

UNIVERSIDADE TIRADENTES

ALAN DIEGO BARRETO

STELLA SANTOS SILVA NASCIMENTO

**ÁCIDO CINÂMICO: POTENCIAL USO NO TRATAMENTO DO MELANOMA
METASTÁTICO**

ARACAJU-SE

2020

ALAN DIEGO BARRETO
STELLA SANTOS SILVA NASCIMENTO

**ÁCIDO CINÂMICO: POTENCIAL USO NO TRATAMENTO DO MELANOMA
METASTÁTICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Tiradentes - UNIT, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcelo da Silva Nery

ARACAJU - SE

2020

ÁCIDO CINÂMICO: POTENCIAL USO NO TRATAMENTO DO MELANOMA METASTÁTICO

Alan Diego Barreto ¹

Stella Santos Silva Nascimento ²

Marcelo da Silva Nery ³

RESUMO

Dentre as neoplasias que acometem a pele, o melanoma metastático é a mais agressiva. A incidência dessa lesão maligna vem aumentando em todo o mundo, tendo em vista que a ressecção cirúrgica somente é aplicada em estágios iniciais e a adoção de quimioterapia é limitada, pois, demonstram pouca efetividade devido à multirresistência do melanoma. Dessa forma, o presente artigo tem por objetivo discutir acerca do melanoma metastático sob nova ótica, trazendo a tona tratamentos alternativos, como o ácido cinâmico e seus análogos. Para esse artigo, foram realizadas buscas nas bases de dados LILACS, PUBMED e *ScienceDirect*, publicados no período de 2011 a 2020, os quais, a partir dos critérios de exclusão e inclusão, foram selecionados 05(cinco) artigos. O presente estudo reuniu evidências quanto à atividade antitumoral do ácido cinâmico e seus análogos, estabelecendo uma relação direta da atividade antioxidante e ações antiproliferativas em linhagens tumorais de células C6 de glioma e ativação do gene TP53, onde ambas foram tratadas com ácido cafeico, e constatou-se o aumento na indução apoptótica nas células tumorais. Conclui-se que o ácido cinâmico e seus análogos possuem efetivo potencial no tratamento do melanoma metastático devido a atividade antitumoral, resultado evidenciado no presente estudo.

Palavras-chave: Melanoma metastático. Ácido cinâmico. Tratamentos alternativos.

ABSTRACT

Within the neoplasms that affect the skin, metastatic melanoma is the most aggressive form. The occurrence of this malignant lesion has been increasing throughout the world, bearing in mind that surgical resection is only applied in the early stages and the adoption of chemotherapy is restricted since it demonstrates little effectiveness as a result of the multidrug resistance of melanoma. Thus, this article aims to discuss metastatic melanoma from a new perspective, highlighting alternative treatments such as cinnamic acid and its analogues. For this paper, researches were made in the LILACS, PUBMED and ScienceDirect databases, from articles published from 2011 to 2020, from which, based on the exclusion and inclusion criteria, 05(five) were selected. The current study collected evidence on the antitumoral activity of cinnamic acid and its analogues, establishing a direct relationship of antioxidant activity and antiproliferative actions in tumor lines of C6 cells of glioma and activation of the TP53 gene, where both were treated with caffeic acid, and an increase in apoptotic induction in tumor cells was observed. In conclusion, cinnamic acid and its analogues show effective potential in the treatment of metastatic melanoma due to antitumoral activity, a result evidenced in the present study.

Keywords: Metastatic melanoma. Cinnamic acid. Alternative treatments.

SUMARIO

1.INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA	2
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	4
3.1 MELANOMA	6
3.1.1 MELANOMA METASTÁTICO	7
3.1.2 TRATAMENTO	8
3.1.3 MUTAÇÃO GENÉTICA	9
3.2 ÁCIDO CINÂMICO	10
3.3 CONTROLE DO CICLO CELULAR E ONCOGÊNESE	11
3.4 INDUÇÃO A MORTE CELULAR	12
3. 5 CITOESQUELETO COMO ALVO TERAPÊUTICO	13
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	14
5. REFERÊNCIAS	14

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pele é o tipo mais comum da doença entre a população. Cerca de 30% dos casos registrados em todo o mundo ocorrem nesse órgão, sendo 5% destes são da forma mais agressiva. (MILLER, R. et al, 2020). Estes, estão associados a uma grande variedade de mutações somáticas, frequentemente envolvendo as unidades funcionais de hereditariedade, os genes atingidos são o BRF (Subunidade do fator de iniciação da transcrição da RNA polimerase), cuja incidência é de 35-45% e NRAS (Proto-oncogene NRAS, GTPase) de 15-25% dos pacientes acometidos (SIROY et al., 2015).

O melanoma é comumente encontrado no tecido dérmico e em casos raros, pode ocorrer na cavidade oral e nos olhos (HODIS et al., 2012). Trata-se de um tumor de origem neuroectodérmica, formando-se a partir dos melanócitos que por sua vez, migram da crista neural para toda a epiderme durante a embriogênese. Em consequência desse fato, o tumor apresenta grande capacidade de metastatização, mesmo em fases iniciais, já que a característica de invadir e disseminar poderiam ser consideradas uma prerrogativa inata deste padrão celular (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).

Clinicamente este tipo de neoplasia apresenta, na maioria das vezes, duas fases distintas: a fase inicial ou de crescimento radial, na qual a lesão ainda é plana, pequena e possui comportamento mais benigno, e a fase de crescimento vertical, com pior prognóstico, apresentando células malignas profundamente localizadas na derme reticular ou mesmo invadindo o tecido subcutâneo (WAINSTEIN; BELFORT, 2004). Apesar desse tipo de câncer ter uma taxa de mortalidade alta, um grande percentual de pacientes com melanomas metastáticos, continuam sendo diagnosticados apenas em estágios avançados da doença (THULER et al., 2019).

O melanoma metastático, apesar de notado em menor percentual é a forma mais letal da doença, devido à agressividade do mesmo. (HAYWARD, NK et al, 2017). A incidência desta neoplasia está aumentando em taxas muito mais aceleradas do que muitas outras malignidades. Evidenciando que o tratamento para a doença metastática, deve ser instituído o mais precocemente possível, assim, aumentando a sobrevida do paciente (BRETAS; WAINSTEIN; DRUMMOND-LAGE, 2013).

