



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)



Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista

1ª Consultoria Acadêmica – Disciplina: Bioquímica Metabólica

Bolsista: Gabrielle Andrade Mota – Graduanda do 3º período

Orientador: Prof. Dr. Cícero Francisco Bezerra Felipe

ALTA TAXA DE GLICÓLISE EM TUMORES E ALVOS PARA QUIMIOTERAPIA

1. Justificativa

Uma das maiores causas de morte na população mundial, o câncer tem incidência crescente e suscita o aparecimento de novas terapias que possam impactar positivamente na qualidade de vida dos indivíduos. Nesse contexto, a glicólise, processo metabólico indispensável para determinadas células e proeminente nas células tumorais, caracteriza-se como um alvo promissor na realização de pesquisas voltadas ao desenvolvimento de substâncias antitumorais.

2. Introdução

A glicólise foi a primeira via bioquímica a ser completamente elucidada e representa uma importante, quando não a única, forma de obtenção de energia para as células. Esta via é composta de dez etapas, divididas em duas fases: a fase de investimento, na qual são gastos dois mols de ATP por mol de glicose para iniciar a via e a fase compensatória, em que são produzidos quatro mols de ATP, dois mols de piruvato e dois mols de NADH por mol de glicose. Todas as enzimas envolvidas nessa via encontram-se no citosol celular, sendo a hexocinase, a fosfofrutocinase-1 e a piruvato cinase, as enzimas reguladoras da via (AKRAM, 2013; NELSON, COX, 2014).

O piruvato produzido ao final da glicólise pode seguir caminhos diferentes, conforme as situações nas quais a célula se encontra. Na presença de oxigênio, o piruvato sofre uma descarboxilação oxidativa, formando a molécula de acetil-CoA, a qual é oxidada no ciclo do ácido cítrico; os elétrons gerados neste conjunto de reações são transferidos, na sequência, na cadeia transportadora de elétrons, até o oxigênio. Ao contrário, em situação de hipóxia, piruvato é quimicamente reduzido a lactato pela enzima lactato desidrogenase. Esta reação

é particularmente importante para os eritrócitos, uma vez que estas células são desprovidas de mitocôndrias e, como tal, são incapazes de realizar a fosforilação oxidativa, na medida em que origina piruvato e uma quantidade reduzida de ATP (GILL et al, 2016).

3. Ambiente tumoral e terapias anticâncer

O câncer consiste em modificações da estrutura e do funcionamento celular que podem estar correlacionadas a fatores genéticos, infecções virais ou exposição a substâncias tóxicas. A formação do tumor, no entanto, depende de um maior número de condições, incluindo aumento do potencial replicativo celular, angiogênese, inibição do processo de apoptose e bloqueio da resposta a sinais inibidores de crescimento. Nesse sentido, em contraste com células saudáveis, as células tumorais manifestam proliferação descontrolada, diferenciação e perda de função, poder de invasão e de metástase (ONUCHIC, CHAMMAS, 2010; NELSON, COX, 2014). Do ponto de vista metabólico, tais células apresentam taxa de glicólise cerca de 200 vezes maior em relação a células de tecidos normais (efeito Warburg), fator decorrente das condições de hipóxia que acompanham seu desenvolvimento, além de disfunção mitocondrial e comprometimento de enzimas do ciclo do ácido cítrico provocado por mutações genéticas. Com isso, o consumo de glicose nas células tumorais é aumentado, tornando um importante alvo para terapias anticâncer (GILL et al, 2016).

