

Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO XIII – Nº 56 – JANEIRO, FEVEREIRO E MARÇO DE 2012

Editorial

Gilles Landman



É com muita honra que assumo, a convite da Dra. Bianca Costa Soares de Sá, presidente do GBM, o cargo de editor deste Boletim.

Esta é uma publicação com grande penetração no meio médico brasileiro, utilizada por muitos que têm no Boletim um veículo de atualização de condutas e melhoria do conhecimento nesta área tão difícil da medicina.

Aproveito a oportunidade também para agradecer a gentileza do Dr. Alberto Wainstein que, mesmo tendo encerrado seu competente mandato como Editor, aceitou continuar no comando até que eu terminasse atividades acadêmicas que demandaram imenso esforço e dedicação e impediram que assumisse efetivamente a editoria.

Nesta edição do Boletim, a pesquisadora brasileira Patrícia Possik, hoje radicada na Holanda, faz uma análise crítica sobre a terapia-alvo para BRAF e expõe mecanismos moleculares que poderiam explicar a resistência em grande número de pacientes, embora iniciem com resultados espetaculares, mesmo quando há evidências de disseminação maciça do melanoma. Este foi o tema mais debatido no último congresso da Society for Melanoma Research (SMR), ocorrido na cidade de Tampa, em novembro de 2011.

Agradecemos o Prof. Boris Bastian, presidente da Society for Melanoma Research (www.societymelanomaresearch.org), por autorizar o GBM a reproduzir textos publicados no newsletter da instituição. Transcrevemos aqui parte da matéria sobre os destaques do Congresso da SMR. Ainda neste número, temos também a palavra da Presidente e do Ombudsman. Quero terminar incentivando a participação no Boletim, seja na forma de pequenas notas ou de artigos de revisão, ou mesmo de descrição de casos ilustrativos que possam trazer algum ensinamento aos leitores. Boa leitura!

DEBATES CRÍTICOS



Inibidores de BRAF na era da terapia-alvo

Patrícia Abrão Possik, PhD

Bióloga, doutora em ciências em Oncologia, pela Fundação Antônio Prudente, atualmente Pós-Doutorado no Netherlands Cancer Institute, em Amsterdam.



Câncer é uma das patologias mais temidas atualmente devido à carência de tratamentos que beneficiem uma grande parcela de pacientes e, principalmente, que propiciem a cura definitiva da doença. Do ponto de vista celular, o desenvolvimento do câncer pode ser descrito de forma simplificada como o crescimento descontrolado das células de um determinado tecido ou órgão. Do ponto de vista molecular, entretanto, a quantidade de genes e proteínas envolvidos neste descontrolo contribuem para tornar o câncer um enigma para médicos e cientistas em busca de melhores estratégias de tratamento.

Uma das características moleculares mais comuns na maioria das neoplasias humanas é a ativação da via de MAP Quinase (MAPK). Em uma célula normal, estímulos extracelulares, como fatores de crescimento, se ligam a receptores Tirocina-Quinases (RTK) que consequentemente ativam vias subsequentes, como a MAPK e PI3 Quinase (PI3K). A sinalização no meio intracelular se inicia através da ativação de proteínas da família RAS (NRAS, HRAS, KRAS). Para ativar a via de MAPK, RAS promove a dimerização e localização na membrana celular de membros da família RAF (ARAF, BRAF, CRAF), iniciando uma cascata de sinalização via fosforilação de proteínas como MEK1, MEK2 e ERK. ERK finalmente é capaz de levar este sinal para o interior do núcleo e ativar a expressão de fatores de transcrição importantes para a ativação de genes envolvidos em diversos processos celulares vitais, como por exemplo proliferação e diferenciação celular. A ativação constitutiva da via de MAPK

se dá principalmente devido a mutações nos genes que codificam NRAS, KRAS, BRAF ou RTKs, como por exemplo C-KIT e ERBB4. Como consequência, células tumorais se mantêm em um processo de proliferação celular desenfreado, o que é ilustrado pelo crescimento descontrolado do tumor. Em melanoma, a via MAPK é mais comumente ativada devido à mutação no gene BRAF (aproximadamente 50% dos pacientes) ou em NRAS (aproximadamente 20% dos pacientes). A mutação em BRAF mais comum em melanoma resulta na substituição do aminoácido Valina por um Ácido Glutâmico na posição 600 da proteína (BRAFV600E), levando a sua ativação constitutiva.

