

# **AVALIAÇÃO IN SILICO E IN VITRO DA MODULAÇÃO DA ENZIMA LACTATO DESIDROGENASE (LDH) PELO FÁRMACO MEBENDAZOL NO METABOLISMO TUMORAL GÁSTRICO**

Dyane Rocha Aragao, Emerson Lucena da Silva, Pedro Filho Noronha de Souza, Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes, Maria Elisabete Amaral de Moraes, Raquel Carvalho Montenegro

A enzima Lactato Desidrogenase (LDH) está amplamente associada com a reprogramação metabólica tumoral, processo essencial para manutenção do perfil proliferativo, e dessa forma se torna um alvo ideal para o desenvolvimento de novas terapias. O objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito da modulação metabólica do fármaco Mebendazol (MBZ) sob a enzima LDH como alvo na carcinogênese gástrica. Inicialmente foram realizadas análises in silico, sendo avaliado o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do MBZ por meio das ferramentas admetSAR e SwissTargetPrediction. Também foi utilizado o banco de dados de proteínas (PDB) para obtenção da melhor estrutura da LDH depositada para os ensaios de docking molecular. Logo após, as informações foram inseridas no servidor DockThor para a realização do docking molecular. Nas análises in vitro, foi avaliado o potencial citotóxico do MBZ na linhagem metastática gástrica AGP-01 e na linhagem normal MNP-01. Em seguida foi avaliada a atividade enzimática e a expressão gênica da LDH com o tratamento com MBZ. O perfil farmacocinético mostrou que há uma alta probabilidade de absorção intestinal e não inibitória das proteínas CYP 2D6, 2C9 e 2C19. Já a farmacodinâmica mostrou que o LDH não é um dos alvos do MBZ. Apesar disso, a análise de docking demonstrou que o MBZ se liga na enzima LDH por meio de ligações de hidrogênio com os aminoácidos Arg268, Val269, His270 e Asp257. A análise de citotoxicidade demonstrou que o fármaco possui um efeito seletivo e antitumoral com CI50 de 0,2 e 0,74  $\mu\text{M}$  nas linhagens AGP-01 e MNP-01, respectivamente. Os resultados in vitro também mostraram que o MBZ reduziu significativamente a atividade enzimática, assim como a expressão de LDHA ( $p < 0,01$  e  $p < 0,05$ , respectivamente). A partir desses resultados é possível inferir o potencial do fármaco MBZ como modulador metabólico tumoral, sendo de interesse terapêutico para o tratamento do câncer gástrico. Gostaria de agradecer ao CNPq pelo financiamento da bolsa.

**Palavras-chave:** CÂNCER GÁSTRICO. METABOLISMO. MEBENDAZOL. LACTATO DESIDROGENASE.