

¹TGF-B1 E PEPTÍDEOS CÍCLICOS DE *ANNONA*: UMA NOVA
PERSPECTIVA PARA O TRATAMENTO DE MELASMA

Antonio Guilherme Guimarães Souza¹, Wagner Rodrigues de Assis Soares²

RESUMO

O melasma é uma hipermelanose cutânea crônica, de patogênese complexa e com opções terapêuticas frequentemente insatisfatórias. A via de sinalização do Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- β 1) desempenha um papel central e paradoxal: embora seja um potente inibidor da melanogênese, sua expressão encontra-se diminuída nas lesões, e a restauração de sua atividade está associada à melhora clínica. Esta revisão bibliográfica teve como objetivo investigar uma nova perspectiva terapêutica, correlacionando a fisiopatologia do melasma com o potencial farmacológico de compostos naturais. Nossa análise destaca os peptídeos cíclicos extraídos de sementes do gênero *Annona*, como as Ciclosquamosinas, que possuem notável atividade anti-inflamatória, demonstrada pela inibição de citocinas como o TNF- α . Propomos um mecanismo de ação indireto: em vez de atuarem diretamente sobre os melanócitos, estes peptídeos modulariam o microambiente inflamatório crônico da pele lesionada. Ao reduzir a inflamação, eles permitiriam a normalização da via de sinalização do TGF- β endógeno, restaurando sua função fisiológica de supressão da melanogênese. Essa abordagem translacional *in silico* (Ciclosquamosina B) sugere que os peptídeos de *Annona* representam uma nova classe terapêutica para o melasma, focada na restauração da homeostase cutânea em vez da simples despigmentação, abrindo um novo caminho para o desenvolvimento de tratamentos mais racionais e eficazes. SMAD7, e o ligante endógeno.

PALAVRAS-CHAVE: *Annona*, Inflamação, Peptídeos Cíclicos, TGF- β .

TGF-B1 AND *ANNONA* CYCLIC PEPTIDES: A NEW PERSPECTIVE FOR
TREATMENT OF MELASMA

ABSTRACT

Melasma is a chronic cutaneous hypermelanosis with a complex pathogenesis and often unsatisfactory therapeutic options. The Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) signaling pathway plays a central and paradoxical role: although it is a potent inhibitor of melanogenesis, its expression is decreased in lesions, and restoration of its activity is associated with clinical improvement. This literature review aimed to investigate a new therapeutic perspective, correlating the pathophysiology of melasma with the pharmacological potential of natural compounds. Our analysis highlights cyclic peptides extracted from seeds of the *Annona* genus, such as cyclosquamosins, which have remarkable anti-inflammatory activity, demonstrated by the inhibition of cytokines such as TNF- α . We propose an indirect mechanism of action: rather than acting directly on melanocytes, these peptides modulate the chronic inflammatory microenvironment of lesional skin. By reducing inflammation, they would allow the normalization of the endogenous TGF- β signaling pathway, restoring its physiological function of suppressing melanogenesis. This translational approach suggests that *Annona* peptides represent a new therapeutic class for melasma, focused on restoring skin homeostasis rather than

¹ Graduando do curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. 202210509@uesb.edu.br

² Professor Doutor da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

simply depigmenting, opening a new path for the development of more rational and effective treatments.

KEYWORDS: Annona, Cyclic Peptides, Inflammation, TGF- β .