Se por um lado estas mutações conferem às células tumorais independência de fatores externos que estimulam sobrevivência e proliferação, por outro lado, estas células mutantes tornam-se dependentes da ativação desta via. Isto é, a célula tumoral não é capaz de sobreviver perante a inibição de membros-chaves da via de MAPK, como por exemplo BRAF ou MEK. Tal fenômeno recebe o nome de "Dependência de Oncogenes" e vem sendo intensamente explorado por pesquisadores como uma estratégia terapêutica antitumoral.

Tratamentos que exploram o princípio da chamada "Dependência de Oncogenes" são chamadas terapias-alvo e, recentemente, o desenvolvimento de inibidores específicos para a forma mutante da oncoproteína BRAF colocou melanoma no espectro dos tumores beneficiados com tal modelo de terapia. A grande vantagem destes inibidores é a especificidade para a forma mutante da proteína, tendo pouco ou nenhum efeito na forma normal (sem a mutação). Assim, células normais não são afetadas

VEJA NESTA EDIÇÃO

■ Highlights of novel therapies ■ Por Dentro do GBM



pelo fármaco, minimizando os efeitos colaterais do tratamento e permitindo o uso de doses altas e mais efetivas.

Os resultados de estudos clínicos com inibidores de BRAF mutante foram extremamente positivos, com regressão do tumor em mais de 70% dos pacientes. Comparado a outros agentes quimioterápicos, como Dacarbazina, que beneficia em torno de 10% dos pacientes, esta estratégia terapêutica mudou a perspectiva do tratamento do melanoma^{1,2}. Entretanto, eventualmente a maioria destes tumores reincidem e a taxa de sobrevivência livre de progressão tumoral após o tratamento é de aproximadamente de 6-7 meses. O desejo é que este período livre da progressão se estenda ainda mais, melhorando morbidade e aumentando a sobrevivência, daí a necessidade de entender os diferentes mecanismos moleculares que levam ao desenvolvimento de resistência das células tumorais ao tratamento e consequente recidiva do tumor.

A combinação de estudos moleculares, celulares e clínicos tem contribuído valiosamente para a investigação das melhores estratégias para controlar a resistência à inibição de BRAF. Muitos destes estudos revelam que embora os mecanismos sejam diversos e envolvam diferentes genes e vias, a ativação da via de MAPK parece ser uma característica comum nas células de melanoma que adquirem resistência. Isto é, as células tumorais encontram outra maneira de ativar a cascata de sinalização que assegura a sua proliferação descontrolada e resistência à apoptose.

Estudos clínicos demonstraram que a resposta ao tratamento com inibidores de BRAF depende da inibição quase completa (80%) de ERK no tumor³. Estudos adicionais com linhagens celulares corroboram com estes achados. Células de melanoma que adquirem resistência à inibição de BRAF rapidamente recuperam os níveis fosforilação de ERK e consequente ativação da via, o que permite à estas células escapar da apoptose associada ao inibidor.^{4,5,6}

A pergunta que surge é: como as células de melanoma são capazes de recuperar a ativação de ERK? Diversos estudos têm apontado para o papel fundamental da dimerização de RAF neste fenômeno. BRAF mutante pode formar dímeros com BRAF sem a mutação ou ainda com outros membros da família, como CRAF. Poulidakos e colaboradores demonstraram que a ligação do inibidor de BRAF a um dos membros do dímero, no caso a proteína mutante, promove uma mudança conformacional que leva à ativação do outro e consequente ativação da via MAPK⁴. Assim, células com elevada capacidade de dimerização de RAF apresen-

tariam insensibilidade aos inibidores de BRAF. De fato, pesquisadores observaram que a expressão de CRAF confere proteção das células tumorais à inibição de BRAF⁷ enquanto que sua ausência sensível as células ao inibidor.⁶ Estes achados sugerem a importância de bloquear outros membros da família RAF para aumentar a eficácia do tratamento.

