

#### 4 BUTIRATO E IRINOTECANO: UMA NOVA ABORDAGEM PARA O TRATAMENTO DO CANCRO COLORRETAL

Encarnação J.C. 1,2, Pires A.S. 1,3,4,5, Gonçalves T.J. 1,2, Casalta-Lopes J.E. 1, Gonçalves AC 5,6, Abrantes A.M. 1,4,5, Sarmiento-Ribeiro A.B. 5,6, Botelho M.F. 1,4,5

**Introdução:** Uma dieta rica em fibras está relacionada com um baixo risco de desenvolvimento do cancro colorretal (CCR). A fermentação de fibras dietéticas pela microflora intestinal resulta na produção de butirato. Este tem sido reportado como um agente quimiopreventivo. O irinotecano é usado como segunda linha de tratamento para o CCR. O uso de compostos naturais capazes de sensibilizar as células resistentes à quimioterapia parece ser uma solução a considerar. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da combinação de butirato com o irinotecano em três linhas celulares de CCR.

**Material:** As células C2BBe1, LS1034 e WiDr foram incubadas com diferentes concentrações de butirato de sódio (1-50mM) e irinotecano (0,1-100  $\mu$ M), isoladamente e em combinação. Para determinar o IC<sub>50</sub> (concentração que inibe a proliferação em 50%) às 48, 72 e 96 horas, a proliferação celular foi avaliada pelo ensaio MTT. Foi realizado o ensaio de citometria de fluxo de modo a avaliar a viabilidade celular e os tipos de morte induzida, apoptose (rácio BAX/BCL-2) e a expressão do glutatião reduzido (GSH).

**Resultados:** O aumento da concentração de butirato resulta no decréscimo da proliferação e viabilidade celular, no aumento do rácio BAX/BCL-2 e no ligeiro aumento da expressão de GSH, relativamente ao controlo, nas três linhas celulares. Quando as células são sujeitas ao tratamento simultâneo com butirato e irinotecano, existe sinergia. Este efeito é mais notável na linha LS1034 e menos notável na linha WiDr.

**Conclusões:** Este estudo sugere que a combinação do butirato com o irinotecano tem um efeito anti-proliferativo significativo nas três linhas celulares, apesar do seu diferente perfil genético e da sua localização de origem. O uso de compostos naturais como o butirato em combinação com agentes quimioterapêuticos poderá ser uma nova solução para o tratamento do CCR.

1 Unidade de Biofísica, FMUC, Coimbra; 2 FFUC, Coimbra; 3 FCTUC, Coimbra; 4 IBILI, FMUC, Coimbra; 5 CIMAGO, FMUC, Coimbra; 6 Clínica Universitária de Hematologia e Unidade de Biologia Molecular Aplicada, FMUC, Coimbra.