

XANTENONAS SERIAM NOVOS BIOATIVOS CONTRA O CÂNCER DE PÂNCREAS?

Marina Pereira Dias^{*1}, Carmen Veríssima Ferreira-Halder¹, Bruna Silva Terra², Ângelo de Fátima², Karin Juliane Pelizzaro-Rocha¹

* Estudante de IC do Instituto de Biologia da Unicamp; *mp.dias48@gmail.com

¹ Laboratório de Bioensaios *in vitro* e Transdução de Sinais, Departamento de Bioquímica, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, SP, Brasil,

² Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB), Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, MG, Brasil.

Palavras Chave: *Câncer de Pâncreas; Xantenonas; Agressividade.*

Introdução

A elevada taxa de mortalidade dos pacientes com câncer de pâncreas se deve, principalmente, ao diagnóstico tardio, a agressividade relacionada com níveis elevados de mediadores de sobrevivência e a falta de terapia eficaz. Xantenonas são compostos heterocíclicos poucos explorados quanto ao seu potencial biológico, em especial, quanto às suas propriedades antiproliferativas.

Os objetivos deste estudo foram identificar, dentre 23 xantenonas, a mais potente contra células de câncer de pâncreas humano (Panc-1) e definir o mecanismo molecular de ação.

Resultados e Discussão

Dentre as xantenonas avaliadas, 3 foram capazes de diminuir a viabilidade das células Panc-1 em 50% na concentração de 20 μ M após 48 h de tratamento (ensaio de redução do MTT). Quando comparadas com o quimioterápico gencitabina (fármaco de escolha para o tratamento do câncer de pâncreas) estas xantenonas foram mais potentes. Subsequentemente, para o estudo de mecanismo de ação selecionamos a xantenona B2H3, que causou uma redução nos níveis de Ciclina D1, CDK6 e inibição da proteína retinoblastoma culminando com a parada do ciclo celular na fase G0/G1. Além disso, observamos diminuição nos níveis de c-Myc, AXL e HIF-1 α , importantes mediadores da agressividade do câncer de pâncreas.

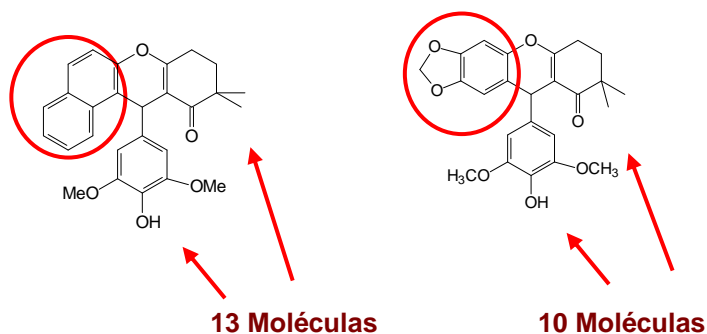


Figura 1. Estrutura química das xantenonas precursoras. Vinte e três moléculas foram sintetizadas a partir das alterações nas posições indicadas.

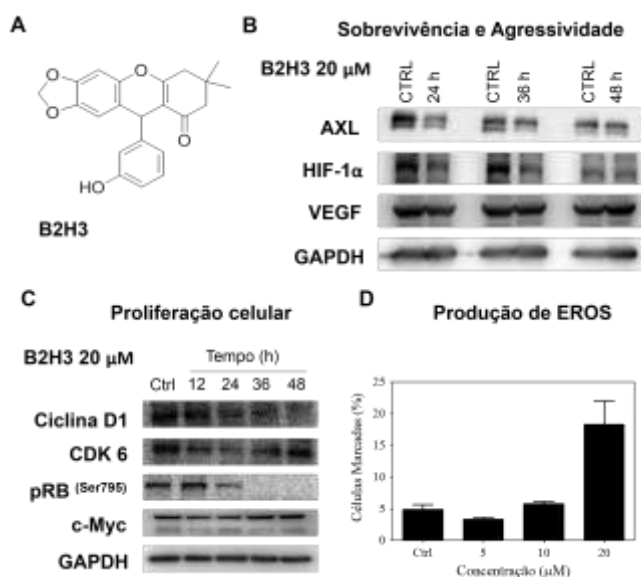


Figura 2. Xantenona B2H3 modula marcadores de agressividade do câncer de pâncreas. (A) Estrutura química da Xantenona B2H3; (B-C) Expressão e fosforilação de proteínas das células de câncer de pâncreas (Panc-1) tratadas com o composto B2H3, determinadas por Western blotting. A proteína GAPDH foi utilizada como controle interno; (D) Avaliação da produção de EROs, por citometria de fluxo, nas células Panc-1 após tratamento com B2H3 por 1 hora.

Conclusões

Nossos dados apontam que as xantenonas apresentam potencial para reduzir a agressividade do câncer de pâncreas e portanto, podem servir como plataformas para o desenho racional de novos agentes terapêuticos.



Agradecimentos

Projeto FAPESP nº 2012/24385-6
Acecil. Centro de Esterilização LTDA