INTRODUÇÃO

O Melasma é uma hipermelanose cutânea adquirida, crônica e de difícil manejo, que impacta a qualidade de vida, sobretudo em mulheres com fototipos mais altos (PIĘTOWSKA; NOWICKA; SZEPIETOWSKI, 2022). Sua patogênese é complexa, envolvendo não só a melanogênese excessiva, mas também fotoenvelhecimento, inflamação crônica e aumento da vascularização (TUKNAYAT et al., 2021). O Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- β) emerge como um regulador chave e paradoxal (MORIKAWA; DERYNCK; MIYAZONO, 2016): embora o TGF- β 1 reprima a síntese de melanina, sua expressão está diminuída em peles com Melasma, e seu aumento local está associado à melhora clínica (HOFNY et al., 2019). Nesse cenário, a busca por novas terapias é constante, e os peptídeos cíclicos extraídos de sementes do gênero *Annona*, como as ciclossquamosinas, demonstram potencial ao inibir citocinas pró-inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) (YANG et al., 2008). Dada a intrínseca relação entre a inflamação e a desregulação do TGF- β na patogênese do Melasma, estes compostos naturais representam uma perspectiva promissora para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração desta pesquisa, realizei uma revisão bibliográfica aprofundada nas principais bases de dados eletrônicas, com destaque para a PubMed. Utilizei como descritores de busca os termos "melasma", "TGF- β ", "*Annona*", "peptídeos cíclicos" e "sinalização Smile", SELECIONANDO artigos que detalhassem metodologias experimentais relevantes. A literatura consultada descreve que os ensaios farmacológicos com peptídeos do gênero *Annona* iniciam-se, geralmente, com a extração e purificação dos compostos a partir de sementes, empregando técnicas como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) para garantir a pureza. Os modelos *in vitro* para mimetizar a fisiopatologia do melasma baseiam-se predominantemente no uso de linhagens celulares de melanoma, como a B16F10, nas quais a hiperpigmentação é induzida por agentes como o α -MSH. A eficácia dos peptídeos é, então, avaliada pela quantificação da produção de melanina, utilizando métodos espectrofotométricos. Para investigar os mecanismos moleculares, os artigos analisados empregam técnicas de biologia molecular, como o Western Blotting, para

analisar a expressão e fosforilação de proteínas-chave da via de sinalização do TGF- β , como T β RI, T β RII e o complexo Smad2/3. Adicionalmente, a expressão de genes-alvo da melanogênese, como o MITF, é frequentemente quantificada por RT-PCR para elucidar o impacto do tratamento no nível transcricional.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão bibliográfica aprofundada revela uma complexa inter-relação entre a via de sinalização do TGF- β e a fisiopatologia do melasma. A literatura aponta que, embora o TGF- β 1 seja um potente inibidor da melanogênese *in vitro*, suprimindo a expressão de genes-chave como o MITF, seus níveis encontram-se paradoxalmente diminuídos nas lesões de melasma quando comparados à pele saudável (HOFNY et al., 2019; TUKNAYAT et al., 2021). Corroborando essa complexidade, terapias como o Plasma Rico em Plaquetas (PRP), que promovem um aumento na expressão local de TGF- β , resultam em melhora clínica significativa, sugerindo que o alvo terapêutico não é a simples inibição da via, mas sim a restauração de sua função homeostática.

É neste ponto que o potencial farmacológico dos peptídeos cíclicos de *Annona* se torna particularmente relevante. Conforme demonstrado por Yang et al. (2008), estes compostos possuem notável atividade anti-inflamatória, sendo capazes de inibir a produção de citocinas como o TNF- α em macrófagos. Considerando que a patogênese do melasma envolve um componente inflamatório crônico que contribui para a desregulação do microambiente cutâneo (PIĘTOWSKA; NOWICKA; SZEPIETOWSKI, 2022), proponho que o mecanismo de ação dos peptídeos de *Annona* no melasma seja indireto: ao suprimir a inflamação local, eles ajudariam a restabelecer o equilíbrio fisiológico, permitindo que a via do TGF- β retome sua função reguladora natural de inibir a produção excessiva de melanina. Essa abordagem representa uma nova perspectiva terapêutica, focada na modulação do microambiente inflamatório e na normalização das vias de sinalização endógenas, em vez de atuar diretamente sobre os melanócitos.

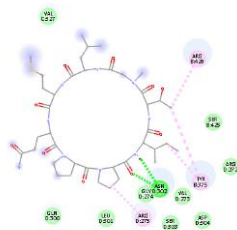
TABELA 1 - Vantagens de peptídeos específicos na modulação da via TGF- β para o tratamento do melasma.