As alterações no metabolismo das células tumorais parecem relacionar-se ao microambiente tumoral e à ausência de redes de capilares em 50 a 60% dos tecidos que rodeiam os tumores, o que desencadeia uma situação de hipóxia tecidual, na qual a pressão parcial de oxigênio se encontra abaixo de 15mmHg (REINA-CAMPOS, MOSCAT, DIAZ-MECO, 2017; GARCÍA-CANÁVERAS, CHEN, RABINOWITZ, 2019). Como consequência da hipóxia, ocorre um aumento da produção de lactato com consequente acidificação do ambiente extracelular e ativação do fator de transcrição induzido por hipóxia (HIF-1), o qual induz a expressão dos genes responsáveis pela produção dos transportadores de glicose GLUT1 e GLUT3, cuja atividade independe da insulina. Dessa maneira, o transporte de glicose para o interior da célula é intensificado, provocando um aumento da velocidade das reações da glicólise e este fato parece estar diretamente relacionado à agressividade do tumor. Atrelado a isso, o pH intracelular levemente básico contribui para o impedimento de uma resposta imunológica adequada e para o aumento da glicólise, respectivamente (GARCÍA-CANÁVERAS, CHEN, RABINOWITZ, 2019; NAGAO et al, 2019).

Neste contexto, o controle da proliferação tumoral pode envolver três estratégias distintas, que visam: 1) a regulação de proteínas relacionadas à via glicolítica, como os transportadores da família GLUT, triglicerídeos de cadeia média (MCTs), as enzimas lactato desidrogenase A (LDHA), hexocinase 2 (HK2) e piruvato cinase M2 (PKM2); 2) a regulação de fatores relacionados ao controle de vias metabólicas, a exemplo do HIF-1 α , da proteína cinase B (AKT) e da proteína cinase ativada por AMP (AMPK), responsáveis por controlar os níveis de lactato e LDHA das células tumorais; e 3) a alteração da proliferação e

apoptose das células tumorais a partir de processos metabólicos (WANG et al, 2018). Neste contexto, algumas substâncias têm sido testadas, como a benserazida (Benz), cuja atividade inibitória da HK2 se dá pela ligação do domínio pirogalol ao sítio de ligação da glicose dessa enzima, a partir de ligações de hidrogênio, de modo a promover a interrupção da glicólise. Com isso, devido à baixa toxicidade, favorável absorção, distribuição e metabolismo, a Benz, quando associada a outros medicamentos antitumorais, pode diminuir as doses de drogas quimioterápicas e os efeitos adversos desencadeados. Paralelamente, a metformina, medicamento amplamente utilizado no tratamento de diabetes tipo 2, tem apresentado características anticâncer promissoras, considerando-se a alteração dos níveis de glicose e insulina na corrente sanguínea por ele provocada (PODHORECKA, IBANEZ, DMOSZYŃSKA, 2017; WANG et al, 2018).

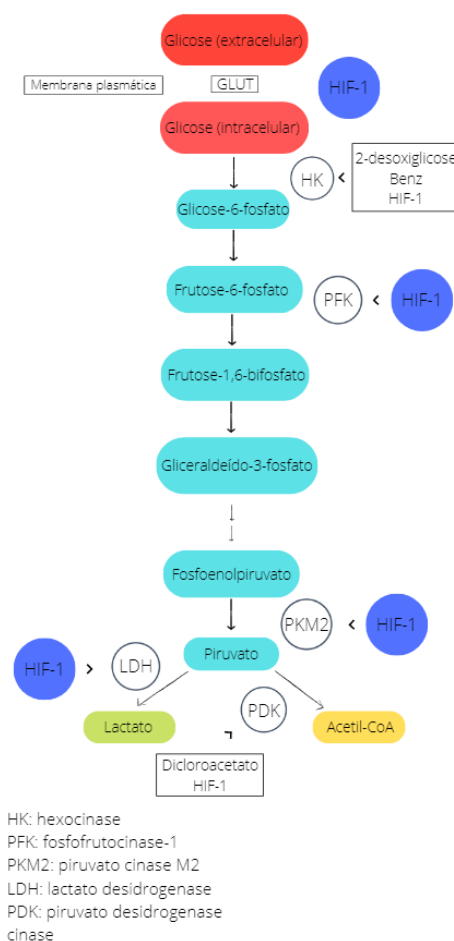


Figura: Esquema de inibição da glicólise
Fonte: adaptado de GILL et al (2016)

