

## CO-016 - TERAPIA DE PRECISÃO DIRECCIONADA PARA O CARÁCTER ESTAMINAL E QUIMIORESISTENTE DE SUBTIPOS DISTINTOS DE CANCRO COLORECTAL

Lucília Pebre Pereira<sup>1</sup>; Íris Guerreiro<sup>1</sup>; Mariana Santos<sup>1</sup>; Marlene Duarte<sup>1</sup>; Cristina Albuquerque<sup>1</sup>

1 - Unidade de Investigação em Patobiologia Molecular (UIPM), Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E (IPOLFG, EPE), 1099-023 Lisboa, Portugal

**Introdução:** Apesar dos avanços no tratamento, e, considerando que uma elevada percentagem dos doentes com cancro colorectal (CCR) experienciam recidiva devido à metastização e quimioresistência, neste estudo pretenderam-se identificar as melhores opções de terapia para subtipos específicos de CCR recentemente propostos.

**Métodos:** Um painel de linhas de CCR representando diferentes subtipos de tumor com instabilidade (MSI) ou estabilidade (MSS) de microssatélites e/ou instabilidade cromossómica (CIN) - HCT116 (MSI, estadio-IV); LoVo (MSI,metástase); SW480 (MSS,CIN) e HT29 (MSS,CIN,BRAF+) e LS174T (MSI), ambas representando tumores mucinosos, associados à quimioresistência - foi seleccionado para realização de ensaios antiproliferativos com agentes citostáticos, nutracêuticos, inibidores de deacetilases de histonas e metiltransferases e moduladores de vias de sinalização específicas. A análise da expressão de marcadores de células estaminais tumorais, transição epitelial-mesenquimal, proliferação e quimioresistência foi realizada por RT-qPCR após tratamento.

**Resultados:** A linha SW480 (subtipo epitelial, CIN, elevada activação da sinalização Wnt) demonstrou maior sensibilidade aos tratamentos. Contrariamente, HT29 e LS174T demonstraram maior resistência aos agentes citostáticos, e.g. 5-Fluorouracil, corroborando a resistência dos tumores mucinosos ao tratamento convencional. Destas, a HT29 demonstrou ser a mais resistente, de acordo com a conjugação MSS e BRAF+ (pior prognóstico). Curiosamente, esta linha demonstrou maior sensibilidade ao Irinotecano, com diminuição da proliferação celular, expressão de marcadores de células estaminais e sinalização Wnt, sugerindo a potencialidade do Irinotecano no tratamento de subtipos de tumor com características semelhantes. Contrariamente, a LS174T e a LoVo, ambas com MSI e sobreexpressão de CEA, demonstraram resistência ao Irinotecano. De salientar a acção transversal dos nutracêuticos em todas as linhas/subtipos.

**Conclusões:** Linhas representativas de subtipos de tumor distintos demonstraram perfis de resposta variáveis face a diferentes fármacos/compostos, sugerindo terapêuticas específicas para determinado subtipo. Atendendo à acção transversal dos nutracêuticos, sugerimos que estes possam ajudar a contornar a quimioresistência e/ou toxicidade, possivelmente em sinergia com regimes quimioterapêuticos específicos.