Os pacientes com melanoma metastático não têm se beneficiado com a quimioterapia, que é o tratamento convencional, mas, que se mostra ineficaz no aumento da sobrevida global. De acordo com o Journal of the National Comprehensive Cancer Network (HOUGHTON et al., 2006).

Tendo isto em vista, estão sendo desenvolvidos tratamentos alternativos para pacientes com melanoma, como inibidores das proteínas BRAF e MEK. Cerca de 50% dos casos de câncer de pele melanoma apresentam mutações no gene BRAF (PLATZ, 2008). Essa condição faz com que o gene promova uma alteração na proteína BRAF, fazendo com que as células do melanoma cresçam e se dividam rapidamente (WONG, 2005). Alguns medicamentos têm como alvo essas proteínas e as relacionadas, como as proteínas MEK (PLATZ, 2008). No entanto, a maioria dos pacientes que respondem à esta terapia poderá desenvolver, posteriormente, resistência adquirida em função de mutação genética, com uma sobrevida livre de progressão (PFS) de 6–10 meses e de 11–15 meses, respectivamente (VALPIONE et al., 2018).

Assim como estes tratamentos, o estudo de substâncias bioativas naturais está em grande ascensão. Dentre as mais estudadas estão os compostos fenólicos, metabólitos secundários de plantas, capazes de inibir danos no DNA e proteger células da pele contra efeitos causados pela radiação UV (SAIJA et al. 2000). Dentre os compostos de origem natural estão os ácidos fenólicos, como o ácido cinâmico, o ácido ferúlico e o ácido caféico. Estes compostos exercem efeito antiproliferativo devido a inibição da isoprenilação da proteína, responsável por inibir a transdução do sinal mitogênico, apesar dos mecanismos que resultam na inibição do crescimento tumoral ainda serem pouco conhecidos (LIU et al., 1995).

O ácido cinâmico e seus derivados, apresentam um potencial de alta seletividade, isto significa, poder citotóxico acentuado contra linhagens tumorais e a mais baixa toxicidade possível contra células sadias do organismo (NIERO., 2010)

O presente trabalho teve como objetivo analisar as principais e mais recentes evidências publicadas na literatura quanto ao potencial uso de ácido cinâmico ou seus análogos no tratamento de melanoma metastático.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, onde reunimos os conhecimentos encontrado através de referências teóricas publicadas.

Dessa forma, foi-se necessário seguir algumas etapas:

- Identificação do tema e formulação da pergunta norteadora;
- Seleção de descritores que seriam utilizados nas chaves de busca;
- Elaboração da chave de busca e os respectivos operadores booleanos;
- Busca na literatura e seleção dos dados a serem utilizados;
- Estabelecer critérios para inclusão e exclusão;

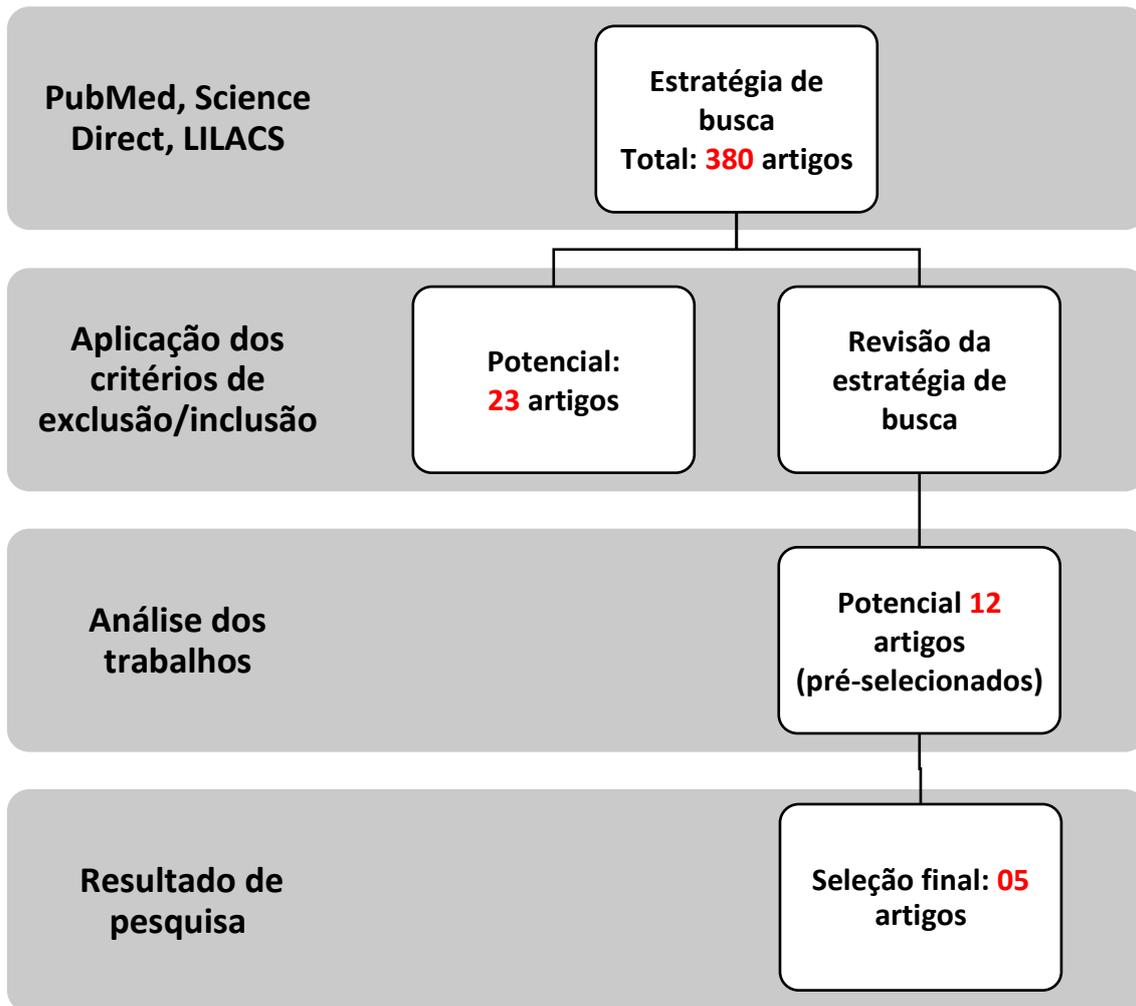
- Leitura completa e análise dos resultados dispostos nos artigos selecionados, identificando similaridade e eventuais conflitos.

