

## **Radiocomplexos dirigidos a organelos celulares para terapia Auger do cancro**

Rafael P. Silveira <sup>1</sup>, Ana M. Urbano <sup>2</sup>, Paulo J. Oliveira <sup>3</sup>, António Paulo <sup>4</sup>, Célia Fernandes<sup>4</sup>, Joana F. Santos<sup>4</sup>, Ana R. Julião<sup>4</sup>, Sandra I. Mota <sup>3</sup>

1 - Rafael Paulo Silveira; 3560-172 Sátão, Viseu; 935667499; rafauni17@hotmail.com; CNC – Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, CIBB, University of Coimbra, Portugal

2 - Department of Life Sciences, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

3 - CNC – Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, CIBB, University of Coimbra, Portugal

4 - Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Campus Tecnológico e Nuclear

**Introdução:** As terapias moleculares dirigidas por radionuclídeos (TMDR) têm surgido como uma ferramenta eficiente para o tratamento de cancro. Estas estratégias permitem direcionar a radiação ionizante especificamente para as células malignas, reduzindo assim os danos em tecido saudável. O Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA), uma proteína sob expressa especificamente em células cancerígenas da próstata, é considerada como um bom biomarcador da doença, por outro lado como alvo para terapias direcionadas. Além disso, organelos celulares como a mitocôndria, têm surgido como potenciais alvos para terapias à base de radioterapia.

**Objetivos:** O projeto AugerTher pretende desenvolver novas estratégias TMRD, utilizando um radionuclídeo Índio-111 funcionalizado com um ligando para o PSMA (PSMA<sub>617</sub>) para um direcionamento específico para as células do cancro da próstata. Além disso, a estrutura do radiocomplexo deverá conter um ligando condutor para o núcleo e para a mitocôndria, de modo a alvejar esses organelos. Neste estudo preliminar, pretendemos avaliar o efeito biológico do composto frio <sup>nat</sup>In-DOTAGA-AO na viabilidade celular e também no metabolismo energético das células.

**Material e Métodos:** Avaliámos a internalização do <sup>nat</sup>In-DOTAGA-AO em quatro modelos *in vitro* (PNT2, LNCaP, PC3-FLU e PC3-PIP) através de microscopia confocal. A citotoxicidade do composto foi avaliada através dos ensaios clonogénicos (sulforrodamina B e resazurina) e a bioenergética celular através do Agilent Seahorse XFe96 Analyzer. O potencial de membrana (PM) e os níveis do anião superóxido mitocondrial (mtO<sub>2</sub><sup>-</sup>) foram medidos usando as sondas, TMRM e MitoSOX, respetivamente.

**Resultados:** Após internalização, o <sup>nat</sup>In-DOTAGA-AO distribuiu-se no núcleo e nas mitocôndrias das células. Apesar do composto não ter induzido citotoxicidade, verificamos um decréscimo significativo na respiração mitocondrial, nomeadamente na respiração basal e máxima, bem como na respiração associada à produção de ATP e ao vazamento de protões, acompanhado por um aumento dos níveis de mtO<sub>2</sub><sup>-</sup> em todas as células. O composto também induziu uma despolarização do PM na linha não-tumoral, e uma hiperpolarização nas células cancerígenas.

**Discussão/Conclusão:** Os resultados sugerem que o composto poderá estar a interferir/inibir os complexos da cadeia transportadora de eletrões, resultando num desacoplamento da fosforilação oxidativa e conseqüentemente, diminuição da produção de energia e disfunção mitocondrial. Assim, estes resultados preliminares apoiam o desenvolvimento de radiocomplexos direcionados às células alvo através do ligando PSMA<sub>617</sub> e funcionalizados com grupos de direcionamento para organelos, nomeadamente o núcleo e as mitocôndrias.

Financiamento:

This work was supported by the European Regional Development (ERDF), through the COMPETE2020 – Operational Programme for Competitiveness and Internalization and Portuguese national funds via FCT - Fundação para a Ciência e a Tecnologia, under project PTDC/MED-QUI/1554/2020