A atividade de RAS é crucial na formação dos dímeros de RAF. Mutações em BRAF e NRAS, embora comuns em melanoma, são mutuamente exclusivas. Assim, em células com BRAF mutante a sinalização via RAS é baixa. Entretanto, Nazarian e colaboradores identificaram a presença de mutações em NRAS em células que desenvolveram resistência à inibição de BRAF mutante.⁸

A ativação de um outro fator capaz de induzir incessantemente a via MAPK independente de RAS e RAF, COT, representa mais mecanismo de resistência à inibição de BRAF mutante. Pesquisadores ainda identificaram mudanças genéticas adicionais com ganho de número de cópias do gene COT e o aumento de expressão da proteína em células de melanoma resistentes aos inibidores de BRAF.⁷ Embora em menor frequência, quando comparado a BRAF e NRAS, mutações em MEK1/2 ocorrem em 8% dos melanomas.⁹ Como a presença de mutações em MEK1 poderia explicar a ativação da via MAPK, pesquisadores investigam a presença destas alterações genéticas em melanomas resistentes a inibidores de BRAF. Wagle e colaboradores analisaram um tumor obtido de um paciente que desenvolveu resistência após resposta inicial dramática. Os pesquisadores observaram a presença de uma mutação em MEK1 capaz de aumentar a atividade desta quinase e conferir resistência à inibição de BRAF ou MEK em linhagens celulares de melanoma.¹⁰ Estes achados estão de acordo com os resultados do grupo de Keiran Smalley, no Moffitt Cancer Center na Florida, que observaram que a inibição combinada de MEK e BRAF inibe a aquisição de resistência.⁵ Entretanto, Roger Lo, da Universidade da Califórnia em Los Angeles, descreveu resultados conflitantes durante o Congresso Internacional de Melanoma 2011 (SMR 2011). De acordo com seus dados, mutações em MEK1 co-ocorrentes com mutações em BRAF não reativam a via MAPK ou conferem resistência na presença de inibidores de RAF.

Embora muitos estudos tenham explorado a teoria de que a resistência à terapia poderia ser explicada pela presença de uma pequena população de células tumorais sem a mutação em BRAF co-existindo com células com BRAF mutante, evidências para tal fenômeno nunca foram relatadas. A existência de altera-

ções adicionais no próprio gene BRAF também é alvo de intensa investigação. Embora a inserção artificial de mutações adicionais em BRAF confira resistência aos inibidores¹¹, tais mutações ainda não foram encontradas em pacientes com recidiva ou em linhagens celulares com resistência inata ou adquirida. Entretanto, recentemente, Poulidakos e colaboradores identificaram a presença de uma forma alternativa da proteína BRAFV600E em células de melanoma resistentes ao tratamento. Estes achados foram confirmados em pacientes que apresentaram progressão do tumor pós-tratamento. A forma alternativa de BRAFV600E, de menor peso molecular, possui capacidade de dimerização aumentada, o que lhe confere a habilidade de manter a via MAPK ativada na ausência de RAS. Estes achados sugerem mais uma vez que células resistentes à inibição de RAF sejam sensíveis a inibidores de outros componentes da via, como por exemplo inibidores de ERK e MEK.¹²

A expressão elevada de RTK, como PDGFR β ⁸ ou IGF β ⁶, em melanomas insensíveis à inibição de BRAF também vem sendo revelado como um potente mecanismo de resistência. Além de contribuir para o aumento de ativação de RAS e consequente dimerização de RAF e ativação da via de MAPK, a expressão destes receptores pode também ativar vias paralelas, como a de PI3K, aumentando as chances da célula encontrar mecanismos que lhe confirmam resistência. Consistentemente, células resistentes à inibição de BRAF que apresentam expressão elevada de PDGFR β possuem as vias de MAPK e PI3K ativadas e a inibição de ambas confere um efeito aditivo marcante.¹³

A via de PI3K é comumente ativada em melanoma e evidências indicam que a perda de PTEN¹⁴ ou ativação de AKT3¹⁵ aumentam a resistência à inibição de BRAF. Outro estudo recente demonstrou que a resistência de células de melanoma a inibidores de RAF e MEK está relacionada à ativação da via PI3K.¹⁶ Durante o SMR2011, nosso grupo, do Netherlands Cancer Institute, em Amsterdam, apresentou dados similares, em que observamos que a inibição da via de PI3K em células de melanoma afeta a proliferação celular e aumenta o efeito dos inibidores de BRAF. Outro trabalho descrito durante o SMR2011 descreve o papel do fator de transcrição FOXD3 na resistência aos inibidores de RAF. O grupo de Andrew E Aplin, da Thomaz Jefferson University, na Filadélfia, já havia publicado um estudo demonstrando que a regulação positiva de FOXD3 confere resistência à inibição de BRAF em células de melanoma.¹⁷ Durante o Congresso, o pesquisador apresentou novos achados que iden-

tificam o RTK ERBB3 como alvo direto de FOXD3. Além do mais, a inibição combinada de BRAF e ERBB3 em linhagens celulares e em modelos animais demonstrou efetividade superior à inibição de exclusiva de BRAF.

