

o THC modula o comportamento feminino, sendo este influenciado pela presença das hormonas sexuais (estrogénio e progesterona) [2]. O núcleo pré-óptico medial (MPN) e o núcleo ventromedial do hipotálamo (VMN) são dois núcleos hipotalâmicos que estão envolvidos na modulação das respostas comportamentais femininas, sendo que o primeiro ativa a proceptividade e o último a recetividade [3, 4]. Estão envolvidos, na regulação destes núcleos, dois neurotransmissores: o glutamato, que inibe a recetividade feminina; e o GABA, que tem uma ação dicotómica na motivação sexual feminina [5]. **Objetivos:** O presente estudo avaliou a ação do THC na modulação dos comportamentos sociais e sexuais, em ratos fêmeas, e as alterações induzidas pelo THC nas vias de sinalização no MPN e VMN e a forma como as hormonas sexuais influenciam estes parâmetros. **Material e Métodos:** As provas comportamentais foram realizadas em ratos fêmeas jovens ovariectomizados, aos quais foram administradas hormonas sexuais (benzoato de estradiol e progesterona) e THC. Após os testes e o

sacrifício dos animais, foi realizada imunofluorescência para determinar a expressão do transportador vesicular 2 do glutamato (VGlut2) e do GAD (descarboxilase do ácido glutâmico) 65/67. **Resultados:** Os resultados comportamentais demonstraram que as fêmeas EB+P exibiram uma maior preferência pelo parceiro macho e uma maior proceptividade e recetividade do que as fêmeas Oil ou EB, visto que a presença de ambas as hormonas sexuais facilita a resposta sexual feminina, e as fêmeas EB apresentaram os valores mais baixos, uma vez que o estradiol isolado inibe o comportamento sexual feminino. Foi também demonstrado que, em todos os parâmetros avaliados, as fêmeas tratadas com THC apresentam respostas comportamentais similares ou até mais facilitadas do que as que não receberam THC. **Conclusões:** Os dados apresentados sugerem que o THC induz uma preferência pelo parceiro macho e aumenta o comportamento sexual através da redução da ação inibitória do MPN sobre o VMN e através do aumento da excitação e diminuição da inibição diretamente no VMN.

Palavras-chave: comportamento sócio-sexual feminino; THC; hormonas ováricas; hipotálamo; excitação/inibição neuronal

Referências:

- [1] Fonseca, B.M. and I. Rebelo, Cannabis and Cannabinoids in Reproduction and Fertility: Where We Stand. *Reprod Sci*, 2021.
- [2] Gorzalka, B.B. and S.S. Dang, Minireview: Endocannabinoids and Gonadal Hormones: Bidirectional Interactions in Physiology and Behavior. *Endocrinology* 153(3): 1016-1024, 2012.
- [3] Sá, S.I., E. Lukyanova, and M.D. Madeira, Effects of estrogens and progesterone on the synaptic organization of the hypothalamic ventromedial nucleus. *Neuroscience* 162(2): 307-316, 2009.
- [4] Pfaff, D.W., et al., Reverse engineering the lordosis behavior circuit. *Horm Behav* 54(3): 347-354, 2008.
- [5] Pfaus, J.G., et al., Female Sexual Behavior, in Knobil and Neill's Physiology of Reproduction (Fourth Edition), T.M. Plant and A.J. Zeleznik, Editors. Academic Press: San Diego. 2287-2370, 2015.

POSTER 101

A inibição da MPS-1 combinada com um indutor da apoptose potencializa a atividade antitumoral em cultura 2D e 3D de células de cancro do pulmão

Bárbara Fernandes Pinto^{1,2*}, Patrícia M.A. Silva^{1,3}, Juliana Carvalho Tavares², Hassan Bousbaa^{1,4}

¹UNIPRO – Oral Pathology and Rehabilitation Research Unit, University Institute of Health Sciences (IUCS), CESPU, 4585-116 Gandra, Portugal.

²Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Fisiologia e Biofísica, Av. Pres. Antônio Carlos 6627, 31270-901, Belo Horizonte, Brasil.

³TOXRUN – Toxicology Research Unit, University Institute of Health Sciences, CESPU, CRL, 4585-116 Gandra, Portugal.

⁴Centro Interdisciplinar de Investigação Marinha e Ambiental (CIIMAR), Universidade do Porto, Terminal de Cruzeiros do Porto de Leixões, Av. General Norton de Matos s/n 4450-208, Matosinhos, Portugal.