Para a realização da revisão de literatura, ficou estabelecida como pergunta norteadora: “O ácido cinâmico ou seus análogos apresentam potencial no tratamento de Melanoma Metastático?”

Foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados e indexados no banco de dados eletrônicos, Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a US National Library of Medicine (PubMed) e Science Direct para a realização da busca dos artigos, utilizou-se da estratégia Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes (desfecho), reconhecida pela abreviatura PICO (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007), no qual foram empregados descritores a partir do interesse de abordagem do trabalho. Logo, para a identificação foi utilizada a seguinte chave de busca: ((melanoma)) AND ((cinnamic) OR (coumaric) OR (ferulic) OR (caffeic)) AND ((METASTASIS) OR (metastatic)) na qual 380 artigos foram obtidos. Para estabelecer a amostra, foram usados como critérios de inclusão e exclusão, restringindo-se a 23 artigos científicos indexados no banco de dados selecionado.

Os critérios de inclusão aplicados para a seleção dos artigos foram: artigos científicos completos, disponíveis em inglês ou português, publicados no período de 2011-2020 e que tratassem sobre a temática. Dessa forma, após identificar os artigos que apresentam as informações de interesse, analisou-se os objetivos e as conclusões desses para excluir os que não se adequavam ao perfil de interesse bem como os que apresentavam duplicidade. Em seguida realizou-se etapa de análise e interpretação dos dados, através de um processo de leitura, afim de identificar a contribuição de cada estudo para corroborar com o objetivo desejado. A amostra final resultou em um quantitativo de 05 artigos (figura 1). Adicionalmente, adotamos como estratégia, a seleção de outras fontes bibliográficas de referência como teses de doutorado e dissertação de mestrado, incluídas nos bancos dados, sites oficiais bem como artigos científicos complementares relacionados à temática desenvolvida no Trabalho de Conclusão de Curso.

4Figura 1: Fluxograma representando a seleção dos artigos incluídos na revisão



Fonte: Autores da pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A estratégia de busca desta revisão possibilitou a obtenção de 380 artigos, mas apenas 48 respondiam à questão norteadora do presente estudo. Destes, 23 se encaixavam nos critérios de inclusão desta revisão integrativa. As publicações repetidas em mais de uma base de dados foram analisadas em uma única vez, restando, assim, 12 artigos, após as análises foram realizadas as leituras dos resumos e selecionados na íntegra 5 artigos sem repetições (TABELA 1).

Tabela 1: Síntese dos resultados com base nos artigos incluídos da revisão integrativa

Título	Autor	Periódico/ Ano de publicação	Método aplicado
Influência de compostos ativados por plasma na melanogênese e atividade da tirosinase	ALI, A. et al.	Scientific Reports/2016	Estudo dos compostos na melanogênese e inibição da enzima tirosinase
Éster fenílico do ácido cafeico assistido por eletroporação reversível - estudo in vitro em células de melanoma humano	CHOROMANSKA, A.; SACZKO, J.; KLULBACKA, J.	Pharmaceutics/2020	Estudo do efeito do ácido cinâmico no melanoma metastático.
Efeito do ácido cinâmico e seus derivados na estrutura das proteínas do glúten - Um estudo em massa modelo com aplicação de espectroscopia FT-Raman	KREKORA, M.etal	Food Hydrocolloids/2020	Estudo da ação do ácido na inibição das proteínas
Propriedades antioxidantes de vários derivados do ácido cafeico: Um estudo teórico.	URBANIAK, A. et al	Comptes Rendus Chimie/2017	Estudo direcionado ao ácido cinâmico e seus análogos, como agente antiproliferativo das células mutadas
O éster fenílico do ácido cafeico suprime o crescimento do tumor melanoma ao inibir a via PI3K / AKT / XIAP	PRAMANIK, K. C. et al	Carcinogenesis/2013	Efeito do ácido cafeico na inibição das proteínas específicas

Fonte: Autores da pesquisa.

3.1 MELANOMA

O câncer de pele está em crescimento em todo o mundo. Dentre os casos constatados da doença, existem formas de manifestação diferentes, como: O carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide e os melanomas, sendo esta, a forma mais agressiva da doença (INCA, 2020).

O melanoma, bem como a maioria dos cânceres é caracterizado pelo crescimento descontrolado de células geneticamente mutadas. Essa neoplasia tem início na epiderme, onde encontram-se os melanócitos. Em condições normais, a homeostase determina se os melanócitos devem permanecer quiescentes, proliferar ou ativar processo de morte (NIERO, 2010). Um dos fatores principais para o surgimento desse câncer é a exposição excessiva à radiação ultravioleta (UVR), quando ocorre essa exposição, os melanócitos ativam a produção de melanina.

A melanina, que é o principal determinante da pele, cabelo e cor dos olhos. Além de definir um importante traço fenotípico humano, tem papel crítico na fotoproteção devido à sua capacidade de absorver a UVR. Sua produção se dá através da melanogênese, que é um processo complexo com diferentes etapas. Quando este processo é perturbado, pode determinar diferentes tipos de defeitos de pigmentação, que são classificados como hipo ou hiperpigmentação e que podem ocorrer com ou sem alteração do número de melanócitos (VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013). Assim, a melanina pode tanto diminuir os principais danos causados no DNA pela UVR, como gerar espécies reativas de oxigênio capazes de danificar o DNA (NIERO, 2010).

Devido a esses fatores, dentre as neoplasias, o câncer de pele é uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo e o número de casos está aumentando constantemente, estima-se 21 milhões até 2030 (Plant-derived anticâncer agentes, 2017). No Brasil, o câncer de pele corresponde a 30% dos tumores malignos registrados, e apesar dos melanomas representarem apenas 3% das neoplasias malignas da pele, eles são considerados a condição mais grave, pois, possuem maiores chances de evoluírem com metástase (INCA, 2020).