Em conclusão, embora o entusiasmo inicial pelo sucesso de inibidores de BRAF no tratamento de melanoma tenha sido ofuscado pelo desenvolvimento de resistência, grupos de pesquisa no mundo todo têm se esforçado em entender os mecanismos que levam a tal fenômeno. O objetivo comum deste esforço é desenvolver estratégias que evitem ou atrasem o desenvolvimento de resistência a estes inibidores e aumente assim a eficácia do tratamento. Está cada vez mais claro, entretanto, que a heterogeneidade genética das células tumorais escondem incontáveis mecanismos que podem conferir resistência ao tratamento. Se as pesquisas continuarem nesta direção é previsto um futuro de terapias personalizadas. Neste cenário, pacientes serão submetidos à detecção de mutações ou outras alterações moleculares especifi-

cas que possam conferir opções terapêuticas e antever o sucesso de determinado tratamento.

Referências Bibliográficas

1. Flaherty, K.T., et al., Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. **N Engl J Med**, 2010. 363(9): p. 809-19.
2. Chapman, P.B., et al., Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. **N Engl J Med**, 2011. 364(26): p. 2507-16.
3. Bollag, G., et al., Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. **Nature**, 2010. 467(7315): p. 596-9.
4. Poulidakos, P.I., et al., RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. **Nature**, 2010. 464(7287): p. 427-30.
5. Paraiso, K.H., et al., Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. **Br J Cancer**, 2010. 102(12): p. 1724-30.
6. Villanueva, J., et al., Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. **Cancer Cell**, 2010. 18(6): p. 683-95.
7. Johannessen, C.M., et al., COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. **Nature**, 2010. 468(7326): p. 968-72.
8. Nazarian, R., et al., Melanomas acquire resistance to B-Raf(V600E) inhibition by Rtk or N-Ras upregulation. **Nature**, 2010. 468(7326): p. 973-7.

9. Nikolaev, S.I., et al., Exome sequencing identifies recurrent somatic MAP2K1 and MAP2K2 mutations in melanoma. **Nat Genet**, 2011.
10. Wagle, N., et al., Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. **J Clin Oncol**, 2011. 29(22): p. 3085-96.
11. Whittaker, S., et al., Gatekeeper mutations mediate resistance to BRAF-targeted therapies. **Sci Transl Med**, 2010. 2(35): p. 35ra41.
12. Poulidakos, P.I., et al., RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). **Nature**, 2011. 480(7377): p. 387-90.
13. Shi, H., et al., Combinatorial treatments that overcome PDGFRbeta-driven resistance of melanoma cells to V600EB-Raf inhibition. **Cancer Res**, 2011. 71(15): p. 5067-74.
14. Paraiso, K.H., et al., PTEN loss confers BRAF inhibitor resistance to melanoma cells through the suppression of BIM expression. **Cancer Res**, 2011. 71(7): p. 2750-60.
15. Shao, Y. and A.E. Aplin, Akt3-mediated resistance to apoptosis in B-Raf-targeted melanoma cells. **Cancer Res**, 2010. 70(16): p. 6670-81.
16. Atefi, M., et al., Reversing Melanoma Cross-Resistance to BRAF and MEK Inhibitors by Co-Targeting the AKT/mTOR Pathway. **PLoS One**, 2011. 6(12): p. e28973.
17. Basile, K.J., E.V. Abel, and A.E. Aplin, Adaptive upregulation of FOXD3 and resistance to PLX4032/4720-induced cell death in mutant B-Raf melanoma cells. **Oncogene**, 2011.

ATUALIZAÇÃO



Highlights of novel therapies

As presented at the SMR 2011 Congress

Este artigo é uma transcrição parcial do SMR Newsletter 2011(15):p.3-7, autorizado pelo Presidente, Prof. Boris Bastian.

After decades of melanoma therapy with the FDA-approved immunomodulators IFN- α and IL-2 and the chemotherapeutic agent dacarbazine, two new compounds have been approved within a few months in 2011. One targets mutated BRAF kinase which is expressed by ~50% of melanomas and not normal tissues, the other targets CTLA-4 which is an inhibitory molecule on activated T cells. The 2011 SMR meeting, focused, among other important aspects of melanoma, on these two treatment modalities.

