

3 INIBIÇÃO DA EXPRESSÃO DE KRAS MUTADO EM CÉLULAS HUMANAS DE CANCRO DO CÓLON

Brito H.1, Lavrado J.1, Moreira R.1, Paulo A.1, Rodrigues C.M.P.1,2, Borralho P.M.1,2

Mutações no KRAS encontram-se presentes em 35-45% de tumores do cólon, sendo um importante alvo no tratamento do cancro, para o qual não existe terapêutica dirigida. O objetivo deste trabalho foi regular negativamente a transcrição deste oncogene e avaliar o efeito dessa estratégia na proliferação e morte de células tumorais de cancro do cólon (CC).

Utilizaram-se quatro ligandos de G-Quadruplexos sintetizados no iMed.Ulisboa (Grupo de Química Medicinal) e avaliou-se o seu efeito na viabilidade e morte celular através de ensaios de metabolismo de MTS e por Guava ViaCount, em células de CC com KRAS mutado (HCT116 e SW620) e em células com KRAS *wild-type* (HEK293T). A expressão da proteína KRAS foi avaliada por *immunoblotting*.

Os valores de IC_{50} determinados situaram-se entre 0,3-3,46 μ M, 0,55-4,74 μ M e 0,50-6,57 μ M, respetivamente, em células HCT116, SW620 e HEK293T. A morte celular foi avaliada após 72 h de exposição a concentrações equitóxicas (IC_{50}) destes ligandos, as quais aumentaram a morte celular geral quase 2 vezes, tendo a apoptose aumentado entre 2 e 5 vezes em células HCT116 e SW620, relativamente ao controlo ($p < 0,05$). Em contraste, a exposição de células HEK293T a concentrações equitóxicas dos ligandos, não resultou em aumento significativo de morte celular por apoptose. Curiosamente, alguns compostos demonstraram ser 2,5 vezes mais eficazes do que o 5-Fluorouracilo no aumento da apoptose. Mais ainda, os ligandos reduziram a expressão proteica de KRAS em todas as linhas celulares.

Estes resultados sugerem maior dependência das linhas celulares tumorais da sinalização via KRAS, em particular de células humanas de CC HCT116, indicando que a inibição deste oncogene poderá constituir uma nova abordagem terapêutica promissora no tratamento de tumores com KRAS mutado.

Financiado por SPG e FCT (EXPL/QEQ-MED/0502/2012)

1Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal; 2Departamento de Bioquímica e Biologia Humana, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal;