

## CO35

### Ensaio *in vitro* de avaliação do efeito antitumoral de inibidores glicolíticos

Andrea Cunha<sup>1\*</sup>, Ana Catarina Rocha<sup>1,2</sup>, Daniela Silva<sup>1</sup>, Flávia Barbosa<sup>1,3</sup>, Bruno Sarmento<sup>1,4</sup>, Odília Queirós<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IINFACTS - Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

<sup>2</sup>Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal

<sup>4</sup>IS Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Portugal

Autor para correspondência: Andrea Cunha

\*✉ [andrea.cunha@iucs.cespu.pt](mailto:andrea.cunha@iucs.cespu.pt)

#### Resumo

**Introdução:** A quimioterapia é particularmente tóxica para as células tumorais; porém, não é específica, sendo responsável por importantes efeitos adversos associados ao tratamento [1,2]. O "Efeito Warburg" é uma característica do cancro, que consiste numa alteração metabólica na produção de energia da fosforilação oxidativa para a glicólise, mesmo na presença de O<sub>2</sub> [3]. A ativação contínua da glicólise conduz a um rápido aumento de energia e de lactato, promovendo a proliferação, a invasão e a resistência à quimioterapia [4]. O 3-bromopiruvato (3BP), o dicloroacetato (DCA) e a 2-desoxiglicose (2DG) são agentes anti-glicolíticos que inibem o metabolismo energético da célula tumoral, levando à depleção do ATP celular [5]. **Objetivos:** Este trabalho visou desvendar os mecanismos moleculares de ação do 3BP, do DCA e da 2DG em linhas de células tumorais de pulmão. **Material e Métodos:** A sensibilidade das linhas celulares A549 e NCI-H460 aos compostos 3BP, DCA e 2DG foi avaliada, assim como o seu efeito na viabilidade, metabolismo, proliferação e migração. A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio de sulforrodamina B. O metabolismo foi

analisado através da quantificação de lactato, glicose e ATP, após a exposição das células aos compostos. Os seus efeitos na proliferação e na migração celular foram determinados pela % de incorporação de BrdU e pelo ensaio da ferida, respetivamente. **Resultados:** Verificou-se que a linha celular NCI-H640 era a mais sensível a todos os compostos. Estas diferenças não foram devidas à expressão de MCT1 (o principal transportador de 3BP) e/ou de CD147 (a sua chaperone). Relativamente ao metabolismo, foi verificado um menor consumo de glicose e produção de lactato, mas o efeito mais notável foi nos níveis de ATP, com todos os compostos induzindo uma depleção de energia em ambas as linhas celulares. O 3BP foi o único composto que diminuiu significativamente a migração, mas apenas na linha celular NCI-H460. Foi, também, observado que o DCA foi o composto que levou a uma maior inibição da proliferação em ambas as linhas celulares. **Conclusões:** Os resultados obtidos permitem concluir que estes compostos podem ter um potencial na modulação metabólica e na inibição do crescimento dos tumores pulmonares.

**Palavras-chave:** Cancro, efeito de Warburg, metabolismo celular, inibidores glicolíticos.

#### Objetivos de aprendizagem

- O conhecimento do metabolismo celular pode levar à identificação de novos alvos terapêuticos e a um tratamento mais específico e eficaz do cancro.
- A reprogramação metabólica das células tumorais constitui o calcanhar de Aquiles do cancro, criando um potencial para novos alvos terapêuticos.
- O 3BP e o DCA apresentam atividade antitumoral, visando o metabolismo das células tumorais, inibindo a via glicolítica e esgotando o ATP celular.

#### Referências

- [1] Hussain S. Nanomedicine for Treatment of Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol*, 890: 137-47, 2016.
- [2] Carnio S, Novello S, Mele T, Levra MG, Scagliotti GV. Extending survival of stage IV nonsmall cell lung cancer. *Semin Oncol*, 41(1): 69-92, 2014.
- [3] Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 123(3191): 309-14, 1956.
- [4] Becelli R, Renzi G, Morello R, Altieri F. Intracellular and extracellular tumor pH measurement in a series of patients with oral cancer. *J Craniofac Surg*, 18(5): 1051-4, 2007.
- [5] Ko, YH, Smith BL, Wang Y, Pomper MG, Rini DA, Torbenson MS, Hullihen J, Pedersen PL. Advanced cancers: eradication in all cases using 3-bromopyruvate therapy to deplete ATP. *Biochem Biophys Res Commun*, 324(1): 269-75, 2004.