Em 2017, segundo levantamento feito pelo Instituto Nacional do Câncer, 1.791 pessoas perderam a vida em decorrência de melanomas, sendo 1.038 homens e 753 mulheres. Nesse ponto, estimativas indicam que em 2020 no Brasil, surjam 8.450 novos casos, sendo 4.200 entre homens e 4250 entre mulheres (INCA, 2020).

3.1.1 MELANOMA METASTÁTICO

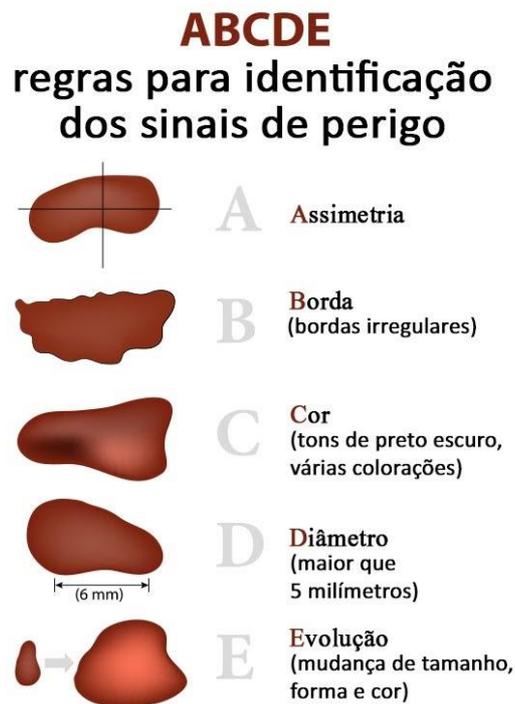
O Melanoma metastático é o câncer de pele menos comum, porém, possui uma alta taxa de mortalidade, em decorrência de sua agressividade e ao seu alto potencial de proliferação nas células, podendo se espalhar para outras partes do corpo (ARSLANBAEVA; SANTORO, 2020). Nessa perspectiva, a taxa de sobrevida a longo prazo para os pacientes diagnosticados com melanoma metastático é de apenas 5% (LIU et al., 2019). Possuem assim, um tempo médio de sobrevida de menos de 1 ano.

A alta taxa de mortalidade está ligada também a um diagnóstico tardio da doença, sendo identificado em sua maioria, quando o melanoma já se encontra em fase de metástase. O tumor apresenta, na maioria das vezes, duas fases distintas: a fase inicial ou de crescimento radial, no qual a lesão ainda é plana, pequena e possui comportamento mais benigno, e a fase de crescimento vertical, com pior prognóstico, apresentando células malignas profundamente localizadas na derme reticular ou mesmo invadindo o subcutâneo (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).

Nos últimos anos, houve uma grande melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma metastático, principalmente nos casos com detecção precoce. Alguns sinais podem se apresentar na pele normal ou em manchas pré-existentes. Em pele normal surgirá uma pinta em maior parte escura com bordas irregulares. Em manchas pré-existentes ocorre o aumento do tamanho, alteração na coloração e na forma da lesão (INCA, 2020). Para diagnosticar essa neoplasia no início e aumentar sua chance de cura, alguns dermatologistas se utilizam do método (A, B, C, D, E), que consistem em identificar a (Assimetria, Bordas, Cor, Diâmetro e Evolução).

Assim, identificando precocemente é possível direcionar qual tratamento deverá ser utilizado. Em seu estágio inicial a cirurgia é o principal tratamento utilizado, visto que o tumor ainda se encontra acessível, ou seja, com possibilidade de retirada total da lesão e margens de segurança. Porém, quando encontra-se em estágio avançado, em metastização, é improvável a cura através de cirurgia, devido à baixa acessibilidade e a difícil detecção de pequenas lesões metastáticas por ferramentas de imagem comumente usadas (KOZAR et al., 2019).

Figura 2: Método ABCDE



Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia
<<http://www2.sbd.org.br/doenca/cancer-da-pele/>>

3.1.2 TRATAMENTO

A quimioterapia mantém um importante papel no tratamento de pacientes com melanoma metastático, incluindo aqueles sem uma mutação direcionável, (HERSH et al., 2015). Esta, visa interromper o crescimento e proliferação das células alteradas através de medicamentos, entre eles, a Dacarbazina, que se tornou a referência no protocolo para o tratamento do melanoma metastático. No entanto, ao ser testada em um estudo randomizado de fase III, visando avaliar a melhora da sobrevida geral, se mostrou ineficiente, além de apresentar vários efeitos colaterais, como: náuseas, vômitos e supressão da medula óssea na forma de leucopenia e anemia (LUKE; SCHWARTZ, 2013).

Visando aumentar a eficiência no tratamento, a combinação de quimioterápicos está sendo amplamente utilizada para o tratamento de melanomas, em virtude dos modestos resultados de agentes quimioterápicos únicos. Entre essas combinações está a Dacarbazina (DTIC), temozolomida, nab-paclitaxel, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, vimblastina (ALI, A. et al., 2016). Esses fármacos podem ser administrados sozinhos ou combinados entre si e/ou

com outras drogas. Porém, em muitos casos, ainda não existem resultados comprobatórios de que há uma melhora na taxa de resposta (TR) ou na sobrevida livre de progressão (SLP).

Avanços no tratamento do melanoma metastático, através de inibidores de proteínas, vem sendo amplamente estudado e considerado como tratamento de primeira linha para esta neoplasia, associado a um benefício de sobrevida global. Porém alguns pacientes não são elegíveis a esse tratamento, fazendo assim, a quimioterapia sua principal opção (LUKE; SCHWARTZ, 2013).

3.1.3 MUTAÇÃO GENÉTICA

O melanoma é uma neoplasia originada de melanócitos da pele, com alta propensão a metastizar. As mutações ativadoras dos oncogenes BRAF e NRAS levam à sinalização constitutiva da via da proteína quinase ativada pelo mitógeno (MAPK) e assim, aumentam o crescimento do tumor e promovem a progressão da doença (PLATZ et al., 2008). Alterações genéticas em ambos os genes podem ser detectadas em aproximadamente 40 e 20% dos casos, respectivamente (DAVIES H, et al., 2002).

