

AVALIAÇÃO DA AÇÃO SINÉRGICA DA MELATONINA E DO ALPELISIB EM LINHAGENS CELULARES DE CÂNCER DE MAMA COM MUTAÇÃO GÊNICA EM PIK3CA

Bianca Lara Venâncio de Godoy¹, Jucimara Colombo¹, Noam Falbel Pondé², Luiz Gustavo Almeida Chuffa³, Debora Aparecida Pires de Campos Zuccari¹

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

²IQVIA Biotech, São Paulo, SP, Brasil

³Instituto de Biociências (IBB/UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Introdução

Cerca de 30-40 % dos tumores de mama apresentam mutação no gene PIK3CA. Esse oncogene codifica a subunidade p110 α da proteína PI3K. Alterações em PIK3CA resultam em uma via PI3K-AKT-mTOR hiperativada, como a mutação H1047R (c.3140A>G), que leva ao ganho de função da isoforma catalítica p110 α . O papel desta via se mostra importante em tumores mamários HER2+ e triplo-negativos. Recentemente foi aprovado pela FDA e ANVISA o Alpelisib (BYL719), um inibidor oral de PI3K α -específico que atua seletivamente na p110 α . Por outro lado, a melatonina, hormônio secretado pela glândula pineal, apresenta relevantes efeitos anti-neoplásicos no câncer de mama já comprovados por nosso grupo de pesquisa (BORIN et al, 2016) e atua reduzindo a expressão de proteínas da via PI3K. Visto isso, a melatonina pode ser capaz de potencializar o efeito do Alpelisib nos tumores de mama.

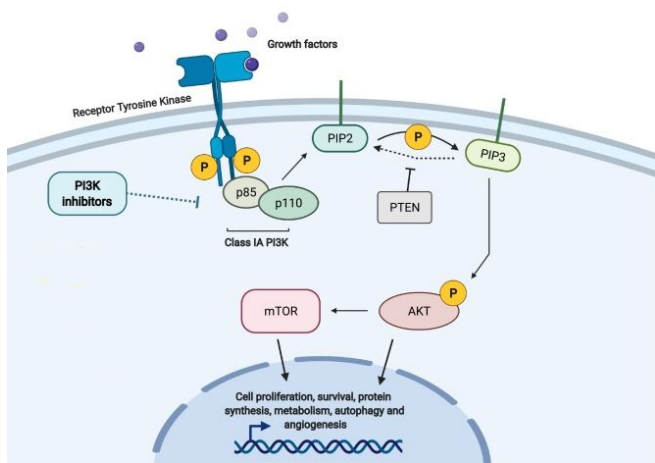


Figura 1. Esquema da via de sinalização PI3K-AKT-mTOR (adaptado de VAN DER PLOEG et al, 2021).

Objetivos: Avaliar a ação sinérgica da Melatonina e do Alpelisib em linhagens de câncer de mama portadoras da mutação gênica H1047R em PIK3CA, com relação à viabilidade celular e à expressão proteica de alvos da via PI3K-AKT-mTOR.

Casística e Métodos

Tratamento com Melatonina (1mM) e/ou Alpelisib (1 μ M) por 24 horas

Viabilidade celular (MTT)

Imunocitoquímica

- Proteínas:**
- PIK3CA
 - mTOR
 - caspase-3
 - HIF-1 α

Linhagens celulares:

- MDA-MB-468
- MDA-MB-453 (H1047R)
- T47-D (H1047R)

Resultados

Figura 2. Avaliação da viabilidade celular.

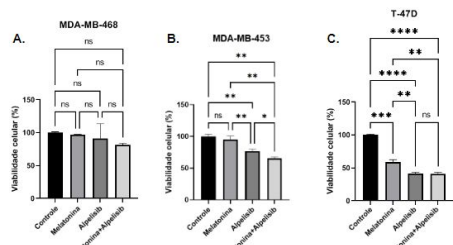


Figura 3. Avaliação da expressão proteica de PIK3CA.

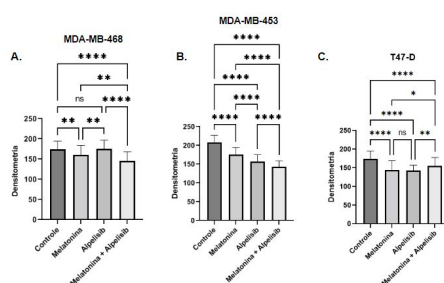


Figura 4. Avaliação da expressão proteica de mTOR.

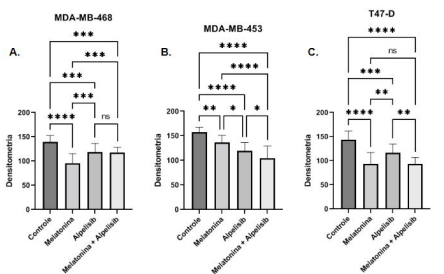


Figura 5. Avaliação da expressão proteica de caspase-3.

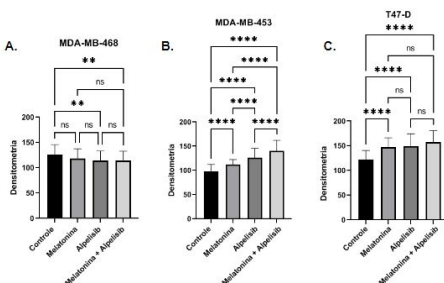
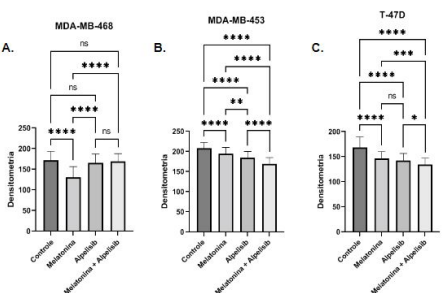


Figura 6. Avaliação da expressão proteica de HIF-1 α .



Após a realização dos ensaios de viabilidade celular e imunocitoquímica, foi feita a análise estatística por teste ANOVA. (*, **, ***, ****) Valor significativo e (ns) valor não significativo.

Conclusões

Houve ação sinérgica da Melatonina e do Alpelisib nas linhagens portadoras da mutação em relação à inibição da viabilidade celular e da expressão proteica de PIK3CA, mTOR e HIF-1 α , como também, em relação ao aumento da expressão proteica de caspase-3. Esses resultados indicam que pode haver benefício no uso combinado de Melatonina e Alpelisib em mulheres com câncer de mama portadoras da mutação gênica em PIK3CA.

REFERÊNCIAS:
BORIN, T. F. et al. Melatonin decreases breast cancer metastasis by modulating Rho-associated kinase protein-1 expression. *Journal of Pineal Research*, v. 60, n. 1, p. 3-15, 1 jan. 2016.
Guo S, Loibl S, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Denkert C. PIK3CA H1047R Mutation Associated with a Lower Pathological Complete Response Rate in Triple-Negative Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Taxane-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2020 Jul;52(3):689-696. doi: 10.4143/crt.2019.497. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32019278; PMCID: PMC7373870.
van der Ploeg P, Uittenboogaard A, Thijs AMJ, Westgeest HM, Boere IA, Lambrechts S, van de Stolpe A, Bekkers RLM, Plek JMJ. The effectiveness of monotherapy with PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2021 Nov;163(2):433-444. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.07.008. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34253390.

Contato

debora.zuccari@famerp.br ou bianca.godoy@edu.famerp.br

Apoio:

