

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 μM 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.