Em publicações subsequentes, diversos autores constataram que, as mutações ativadoras dos oncogenes de BRAF são responsáveis por 33 - 47% do melanoma primário e 41 - 55% dos melanomas metastáticos (JAKOB et al., 2012 ; LITO et al., 2012 ; SIROY et al., 2015).

No melanoma, a mutação mais comum de BRAF é uma substituição de valina (V) para ácido glutâmico (E) no códon 600 do exon 15 (V600E). Esta alteração em particular foi previamente associada com: diagnóstico precoce, pouco dano UVR crônico, localização troncular do tumor primário e uma alta contagem de nevo (pintas ou sinais) corporal total (PRACHT M, et al., 2015). Vale ressaltar que, a sobrevida média na doença em estágio IV foi menor em pacientes com melanoma mutante BRAF e não tratados com um inibidor de BRAF do que na situação de tipo mais grave (EKEDAHL H, et al., 2013).

Tratando-se do gene NRAS é mais frequentemente mutado em pontos de acesso no exon 2 (códon 12 e 13) e no exon 3 (códon 61) (JAKOB et al., 2012). Mutações de NRAS foram previamente associadas com subtipo nodular do tumor primário e localização em pele danificada pelo sol (LEE JH et al., 2011).

Os melanomas possuem uma variedade de alterações gênicas e proteicas que são suscetíveis a terapias direcionadas à via da proteína quinase ativada através do mitógeno (MAPK). Cerca de 65% dos melanomas contêm mutações nas via RAS – RAF – MEK – ERK. Além disso, aproximadamente 40% abrigam a mutação ativadora BRAF V600 (CURTIN JA,

et al., 2005; MILLINGTON GW, et al., 2013). A inibição farmacológica da via MAPK provou ser um grande avanço no tratamento do melanoma metastático (GRECO et al., 2019).

Tratamentos utilizando os inibidores de BRAF, dabrafenibe e vemurafenibe, como monoterapia demonstraram melhora significativa na sobrevida geral, sobrevida livre de progressão e taxas de resposta objetiva em comparação com a quimioterapia tradicional (CHAPMAN et al., 2011; MAI et al., 2015). No entanto, o desenvolvimento inicial de resistência devido a vários mecanismos, incluindo amplificação de BRAF ou mutações de ativação a jusante na via MAPK, é uma questão de preocupante (PRAMANIK, K. C. et al, 2013).

Além do benefício de sobrevivência, outra área de foco atual é o perfil de toxicidade. As decisões de tratamento não são apenas orientadas por dados de sobrevivência, mas também dependem da toxicidade dos medicamentos, que podem prejudicar a qualidade de vida (GRECO et al., 2019).

3.2 ÁCIDO CINÂMICO

O estudo de produtos naturais vem ganhando amplitude devido aos seus compostos fitoquímicos, que cada vez mais, desempenham um importante papel no tratamento de diversas doenças humanas (NIERO; MACHADO-SANTELLI, 2013).

As plantas de maneira geral, produzem em grande quantidade diversos metabólitos secundários, onde podemos destacar os compostos fenólicos, que são sintetizados em resposta ao estresse, como proteção contra herbívoros e patógenos, bem como, agindo como pesticida devido sua ação alelopática. Esses compostos são sintetizados a partir de duas vias metabólicas, sendo a via chiquimato a principal. Esta via é uma rota metabólica utilizada por bactérias, fungos, algas, parasitas e plantas para a biossíntese de aminoácidos aromáticos (CHOROMANSKA, A.; SACZKO, J.; KULBACKA, J., 2020).

No processo metabólico, o ácido chiquímico é o responsável pela formação de aminoácidos aromáticos como fenilalanina. Neste processo, a partir da ação da enzima L-fenilalanina amônia liase (PAL) sobre este aminoácido ocorre a perda de amônia, formando o ácido cinâmico (ADOLPHO, 2012). Este, por sua vez, sofre modificações enzimáticas adicionais para produzir numerosos compostos fitoquímicos. Dentre eles estão: cumarinas, flavonóides, isoflavonóides, fenilpropanóides e ligninas (CHOROMANSKA, A.; SACZKO, J.; KULBACKA, J., 2020).

Conhecido também como ácido 3-fenil-2-propenóico, o ácido cinâmico é um composto fenólico natural que ocorre em alimentos vegetais (ADOLPHO, 2012). Este composto pertence

ao grupo das auxinas, hormônio vegetal responsável por regular o crescimento e a diferenciação celular (NIERO, 2010). Entre seus derivados fenólicos podemos encontrar o ácido-hidroxi-3-metoxicinâmico (ácido ferúlico) e o ácido 3,4-dihidroxicinâmico (ácido cafeico). O ácido cinâmico e seus compostos associados podem ser encontrados no café, maçã, frutas cítricas, óleos vegetais, própolis e vinho (NIERO; MACHADO-SANTELLI, 2013).

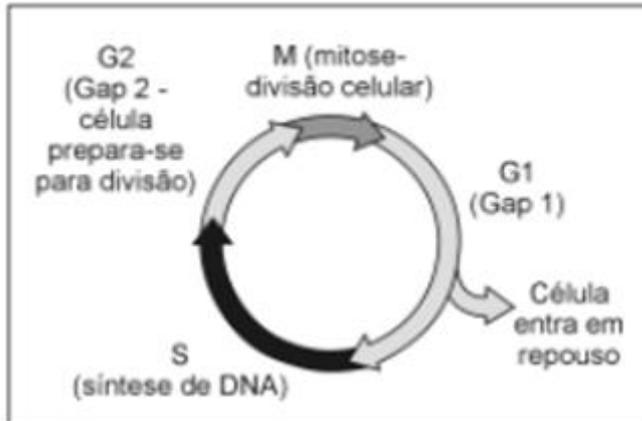
A extração desses produtos possibilita que sejam estudados e desenvolvidas novas formas de utilização do ácido cinâmico e seus derivados, servindo como precursor na síntese de ésteres correspondentes para aplicação em perfumaria e cosmética. Na indústria cosmética, os ésteres do ácido cinâmico de cadeia longa, como o metoxicinamato de octila é utilizado como agente na proteção da pele, além de promover a lubrificação, evitando ressecamento causado pela ação do vento (ADOLPHO, 2012).

Estudos visando encontrar novos compostos com atividades antimicrobianas e antiinflamatórias, resultaram na descoberta de propriedades antitumorais e quimiopreventivas do ácido cinâmico e seus derivados (OLIVAL, 2013). Alguns análogos de ácido cinâmico agem como inibidores específicos de proteínas tirosinoquinase, resultando em inibição do crescimento celular (SHIRAIISHI et al., 1989).

3.3 CONTROLE DO CICLO CELULAR E ONCOGÊNESE

O ciclo celular é composto de 4 fases (figura 3), a qual inicia-se em G1 (gap 1 = interfase). Nesta fase a célula aumenta de tamanho e prepara-se para copiar seu DNA. A cópia (replicação) ocorre na fase seguinte, chamada de S (síntese) e permite que a célula duplique precisamente seus cromossomos. Depois de replicados os cromossomos, inicia-se a fase G2 (gap 2), durante a qual a célula prepara-se para a fase M (mitose) – na qual a célula-mãe, aumentada, finalmente divide-se ao meio, para produzir duas células-filhas, com igual número de cromossomos. As células-filhas imediatamente entram em fase G1 e podem reiniciar o ciclo celular (RIVOIRE et al., 2014).

Foi identificada em várias formas tumorais a conexão entre oncogênese e proteínas ao ciclo celular, sendo que, dois pontos importantes na proliferação de células eucarióticas são: a segregação cromossômica e a síntese de DNA, agregado aos pontos de checagem existentes ao longo do ciclo celular (NIERO, 2010).

Figura 3: Fases do ciclo celular

Fonte: RIVOIRE et al., 2014.

O ponto de checagem em G1 está relacionado com a integridade do DNA e, assim, propiciando o reparo das lesões antes da replicação do DNA na fase S, ativando o gene TP53 que codifica a proteína p53 (COX; LANE, 1995). A frequência de mutações no gene TP53 em genoma de células tumorais sugere que essas células perderam a capacidade de regular o ciclo em razão da perda dessa proteína, antes de iniciar a tumorigênese. Nesse sentido, alguns estudos com o gene TP53, em especial do polimorfismo do códon 72 (P72R), demonstraram a associação desse alelo com o surgimento de alguns tipos de tumores, especialmente em melanomas (SARTORI et al., 2015). Outro ponto de checagem, acontece antes da segregação dos cromossomos da mitose, em G2 (COX; LANE, 1995).

Foi discutido por Marrot et al. (2008), a relação entre a ativação TP53 e alguns outros genes com a parada do ciclo celular em pontos específicos após exposição de melanócitos a UVR. Foram verificados os diferentes tempos de exposição UVR associados a ativação de diferente pontos de checagem.

Lee, et al. (2003) mostraram uma relação direta entre o gene supressor de tumor TP53 e o tratamento celular de glioma com éster fenílico do ácido cafeico. O tratamento com este derivado levou as células tumorais a desencadear processos apoptóticos via ativação de TP53 (NIERO, 2010).

3.4 INDUÇÃO A MORTE CELULAR

A morte celular programada, ou apoptose, é um processo de extrema importância para a manutenção do desenvolvimento dos seres vivos, sendo importante para eliminar células dispensáveis ou defeituosas. Durante a apoptose, a célula sofre alterações morfológicas, características desse tipo de morte celular (GRIVICICH; REGNER, 2007).

O processo intercelular responsável pelo apoptose parece ser semelhante em todas as células animais. Este processo depende de uma família de protease denominada caspase. Esta é sintetizada na célula como precursores inativos, ou procaspase. Uma vez ativadas, as caspases clivam e então ativam, outras procaspases, resultando em uma cascata de amplificação proteolítica (ALBERTS et al., 2009).

O processo de apoptose pode ser caracterizado já em sua fase inicial em algumas linhagens celulares. Na busca da produção de um anticorpo monoclonal para a citoqueratina 18, Leers, et al. (1999), verificaram que um dos anticorpos, chamado de M30, reconheceu células epiteliais cujos padrões morfológicos pareciam ser apoptóticos. Esta observação levou-os à identificação de um sítio de clivagem por caspases em citoqueratina 18 e a caracterização de um epitopo que é exposto apenas durante a apoptose (NIERO, 2010).

Lee, et al. (2003) em experimentos utilizando citometria de fluxo, mostraram que o tratamento com ácido cafeico foi capaz de aumentar em 24% a frequência de células apoptóticas na linhagem celular C6 de glioma após exposição de 36 horas ao composto na concentração de 50mM. No trabalho realizado por Urbaniak, A. et al (2017) foi estabelecida a relação entre a atividade antioxidante dos ácidos cafeico, cinâmico e outros compostos fenólicos, com ações antiproliferativas dessas moléculas em linhagens tumorais.

3.5 CITOESQUELETO COMO ALVO TERAPÊUTICO

A invasão de células cancerígenas ao tecido circundante é um processo comum na progressão tumoral e um passo inicial para metástase. Este fenômeno requer o início da migração celular, fenômeno que envolve a polimerização de actina (MENEZES, 2011). A migração é um processo que ocorre em condições fisiológicas, ocorrendo na morfogênese embriológica, no tráfego de células do sistema imune e na cicatrização, como também em processos patológicos, contribuindo para metástase tumoral (WOLF, 2003). Microtúbulos e filamentos de actina estão presentes em todos os tipos de células eucarióticas (ALBERTS et al., 2009) e possuem papel fundamental no crescimento e divisão celular, motilidade, sinalização e desenvolvimento e manutenção da forma celular (JORDAN; WILSON, 1998).

Algumas substâncias interferem no ciclo celular agindo sobre elementos do citoesqueleto como a actina e a tubalina. A exposição de uma célula em divisão a alguns desses agentes produz, por exemplo, o desaparecimento dos fusos mitóticos, bloqueando a divisão da célula (INOUE, 1981; SALMON et al., 1984). Devido a isto, alguns compostos quimioterápicos, têm o citoesqueleto com seu alvo específico.