Os efeitos da metformina são relacionados a mecanismos dependentes e independentes de AMPK. Nesse sentido, a droga também se encaixa na classe dos antifolatos, promovendo a inibição da proliferação celular nos tecidos tumorais, além de também se relacionar com a ativação e desativação do gene p53. Assim, observa-se sua utilização combinada a 2-desoxiglicose (inibidor da HK2) na terapia de câncer de próstata, bem como a conjugação de dicloroacetato (inibidor da proteína cinase D) com metformina no câncer de

mama. No entanto, é válido ressaltar a atuação dupla desse medicamento, pois o mesmo provoca tanto a inibição da glicólise quanto da fosforilação oxidativa, o que justifica o uso conjunto a outras drogas (GOMES, 2018).

De maneira análoga, o galato de epigallocatequina, também conhecido como epigallocatequina-3-galato (EGCG), polifenol encontrado em abundância no chá verde, destaca-se por sua atividade anticâncer em modelos animais. Nessa perspectiva, o composto provoca o aumento do processo de apoptose, além de diminuir a expressão de HIF1 α e, conseqüentemente, dos transportadores GLUT, representando outro mecanismo de inibição da glicólise. Em complementariedade, o fator de crescimento vascular endotelial, VEGF, também tem sua expressão diminuída em tumores de câncer de mama diante da utilização de EGCG, o que inibe a angiogênese e o crescimento do tumor. Assim, semelhante a outras substâncias atualmente em estudo, cujos mecanismos de ação se relacionam às condições de hipóxia e de glicólise aumentada nas células tumorais, o EGCG apresenta provável eficácia como agente coadjuvante no tratamento de câncer de mama (WEI et al, 2018).

4. Referências

AKRAM, M. Mini-review on Glycolysis and Cancer. **Journal of Cancer Education**, Rawalatok, Paquistão, v. 28, n. 3, p. 454-457. 2013.

GARCÍA-CANÁVERAS, J. C.; CHEN, L.; RABINOWITZ, J. D. The Tumor Metabolic Microenvironment: Lessons from Lactate. **Cancer Research**, Princeton, Estados Unidos, v. 79, n. 13, p. 3155-3162. 2019.

GILL, K. S. et al. Glycolysis inhibition as a cancer treatment and its role in an anti-tumour immune response. **Biochimica et Biophysica Acta**, Cork, Irlanda, v. 1866, n. 1, p. 87-105. 2016.

GOMES, S. A. et al. p53 and glucose metabolism: an orchestra to be directed in cancer therapy. **Pharmacological Research**, Porto, Portugal, v. 131, p. 75-86. 2018.

NAGAO, A. et al. HIF-1-Dependent Reprogramming of Glucose Metabolic Pathway of Cancer Cells and Its Therapeutic Significance. **International Journal of Molecular Sciences**, Tóquio, Japão, v. 20, n. 2, p. 238. 2019.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre. Artmed, 2014.

ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. Câncer e o microambiente tumoral. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 89, n. 1, p. 21-31. 2010.

PODHORECKA, M.; IBANEZ, B.; DMOSZYŃSKA, A. Metformin – its potential anti-cancer and anti-aging effects. **Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej**, Lublin, Polônia, v. 71, p. 170-175. 2017.

REINA-CAMPOS, M.; MOSCAT, J.; DIAZ-MECO, M. Metabolism shapes the tumor microenvironment. **Current opinion in cell biology**, Califórnia, Estados Unidos, v. 48, p. 47-53. 2017.

WANG, G. et al. New strategies for targeting glucose metabolism–mediated acidosis for colorectal cancer therapy. **Journal of Cellular Physiology**, Xangai, China, v. 234, p. 348-368. 2018.

WEI, R. et al. Suppressing glucose metabolism with epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces breast cancer cell growth in preclinical models. **Food & Function**, Londres, Inglaterra, v. 9, p. 5682–5696. 2018.