

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia

**EFEITO ANTIMETASTÁTICO E MECANISMOS DE AÇÃO DE
PROTEASES DO LÁTEX DE *Vasconcellea*
cundinamarcensis (*Carica candamarcensis*)**

Dalton Dittz Júnior

Belo Horizonte

2011

Dalton Dittz Júnior

**EFEITO ANTIMETASTÁTICO E MECANISMOS DE AÇÃO DE
PROTEASES DO LÁTEX DE *Vasconcellea*
cundinamarzensis (*Carica candamarzensis*)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia, com ênfase em Farmacologia, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

**Orientadora: Prof^a. Dr^a. Miriam Teresa Paz
Lopes**

Belo Horizonte

2011

RESUMO

A fração proteolítica P1G10 do látex de *Vasconcellea cundinamarcensis* apresenta atividade antitumoral e/ou antimetastática em modelos murinos de melanoma e carcinoma de Ehrlich. O objetivo desse trabalho foi avaliar as sub-frações de P1G10, CMS-1 e CMS-2, quanto ao efeito antimetastático em carcinoma de cólon (CT26.WT) e melanoma murino (B16-F10) e possíveis mecanismos de ação. No carcinoma de cólon, 1 ou 5 mg/kg de P1G10 e 5 mg/kg de CMS-2 apresentaram efeito antimetastático e, sobre o melanoma, esse efeito foi observado com 5 mg/kg de CMS-2 e também com 5 mg/kg de P1G10, conforme trabalhos anteriores do grupo de pesquisa. P1G10 demonstrou citotoxicidade contra células normais (CHO e BHK-21) e tumorais (CT26.WT e B16-F10), com IC-50 iguais ou menores que 21 µg/mL, enquanto que CMS-2 apresentou esse efeito seletivamente sobre células tumorais (IC-50 menor que 11 µg/mL). P1G10 ou CMS-2 100 µg/mL promoveu um aumento do conteúdo sub-diplóide das células expostas em diferentes períodos analisados. Ainda, P1G10 exerce esse efeito por uma ação dependente da sua atividade proteolítica e por uma via caspase-dependente. O tratamento com 100 µg/mL de P1G10, 2h, promoveu uma diminuição na adesão celular das células tumorais aos componentes da matriz extracelular e ainda, na capacidade de invasão dessas células. Em todo o estudo, CMS-1 não demonstrou qualquer efeito significativo. Assim, as proteases contidas em CMS-2 são as responsáveis pela ação antimetastática de P1G10 e contribui para esse efeito a citotoxicidade, por apoptose e dependente de suas atividades proteolíticas e, ainda, a redução da adesão e invasão celular.

Palavras chaves: *Vasconcellea cundinamarcensis*, *Carica candamarcensis*, câncer, metástase, P1G10, CMS-1, CMS-2, proteases.

ABSTRACT

The proteolytic fraction P1G10 from *Vasconcellea cundinamarcensis* latex shows antitumor and/or antimetastatic activity in murine melanoma and Ehrlich carcinoma. The aim of this study was to evaluate the P1G10 sub-fractions, CMS-1 and CMS-2, regarding the antimetastatic effect in murine colon carcinoma (CT26.WT) and melanoma (B16-F10) and its possible mechanisms of action. In colon carcinoma, 1 or 5 mg/kg of P1G10 and 5 mg/kg of CMS-2 showed antimetastatic effect. In melanoma, this effect was observed with 5 mg/kg of CMS-2 and with 5 mg/kg of P1G10, as previous studies by the research group. P1G10 showed cytotoxicity against normal (CHO and BHK-21) and tumor (B16-F10 and CT26.WT) cells, with IC-50 equal or less than 21 µg/mL, while CMS-2 had this effect selectively on tumor cells (IC-50 less than 11 µg/mL). CMS-2 or P1G10 100 µg/mL lead to an increase in the sub-diploid DNA content in cells exposed to different periods. Still, P1G10 exerts this effect by an action dependent on its proteolytic activity and a caspase-dependent pathway. Treatment with P1G10 100 µg/mL, 2h, promoted a decrease in tumor cells adhesion to extracellular matrix components and to the invasiveness of these cells. Throughout the study, CMS-1 showed no significant effect. Thus, the proteases contained in CMS-2 are responsible for the antimetastatic action of P1G10 and contributes to this effect the cytotoxicity, through apoptosis and dependent on their proteolytic activities, and also the reduction of cellular adhesion and invasion

Keywords: *Vasconcellea cundinamarcensis*, *Carica candamarcensis*, cancer, metastasis, P1G10, CMS-1, CMS-2, proteases.