB1* (cyclin B1), *CDK1*, *AURKA* (Aurora A), *AURKB* (Aurora B), *PLK1*, *FOXM1* e concomitante aumento de *CDKN1A* (p21) nos grupos tratados em comparação com os grupos controle. Além disso, PQM-277 induziu apoptose em células SK-MEL-147, pelo menos em parte, por modular a expressão de BAX e BCL-2. Os dados apresentados neste estudo mostram que PQM-277 representa um protótipo promissor e deve ser considerado para futuras investigações objetivando validar sua aplicabilidade clínica no tratamento do melanoma.

**Palavras-chave:** melanoma; piperina, ácido clorogênico; atividade antiproliferativa