

## Efeito do inibidor de SRPK N-(2-(Piperidin-1-il)-5-(Trifluorometil)Fenil)Isonicotinamida (SRPIN340) no microambiente do melanoma metastático

<sup>1</sup>Universidade Federal de Viçosa (UFV)

SILVA, L.V.G.<sup>1</sup>; BRESSAN, G.C.<sup>1</sup>; MOREIRA, G.A.<sup>1</sup>; CAETANO, M.M.M.<sup>1</sup>; PACHECO, A.A.<sup>1</sup>; PAIVA, J.C.<sup>1</sup>

lucas.v.viana@ufv.br; gustavo.bressan@ufv.br; alvesmgaby@yahoo.com.br; monica1magalhaes@yahoo.com.br; amanda.pacheco@ufv.br; janinecpaiva@hotmail.com.

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular.

melanoma, microambiente, SRPK

Bioquímica, Ciências Biológicas e da Saúde - Pesquisa

### Introdução

O avanço na compreensão dos processos moleculares e celulares, bem como das vias de sinalização envolvidas nos processos de desenvolvimento tumoral e metástase, oferece alvos potenciais para desenvolvimento racional de terapias antitumorais. A desregulação no padrão de expressão das serine/arginine-rich protein kinases (SRPKs) é frequentemente encontrada em tumores e tem sido relacionada à sua progressão. Essas enzimas regulam eventos de splicing alternativo por meio da fosforilação de proteínas SR. Dessa forma, a busca por inibidores destas quinases são de interesse para o delineamento de novas estratégias terapêuticas.

### Objetivos

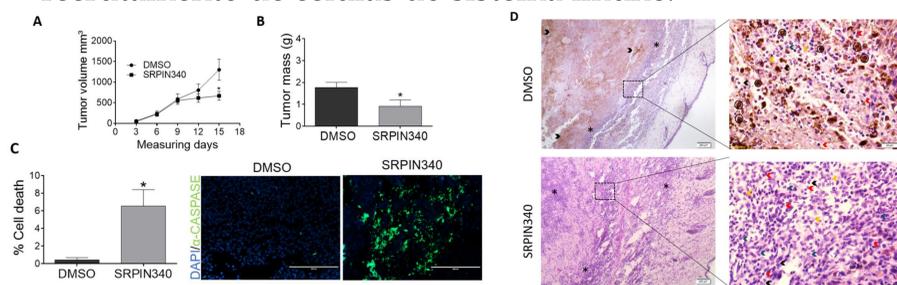
Avaliar o efeito do inibidor de SRPK (SRPIN340) no crescimento e progressão do melanoma subcutâneo por meio da modulação do sistema imunológico de forma local e sistêmica.

### Material e Métodos

Células B16F10 foram inoculadas no flanco direito de camundongos C57BL/6, esses animais foram tratados via intratumoral por 14 dias e o crescimento tumoral foi mensurado de dois em dois dias. Ensaios histopatológicos, Imunofluorescência e qPCR foram feitos para avaliar o efeito local e sistêmico do composto SRPIN340.

### Resultados e Discussão

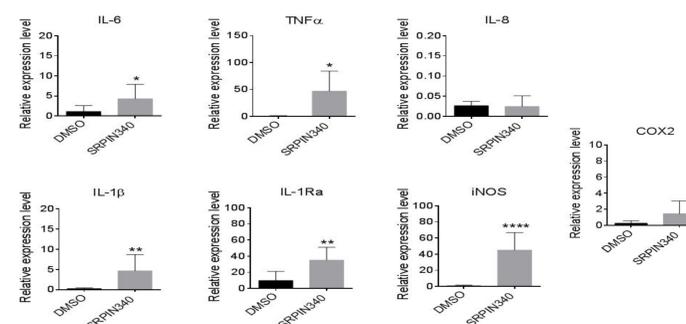
- SRPIN340 reduziu o crescimento do tumor via caspase3 e recrutamento de células do sistema imune.



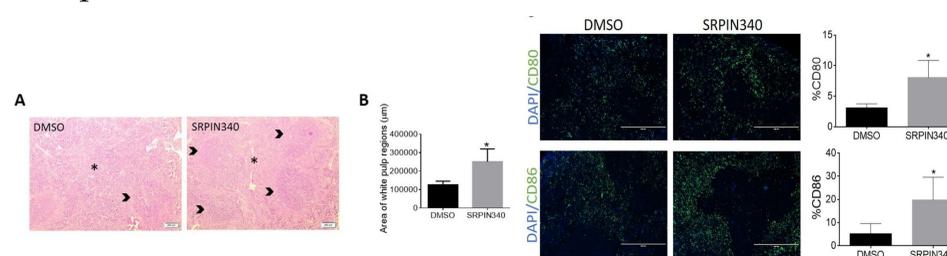
### Apoio Financeiro



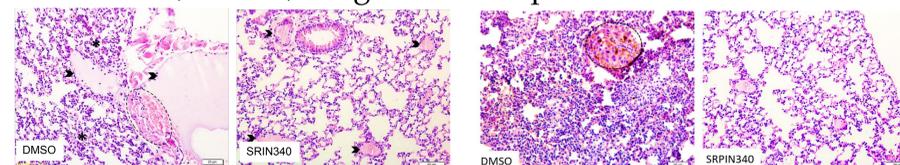
- SRPIN340 aumentou a produção de alguns mediadores inflamatórios importantes no combate do tumor.



- O composto também agiu de forma sistêmica no baço, aumentando a região de polpa branca (produção de linfócito T) e a quantidade de moléculas co-estimulatórias CD80 e CD86.



- No pulmão o tratamento com o SRPIN340 evitou a formação de metástase, edema, congestão e colapso alveolar.



### Conclusões

Analisados conjuntamente, esses resultados indicam que o efeito antimetastático do composto SRPIN340 pode estar ligado a um aumento na resposta imune, o qual sugere novas pistas a respeito do papel funcional das SRPK na biologia tumoral.

### Bibliografia

BROUSSARD, Lindsey et al. Melanoma cell death mechanisms. *Chonnam medical journal*, v. 54, n. 3, p. 135-142, 2018;

MOREIRA, Gabriela Alves et al. Antimetastatic effect of the pharmacological inhibition of serine/arginine-rich protein kinases (SRPK) in murine melanoma. *Toxicology and applied pharmacology*, v. 356, p. 214-223, 2018;

ZHOU, Zhihong et al. The Akt-SRPK-SR axis constitutes a major pathway in transducing EGF signaling to regulate alternative splicing in the nucleus. *Molecular cell*, v. 47, n. 3, p. 422-433, 2012.

### Agradecimentos

Agradeço a UFV, os órgãos financiadores, o departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, a equipe de pesquisa e os laboratórios LIMA/Bioagro e LBB/DBB.