Estudos com ácido cinâmico mostram que esse composto inibe o crescimento colonial do fungo filamentosos *Neurospora crassa* e é capaz de promover alterações no citoesqueleto, como diminuição da actina no ápice das hifas, e alterar a distribuição nuclear, a qual é dependente de proteína de transporte associadas ao microtúbulos (filamento de tubalina) (NIERO, 2010). Esses efeitos sobre o citoesqueleto atribuem ao ácido cinâmico ação citotóxica em fungos e abrem perspectiva para investigação em outros sistemas celulares (NEVES, 2000).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do presente trabalho, foi possível identificar que o ácido cinâmico, seus análogos e derivados apresentam potencialidade no tratamento do melanoma metastático, no que diz respeito à direta relação com o gene supressor de tumor TP53, os quais levaram as células tumorais a desencadear processos apoptóticos. A atividade antioxidante destes compostos parecem estar relacionadas com as ações antiproliferativas de moléculas em linhagem tumoral, aumentando em 24% a frequência de células apoptóticas na linhagem celular de gliomas e nos estudos com ácido cinâmico, observamos que ocorreu a inibição do crescimento celular em fungos filamentosos através da alteração do citoesqueleto celular, atribuindo ao ácido ação citotóxica.

Desta forma, colocando em evidência o potencial uso do ácido cinâmico e seus análogos no tratamento do melanoma metastático, sugerindo assim, um aprofundamento das pesquisas em estudos posteriores, visando mais uma forma de tratamento para esta neoplasia.

5. REFERÊNCIAS

- ADOLPHO, L. DE O. Derivados dos Ácidos Clorogênicos, Cafeico e Cinâmico: Obtenção, avaliação da atividade antimicrobiana e de inibição enzimática. p. 145, 2012.
- ALBERT, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**. 5^o ed. New York, USA, Garland Science, 2009.
- ALI, A. et al. Influence of plasma-activated compounds on melanogenesis and tyrosinase activity. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 21779, mar. 2016.
- ARSLANBAEVA, L. R.; SANTORO, M. M. Adaptive redox homeostasis in cutaneous melanoma. **Redox Biology**, v. 37, p. 101753, out. 2020.

BRETAS, G. DE O.; WAINSTEIN, A. J. A.; DRUMMOND-LAGE, A. P. Epidemiologia e análise de sobrevivência de pacientes com melanoma metastático de sítio primário conhecido e desconhecido. p. 6, 2013.

CHANDRA, S. et al., Cinnamic acid activates PPAR α to stimulate Lysosomal biogenesis and lower Amyloid plaque pathology in an Alzheimer's disease mouse model. Published in final edited form as: **Neurobiol Dis.** p: 379–395. 2019.

CHAPMAN, P. B. et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 26, p. 2507–2516, 30 jun. 2011.

CHOROMANSKA, A.; SACZKO, J.; KULBACKA, J. Caffeic Acid Phenethyl Ester Assisted by Reversible Electroporation - In Vitro Study on Human Melanoma. **Cells. Pharmaceutics**, v. 12, n. 5, p. 478, 24 maio 2020.

COX, L.S.; LANE, D.P. Tumor suppressors, kinases and clamps: how p53 regulates the cell cycle in response to DNA damage. **Bioessays**, v. 17, p. 501-508, 1995.

Davies, H. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. **Nature**. 417(6892):949-54. 27 Jun 2002.

Ekedahl H, Cirenajwis H, Harbst K, Carneiro A, Nielsen K, Olsson H, Lundgren L, Ingvar C, Jönsson G. The clinical significance of BRAF and NRAS mutations in a clinic-based metastatic melanoma cohort. **Br J Dermatol**. Vol. 169 (5), p. 1049-55. 2013.

GRECO, A. et al. Efficacy and Adverse Events in Metastatic Melanoma Patients Treated with Combination BRAF Plus MEK Inhibitors Versus BRAF Inhibitors: A Systematic Review. **Cancers**, v. 11, n. 12, p. 1950, 5 dez. 2019.

Hayward, NK et al. Paisagens do genoma completo dos principais subtipos de melanoma. **Natureza** n. 545, p.175-180. 2017.

HERSH, E. M. et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 11, p. 2267–2274, nov. 2015.

HODIS, E. et al. A Landscape of Driver Mutations in - Melanoma. **Cell**, v. 150, n. 2, p. 251–263, jul. 2012.

HOUGHTON A.N., COIT D.G., DAUD A., DILAWARI R.A., Dimaio D., GOLLOB J.A., HAAS N.B., WALKER M.J. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, 4 (7), p. 666-684. 2006.

INOUE, S. Cells division and the mitotic spindle. **J. Cells Bio.**, v. 91, p. 131 - 47, 1981.

JAKOB, J.A., Bassett, R.L., Ng, C.S., Curry, J.L., Joseph, R.W., Alvarado, G.C., Rohlfs, M.L., Richard, J., Gershenwald, J.E., Kim, K.B., Lazar, A.J., Hwu, P., Davies, M.A. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. **Cancer** 118 (16), p. 4014–4023. 2012.

JORDAN, M. A.; WILSON, L. The use of drugs to study the role of microtubules assembly dynamic in living cells. *Methods Enzymol.*, v. 298, p. 252-276, 1998.

Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. **Br J Dermatol.** 164(4): p. 776-84. 2011.

KOZAR, I. et al. Many ways to resistance: How melanoma cells evade targeted therapies. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1871, n. 2, p. 313–322, abr. 2019.

KREKORA, M. et al. Effect of cinnamic acid and its derivatives on structure of gluten proteins – A study on model dough with application of FT-Raman spectroscopy. **Food Hydrocolloids**, v. 107, p. 105935, out. 2020.

LEERS, M. P. G. et al. Immunocytochemical detection and mapping of a cytokeratin 18 neo-epitope exposed during early apoptosis. **J. Pathol.**, v.187, p.567-572, 1999.

Lito, P., Pratilas, C.A., Joseph, E.W., Tadi, M., Halilovic, E., Zubrowski, M., Huang, A., Wong, W.L., Callahan, M.K., Merghoub, T., Wolchok, J.D., de Stanchina, E., Chandarlapaty, S., Poulidakos, P.I., Fagin, J.A., Rosen, N., 2012. Relief of profound feedback inhibition of mitogenic signaling by RAF inhibitors attenuates their activity in BRAFV600E melanomas. **Cancer Cell**, 22 (5), 668–682.