Outlook

Acquired resistance to melanoma therapy with kinase inhibitors, immunostimulatory agents or chemo therapeutic compounds is difficult to overcome by using combination therapies including therapeutics of the same group. Thus, therapeutic resistance developed to a particular kinase may be in part due to activation of another kinase, prompting combination therapies with both kinases. However, chain reactions of resistance development when therapeutics of the same class are being used may prohibit induction of long lasting therapeutic effects. The 2011 SMR meeting gave many examples of interactive treatment modalities based on combinations of drug and

immunotherapy. The different mechanisms of these two distinct therapies emphasize their complementarities, raising hopes of longer lasting, more effective therapeutic effects. For example, whereas kinase inhibitors affect preferentially dividing cells and effects are rapid, lymphocytes and antibodies attack both dividing and non-dividing cells and effects often occur delayed. And, importantly, Vemurafenib has shown to increase T cell activity (A. Ribas, UCLA Medical Center, Los Angeles, CA), suggesting its combined use with immunomodulators such as vaccines. This conference focused on the kinase mutant BRAF. cKit kinase is another promising target with therapeutic potential for acral lentiginous melanoma, presented by B. Bastian (UCSF Cardiovascular Research Institute, San Francisco, CA) and G. McArthur (MacCallum Cancer Center, Melbourne, Australia). Targeting BRAF-V600E with drug or immunotherapy has been hampered by the unavailability of appropriate animal tumor models. Recently, transgenic mouse models of mutant BRAF have been developed and experimental therapies targeting this molecule *in vivo* have just begun (M. McMahon, UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Fran-

cisco, CA; D. Fisher, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; M. Bosenberg, Yale Univ. School of Medicine, New Haven, CT). During the last two decades melanoma vaccines have been a major focus of immunotherapeutic approaches for this disease. But all vaccines tested failed in phase III randomized control trials. It remains to be seen whether initial promising results with the MAGE-3 vaccine will prove significant in phase III trials (P. Lorigan, University of Manchester, Manchester, England). Focusing the immune response on one tumor antigen may not be sufficient for induction of long lasting tumor regression, although epitope spreading has been a common phenomenon seen in tumor vaccinations. In contrast, broad lymphocyte stimulation by unleashing T cell blockade with antibodies may induce immunity to a large host of tumor antigens which in turn may be therapeutically more effective than initial targeting of a single antigen. The 41BB (CD147) lymphocyte-associated antigen is a novel target to induce T cell activation and expansion in cultures of tumor-infiltrating lymphocytes and will be included in clinical trials soon.

Contributed by Dorothee Herlyn, DVM, DSc, The Wistar Institute, Philadelphia, PA.



Por dentro do GBM

Bianca Costa Soares de Sá

Iniciamos nossas atividades de 2012 com a reunião científica do dia 10 de fevereiro, sob a coordenação do Dr. Marcus Maia, da Santa Casa de São Paulo. É importante lembrar que todas as reuniões mensais já têm suas datas determinadas e serão divulgadas no nosso site e também por e-alerts. Gostaríamos de contar com a participação dos sócios de todas as regiões do país. Os mesmos poderão assistir por vídeo-streaming, através do nosso site, e participar via chat ao vivo. As reuniões serão gravadas e estarão disponíveis no site para aqueles que não puderem participar ao vivo.

Uma notícia importante é a aprovação do medicamento Vemurafenib, da Roche, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Ainda não temos os detalhes dos dados da comercialização do produto no Brasil. Esta droga, juntamente com o Ipilimumab e o GSK2118436, que estão em processo de análise para liberação em nosso país, inauguram uma nova fase no tratamento do melanoma metastático, bastante promissora, mas ainda recente. Os pacientes que irão se beneficiar com o seu uso devem ser muito bem selecionados e monitorados através de equipe multidisciplinar. Lembramos que este ano, pela primeira

vez, o Brasil irá sediar o Congresso Mundial de Câncer de Pele, sob a coordenação da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica (SBCD), Hospital AC Camargo e também o Grupo Brasileiro de Estudos do Melanoma (GBM). O evento será em São Paulo, no início de agosto, e contará com vários convidados nacionais e internacionais e temas importantes em melanoma, incluindo o Curso pré-congresso de Dermatoscopia. As inscrições estão abertas no site www.skincancer2012.com. Não deixem de aproveitar esta oportunidade de atualização em câncer da pele.