Peptídeo (Sequência)	Origem / Alvo Principal	Vantagem Farmacológica Proposta
CIAEIDLIPDRPFV	Derivado do Receptor TGF- β Tipo I (T β RI)	Inibição Competitiva: Este peptídeo mimetiza o domínio de ligação do receptor, "sequestrando" o TGF- β 1 circulante e

		impedindo que ele se ligue aos receptores celulares, bloqueando diretamente a sinalização pró-fibrótica.
LTGKNFPMFHRN	Ligante para Receptores TGF- β (T β RI e T β RII)	Sensibilização do Receptor: Em vez de inibir, este peptídeo agrega e "clusteriza" os receptores na superfície celular, aumentando a sensibilidade das células ao TGF- β endógeno. Ideal para o melasma, onde se deseja amplificar o sinal inibitório natural do TGF- β .
Peptídeos Cíclicos de <i>Annona</i>	Gênero <i>Annona</i> / Vias Inflamatórias (TNF- α)	Modulação do Microambiente: Atua de forma indireta. Reduz a inflamação crônica que suprime a via do TGF- β , permitindo que o sistema endógeno retome sua função fisiológica de inibir a melanogênese.

Fonte: Elaborado pelo autor, com base na revisão bibliográfica.

Figura 1 – MAPA Ciclosquamosina B com o TGF- β .



Fonte: Elaborado pelo autor utilizando o Discovery Studio.

CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES

Com base na revisão bibliográfica realizada, concluiu-se que a abordagem terapêutica para o melasma pode ser significativamente aprimorada ao direcionar o foco para a modulação do microambiente inflamatório cutâneo, em vez de visar exclusivamente a inibição da melanogênese. A análise dos artigos evidencia que a via do TGF- β , um regulador endógeno da produção de melanina, encontra-se desregulada no melasma, não por excesso de atividade, mas por uma supressão associada à inflamação crônica. Nesse contexto, os peptídeos cíclicos de *Annona*, com sua comprovada ação anti-inflamatória, representam uma classe de compostos com o potencial de atuar de forma indireta e restauradora. A hipótese central derivada desta

análise é que, ao mitigar a inflamação, esses peptídeos podem restabelecer a sinalização fisiológica do TGF- β , permitindo que este retome sua função inibitória sobre os melanócitos.

Esta nova perspectiva, contudo, abre portas para futuras investigações. São necessários estudos *in vitro* que avaliem o efeito dos peptídeos de *Annona* em coculturas de macrófagos e melanócitos, verificando se a redução da produção de melanina é dependente da modulação da resposta inflamatória, bem como ensaios *in vivo* em modelos animais de hiperpigmentação induzida por inflamação. A elucidação deste mecanismo pode consolidar os peptídeos de *Annona* como uma nova e promissora classe terapêutica para o tratamento racional e etiopatogênico do melasma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HOFNY, E. R. M. et al. Increased expression of TGF- β protein in the lesional skins of melasma patients following treatment with platelet-rich plasma. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 21, n. 7-8, p. 436-444, 2019.
2. MORIKAWA, M.; DERYNCK, R.; MIYAZONO, K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 8, n. 5, a021873, 2016.
3. PENG, D. et al. Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy. **Molecular Cancer**, v. 21, n. 104, p. 1-20, 2022.
4. PIĘTOWSKA, Z.; NOWICKA, D.; SZEPIETOWSKI, J. C. Understanding Melasma-How Can Pharmacology and Cosmetology Procedures and Prevention Help to Achieve Optimal Treatment Results? A Narrative Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 19, 12084, 2022.
5. RIZZO, M. G. et al. Multipotential Role of Growth Factor Mimetic Peptides for Osteochondral Tissue Engineering. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 13, 7388, 2022.
6. SHON, M.-S. et al. Beneficial Role and Function of Fisetin in Skin Health via Regulation of the CCN2/TGF- β Signaling Pathway. **Food Science and Biotechnology**, v. 25, n. S, p. 133-141, 2016.
7. TUKNAYAT, A.; THAMI, G. P.; BHALLA, M.; SANDHU, J. K. Autologous intralesional platelet rich plasma improves melasma. **Dermatologic Therapy**, v. 34, e14881, 2021.
8. YANG, Y.-L. et al. New Cyclic Peptides from the Seeds of *Annona squamosa* L. and Their Anti-inflammatory Activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 2, p. 386–392, 2008.