- LEE, Y-J. et al. Involvement of tumor supressor protein p53 and p38 MAPK in caffeic acid phenethyl ester-induced apoptosis of C6 glioma cells. **Biochem. Pharmacol.**, v.66, p. 2281-2289, 2003.
- LIU, L et al. Cinnamic acid: a natural product with potential use in cancer intervention. **Int. J. Cancer.**, v. 62, n. 3, p. 345-350, 1995.
- LIU, T. et al. Ku80 promotes melanoma growth and regulates antitumor effect of melatonin by targeting HIF1- α dependent PDK-1 signaling pathway. **Redox Biology**, v. 25, p. 101197, jul. 2019.
- MAI, R. et al. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. **Oncotarget**, v. 6, n. 29, p. 28502–28512, 29 set. 2015.
- MARROT, L.; MEUNIER, J-R. Skin DNA photodamage and its biological consequences. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 58, p. S139-S148, 2008.
- MILLER, R. et al. Epidemiologia e desfechos de sobrevida no melanoma cutâneo em estágios II e III: uma revisão sistemática. **Manejo de melanoma** 7, 39-53, doi: 10.2217 / mmt-2019-0022 (2020).
- NEVES, F. M. Efeitos de Compostos Benzênicos sobre o crescimento apical e a morfologia de *Neurospora crassa*. 105 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2000.
- NIERO, E. L. O. Cinnamic acid effects on cultured human melanocytes and melanoma derived cells: evaluation of its antitumor potential and protection against cell damage caused by ultraviolet radiation. **Doctor thesis (Cell Biology) - Instituto de Ciências Biomédicas**, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
- NIERO, E. L. DE O.; MACHADO-SANTELLI, G. M. Cinnamic acid induces apoptotic cell death and cytoskeleton disruption in human melanoma cells. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 32, n. 1, p. 31, dez. 2013.

OLIVAL, A. C. D. Síntese de Compostos Relacionados com o Ácido Cinâmico. Testes Biológicos em Linhagens Cancerígenas. Dissertação de Mestrado. Universidade do Minho; p. 94, 2013.

PLATZ, A. et al. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. **Molecular Oncology**, v. 1, n. 4, p. 395–405, abr. 2008.

PRACHT, M, MOGHA A, LESPAGNOL A, FAUTREL A, MOUCHET N, LE GALL F, PAUMIER V, LEFEUVRE-PLESSE C, RIOUX-LECLERC N, MOSSER J, OGER E, ADAMSKI H, GALIBERT MD, LESIMPLE T. Prognostic and predictive values of oncogenic BRAF, NRAS, c-KIT and MITF in cutaneous and mucous melanoma. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 29(8): p. 1530-8. 2015.

PRAMANIK, K. C. et al. Caffeic acid phenethyl ester suppresses melanoma tumor growth by inhibiting PI3K/AKT/XIAP pathway. **Carcinogenesis**, v. 34, n. 9, p. 2061–2070, set. 2013.

RIVOIRE, et al. Bases Biomoleculares da Oncogênese Cervical. **Bases Biomoleculares da Oncogênese Cervical**, p. 7, 2014.

SAIJA, A et al. In vitro and in vivo evaluation of caffeic and ferulic acids as topical photoprotective agents. **Int. J. Pharm.**, v. 199, p. 39-47, 2000.

SALMON, E. D.; MICKEEL, M.; HAYS, T. Rapid rate of tubulin dissociation from microtubules em the mitotic spindle in vivo measured by blocking polymerization with colchicines. **J. Cell Biol.**, v.99, p.1066-1075, 1984.

SARTORI, B. et al. M. A. AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO NO CODON 72 (P72R) DO GENE TP53 EM PACIENTES COM MELANOMA DA REGIÃO DO OESTE CATARINENSE. p. 1, 2014.

SHIRAIISHI, T et al. Specific inhibitors of tyrosine-specific protein kinases: properties of 4-hydroxycinnamide derivates *in vitro*. **Cancer Res.**, v.49, p. 2374-2378, 1989.

SIROY, A. E. et al. Beyond BRAF V600 : Clinical Mutation Panel Testing by Next-Generation Sequencing in Advanced Melanoma. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 135, n. 2, p. 508–515, fev. 2015.

THULER, L. C. S. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas Coordenação de Educação (CEDC) - Rio de Janeiro. p. 128, 2020.

URBANIAK, A. et al. Antioxidant properties of several caffeic acid derivatives: A theoretical study. **Comptes Rendus Chimie**, v. 20, n. 11–12, p. 1072–1082, nov. 2017.

VALPIONE, S. et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. **European Journal of Cancer**, v. 91, p. 116–124, mar. 2018.

WAINSTEIN, A. J. A.; BELFORT, F. A. Conduta para o melanoma cutâneo. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 31, n. 3, p. 204–214, jun. 2004.

WOLF, K. et al. Compensation mechanism in tumor cell migration: mesenchymal-amoeboid transition after blocking of pericellular proteolysis. **JCB**, v. 160, p. 267-277, 2003.

WONG, C. W. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. **Journal of Clinical Pathology**, v. 58, n. 6, p. 640–644, 1 jun. 2005.

¹ Acadêmico do 9º período de Farmácia da Universidade Tiradentes – UNIT/SE.

E-mail: *alan.diego@souunit.com.br*

² Acadêmica do 9º período de Farmácia da Universidade Tiradentes – UNIT/SE.

E-mail: *stella.santos@souunit.com.br*

³ Prof. Titular I – Universidade Tiradentes – UNIT/SE

E-mail: *marcelonery.pg@gmail.com*

O presente trabalho foi elaborado utilizando como referência o periódico “**Cadernos de Graduação – Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - SE**” (ISSN 1980-1769 E- ISSN 2316-3151), publicado pela Editora Universitária Tiradentes, no qual as normas para submissão encontram-se no Portal de Periódicos Grupo Tiradentes, disponível pelo link:

< <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/about/submissions>>.