Ombudsman

Mauro Enokihara

Estive no último dia 04 de fevereiro no Rio de Janeiro, na reunião do Conselho Deliberativo da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), para o início das comemorações dos 100 anos da Sociedade. Em conversa com alguns colegas sobre as atividades do GBM, exercendo a função de ouvidor – posição que assumi até agosto de 2013 –, mais de um colega comentou sobre a importância dos cursos itinerantes que foram realizados no passado, pela atualização e a possibilidade de integração com outras especialidades da região,

bem ao espírito multidisciplinar e multicêntrico que norteia o GBM, e sobre a possibilidade de inserir dados no Registro Brasileiro sobre Melanoma. Comentei que externaria as informações nesta coluna, um dos canais de comunicação com a Diretoria do GBM. Por outro lado, sei que estas reivindicações estão na pauta de realizações que a Diretoria, sob a Presidência da Dra. Bianca Costa Soares de Sá, quer realizar, e que outra meta desta gestão é estimular o preenchimento do Registro Brasileiro de Notificação sobre Melanoma. Em tempo, quero comentar também

sobre o site do GBM, pois outro dia uma colega alertou sobre o site estar desatualizado. Precisamos atualizá-lo, colocar os Boletins e, uma sugestão: colocar na área destinada aos associados o conteúdo das reuniões mensais, que estão sendo transmitidas pela Internet no site do GBM. Por fim, um convite: vamos participar do XIV World Congress on Cancer of the Skin, sob a Presidência do Prof. Marcus Maia, no período de 1 a 4 de agosto de 2012 em São Paulo, evento onde o GBM é um dos organizadores (www.skincancer2012.com).

INOVAÇÃO

ANTHELIOS XL FLUIDE 60 MEXOPLEX®

UMA NOVA COMBINAÇÃO DE FILTROS PARA UMA MAIOR EFICÁCIA

- Ultra proteção ampla e fotoestável UVB/UVA: FPS 60 / PPD 38
- Máxima tolerância

MELHOR AVALIAÇÃO SÉRIAS + TEXTURAS FLUIDAS

Acces: www.portaldodermatologista.com.br
LA ROCHE-POSAY, A EXIGÊNCIA DERMATOLÓGICA.

Fonte: Estudo realizado com Anthelios XL Fluide 60 Mexoplex. França 2009.



PHOTOPROT FPS 100

Primeiro fotoprotetor com tecnologia de nanocápsulas biodegradáveis.

- Promove simultaneamente a reflexão e absorção da radiação UV
- Hipoalergênico/ Não comedogênico²
- Dermatologicamente testado²
- Indicado para todos os tipos de pele, inclusive peles sensíveis³
- FPS 100 / PPD 34³ UVA

Referências Bibliográficas: (1) McKean M. 1997 Inhibition of UVB induced DNA photodamage in mouse epidermis by topically applied alpha-tocopherol; (2) Retilagem do produto; (3) Estado Clínico para Determinação da Eficácia Fotoprotetora para UVA – Metodologia PPD. Mecosin Instituto da Pele, Proj. 853/10.

Rua Olímpicas, 342 - 1º andar
Rua Uruguaiana, 1219-1000-0000
São Paulo/SP - Tel: (11) 3573-8000
SAC 0800 724 65 22
www.biolarb.com.br

Informações adicionais disponíveis à classe médica mediante solicitação.

BIO L A R B
DERMATOLOGISTAS



DIRETORIA GBM

Presidente: Bianca Soares de Sá / **1ª vice-pres.:** Alberto Wainstein / **2ª vice-presidente:** Carlos Barcaui / **Secretária geral:** Selma Cermea / **1º secretário:** Felice Riccardi / **Tesoureiro:** Elimar Gomes / **1º tesoureiro:** Flavio Cavarsan / **Diretor Científico:** João Duprat / **Diretor de Informática:** Eduard Brechtbühl / **Assuntos Internacionais:** Ivan Dunshee / **Editor do Boletim:** Gilles Landman

EXPEDIENTE

Publicação trimestral do Grupo Brasileiro Multidisciplinar e Multicêntrico para Estudo de Melanoma – GBM
Jornalistas Responsáveis: Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992 e Adriana Mello
Secretaria Executiva: R. Joaquim Nabuco, 47, sl.103 – 04621-000 – São Paulo, SP
Tel (11) 5542.8216 – Fax (11) 5543.1141 – gbm@gbm.org.br – www.gbm.org.br
Coordenação editorial: Informedical Publicações Médicas
Tiragem: 11.000 exemplares