

## RESUMO

Seeger, R. L. O Papel do Óxido Nítrico no Potencial Terapêutico do BPP-10c para o Tratamento de Doenças Associadas ao Câncer. 2019. 85p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Bioquímica. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O óxido nítrico (NO) foi descrito primeiramente como um mensageiro secundário que regula a sinalização vasodilatadora no sistema cardiovascular. No entanto, nos últimos anos tem-se caracterizado outras importantes funções desempenhadas pelo NO, de funções fisiológicas à patológicas. O NO é sintetizado a partir de L-arginina e oxigênio por uma família de enzimas nomeada de óxido nítrico sintases (NOS). As três isoformas encontradas de NOS, induzível (iNOS), endotelial (eNOS) e neuronal (nNOS) são significativamente importantes, pois já foram demonstradas alterações na expressão das isoformas da NOS em diferentes tipos de câncer. Recentemente, foi demonstrado que alguns peptídeos anti-hipertensivos isolados do veneno da serpente *Bothrops jararaca*, os BPPs, induzem a produção de óxido nítrico (NO) via ciclo citrulina-NO, pois aumentam os níveis de L-arginina devido à ativação da argininosuccinato sintase (ASS), uma enzima passo-limitante na biossíntese de L-arginina. Neste trabalho estudamos o BPP-10c que modulando o ciclo citrulina-NO causou elevação na produção de nitrito e preveniu o aumento da produção de superóxido em células de neuroblastoma metastático (SH-SY5Y). O BPP-10c foi capaz de atenuar a proliferação clonogênica de tumoresferas, sem alterar a viabilidade celular. Além disso, camundongos com xenotumores derivados de tumoresferas de neuroblastoma metastático exibiram significativa perda de peso e debilitação sistêmica comparado ao grupo que recebeu as células tratadas com BPP-10c, mostrando que o peptídeo inibiu os efeitos sistêmicos desencadeados pelo tumor. Nossos dados indicam que o BPP-10c preveniu o desenvolvimento da caquexia nos animais, cujo mecanismo deve estar relacionado a redução na produção de superóxido e na expressão de atrogin-1 e MuRF-1, moléculas envolvidas no desenvolvimento da caquexia do câncer. Embora, os mecanismos envolvidos na caquexia do câncer sejam complexos e multifatoriais, a perda de peso e principalmente, a perda de massa muscular esquelética caracterizam essa síndrome, e esses efeitos não podem ser revertidos unicamente por suplementação nutricional. Assim, nossos dados revelam um potencial terapêutico do BPP-10c, impedindo a manifestação de caquexia, característico de pacientes em estados avançados de câncer e especialmente no neuroblastoma metastático.

Palavras-chave: Óxido Nítrico, Neuroblastoma, Células Tronco Tumorais, Caquexia, Peptídeo Potenciador de Bradicinina 10c