*✉ barbara_fernandes_pinto@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51126/revsalus.v4iSup.368>

Resumo

Introdução: O cancro do pulmão é a principal causa de morte por cancro em todo o mundo, resultando num dos maiores desafios de saúde pública [1]. As terapias atualmente disponíveis, quando administradas em

monoterapia, apresentam eficácia limitada, elevada toxicidade, e estão relacionadas ao aumento da resistência tumoral ao fármaco. A MPS-1, proteína cinase envolvida na mitose, está sobreexpressa em diversos tipos

de tumores, e a sua inibição está associada a segregação cromossômica aberrante com consequente morte celular. Também, o aumento da expressão proteica da família anti-apoptótica BCL-2, é encontrado em diferentes tipos de cancro e sua inibição é capaz de potencializar a ação de fármacos combinados, aumentando a atividade citotóxica tumoral [2,3]. **Objetivos:** Avaliar o potencial antitumoral da combinação do inibidor da MPS-1 (BAY1217384) e do inibidor da família de proteínas anti-apoptóticas BCL-2 (Navitoclax), em culturas 2D e 3D de células de cancro do pulmão. **Material e Métodos:** Nas culturas 2D, a atividade citotóxica dos compostos BAY1217384 e Navitoclax, foi avaliada através da determinação do IC50 pelo método de MTT na linha tumoral A549 (adenocarcinoma alveolar humano). Os efeitos da combinação (efeitos antagónicos/aditivos/sinérgicos) foram determinados com recurso ao software CombeneFit®. A indução da morte celular foi avaliada pelo método do TUNEL e por citometria de fluxo através da marcação com anexina V/Iodeto de

Propídeo. Para avaliação da atividade antiproliferativa, foi realizado o ensaio de formação de colónias. Nas culturas celulares 3D, a viabilidade celular dos esferoides foi determinada pelo CellTiter-Glo®. **Resultados:** Nas culturas 2D, o IC50 dos inibidores correspondeu a $5,03 \pm 1,09 \mu\text{M}$ para o BAY1217384 e $13,22 \pm 0,87 \mu\text{M}$ para o Navitoclax. Verificou-se a presença de diversos pontos com efeitos sinérgicos, sendo que a combinação com as menores concentrações farmacológicas foi utilizada para as demais experiências ($0,5 \mu\text{M}$ de BAY1217384 e $2 \mu\text{M}$ de Navitoclax). A combinação induziu a morte celular por apoptose ($> 50\%$) e inibiu a formação de colónias ($< 20\%$ de sobrevivência) nas culturas 2D. Além disso, nos modelos esferoides 3D, a combinação terapêutica também foi capaz de reduzir a viabilidade celular. **Conclusões:** A combinação BAY1217384 + Navitoclax potenciou a atividade citotóxica nas culturas celulares 2D e nos esferoides 3D, destacando o potencial antitumoral da combinação em estudo.

Palavras-chave: MPS-1; BAY1217384; apoptose; navitoclax; combinação terapêutica; atividade antitumoral.

Referências:

- [1] Duma, N.; Santana-Davila, R.; Molina, J.R. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*, 94, 1623-1640, 2019.
- [2] Henriques, A.C.; Ribeiro, D.; Pedrosa, J.; Sarmiento, B.; Silva, P.M.A.; Bousbaa, H. Mitosis inhibitors in anticancer therapy: When blocking the exit becomes a solution. *Cancer letters*, 440-441, 64-81, 2019.
- [3] Tan, N.; Malek, M.; Zha, J.; Yue, P.; Kassees, R.; Berry, L.; Fairbrother, W.J.; Sampath, D.; Belmont, L.D. Navitoclax enhances the efficacy of taxanes in non-small cell lung cancer models. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 17, 1394-1404, 2011.

POSTER 102

AMB-Fubinaca, AB-Chminaca and HU-308's effects on in vitro differentiation and proliferation of NG108-15 cells

Carolina Lobato-Freitas^{1,2*}, Helena Carmo^{1,2}, Félix Carvalho^{1,2,#}, João Pedro Silva^{1,2,#}, Diana Dias da Silva^{1,2,3,#}

¹UCIBIO – Applied Molecular Biosciences Unit, Laboratory of Toxicology, Department of Biological Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, 4050-313, Porto, Portugal.

²Associated Laboratory i4HB – Institute for Health and Bioeconomy, Faculty of Pharmacy, University of Porto, 4050-313 Porto, Portugal.

³TOXRUN – Toxicology Research Unit, University Institute of Health Sciences, CESPU, CRL, 4585-116 Gandra, Portugal

#These authors contributed equally

*✉ carolinafreitas97@hotmail.pt

Doi: <https://doi.org/10.51126/revsalus.v4iSup.369>

Resumo

Introduction: Synthetic Cannabinoids (SCs) are the largest group of new psychoactive substances monitored by the EMCDDA through the EU Early Warning System. The abuse of these substances embodies major public health and social risks as they have been responsible for numerous intoxications and deaths. In particular, their abuse by adolescents and young adults (including pregnant women and women of childbearing age), is concerning as the exposure of the developing

brain to these substances may lead to the onset of neurodevelopmental disorders. **Objectives:** Thus, this work hypothesizes that the abuse of SCs may also exert profound negative effects during neurogenesis. **Material and Methods:** To test this hypothesis, a neuroblastoma x glioma hybrid cell line NG108-15 was exposed to 3 SCs, AMB-FUBINACA, AB-CHMINACA and HU-308 (a selective agonist of CB2), at concentrations considered biologically relevant (1pM, 1nM and 1µM). Cell differentiation was