

IDENTIFICAÇÃO DE ALVOS MOLECULARES DE PEQUENAS MOLÉCULAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

DANILLO DE OLIVEIRA DELLA SENTA¹; DARLING DE ANDRADE LOURENÇO²;
FREDERICO SCHMITT KREMER³

¹*Laboratório de Bioinformática, Graduação em Biotecnologia, CD Tec, UFPel – danilo.senta@gmail.com*

²*Laboratório de Bioinformática, CD Tec, UFPel – darlinglourenco@gmail.com*

³*Laboratório de Bioinformática e Proteômica, PPGBiotec, CD Tec, UFPel – fred.s.kremer@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um nome dado a uma variedade de doenças caracterizadas pela rápida e desordenada proliferação de células anormais que podem se disseminar para outros órgãos pelo processo denominado metástase. Além disso, o câncer pode afetar qualquer parte do corpo. Dentre os principais tipos, o câncer de pulmão se destaca, sendo uma das principais causas de morte relacionadas ao câncer, com aproximadamente 9,6 milhões de óbitos anuais, frequentemente descoberto em estágios avançados devido à ausência de sintomas iniciais (KANWAL et al., 2020).

A progressão do câncer está relacionada a complexas interações entre o genoma do portador e fatores ambientais, tornando o tratamento mais difícil. Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na oncogênese e metástase, desafios como a resistência terapêutica, a detecção tardia e as limitadas opções cirúrgicas ainda persistem (LIANG et al., 2019). Nesse contexto, no início da década passada, os agentes citotóxicos padrão atingiram um platô em termos de eficácia, apresentando uma decepcionante sobrevida média de apenas 10 meses, reforçando a necessidade de novas abordagens terapêuticas (PISANI et al., 2020).

O processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos (*drug discovery*) possibilita a identificação e caracterização de moléculas com potencial terapêutico, no entanto, trata-se de um processo complexo, de alto risco, custo elevado e longa duração. Nesse cenário, otimizar esse processo é de grande interesse para a indústria farmacêutica, pois a identificação e seleção eficazes de candidatos a medicamentos podem reduzir significativamente os custos e aumentar a viabilidade de novos tratamentos (BATEMAN, 2022). Assim, a identificação de alvos moleculares se torna uma etapa crucial para acelerar a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos.

Diante disso, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão sistemática com intuito de investigar alvos moleculares testados com pequenas moléculas químicas que poderiam ser potenciais candidatas para o tratamento do câncer de pulmão, além de avaliar as principais vias de sinalização envolvidas na oncogênese pulmonar, presentes em artigos de pesquisa originais e artigos de revisão publicados entre 2013-2023.

2. METODOLOGIA

2.1 Estratégia de pesquisa bibliográfica

Este estudo foi conduzido e relatado conforme as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (PAGE et al.,

2021) para garantir a reprodutibilidade da estratégia de busca. Em janeiro de 2023, referenciamos os dados do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) para identificar os tipos mais prevalentes de câncer no mundo. Para isso, utilizamos as estimativas de dados do *Global Cancer Statistics 2020* para todos os gêneros e faixas etárias (Sung et al., 2021). Pesquisamos artigos relevantes nas bases de dados PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) e Science Direct (<https://www.sciencedirect.com>) em julho de 2023. Para a busca no PubMed, empregamos os termos MeSH otimizados com os operadores booleanos da seguinte forma: ((lung cancer[MeSH Terms]) OR (non-small cell lung cancer[MeSH Terms]) OR (oat cell lung cancer[MeSH Terms]) OR (small cell lung cancer[MeSH Terms])) AND (molecular targeted therapy[MeSH Terms]). Para a busca no Science Direct, utilizamos a seguinte combinação: ("lung cancer" OR "non-small cell lung cancer" OR "oat cell lung cancer" OR "small cell lung cancer") AND ("molecular targeted therapy" OR "therapeutic target"). A busca incluiu apenas artigos de pesquisa original e de revisão. A "literatura cinzenta" não foi avaliada para esta revisão.

2.2 Critérios de elegibilidade

Após a remoção de duplicatas e artigos retratados, dois investigadores independentes avaliaram todos os títulos e resumos com base em critérios específicos de elegibilidade: (i) publicação entre 1º de janeiro de 2013 e 31 de março de 2023; (ii) tipo de estudo: artigos de pesquisa original ou de revisão escritos em inglês; (iii) resultados focando na atividade biológica de pequenas moléculas direcionadas a vias moleculares do câncer de pulmão. Artigos que exploravam anticorpos, vacinas ou outros biofármacos foram excluídos. Posteriormente, quatro investigadores independentes avaliaram os títulos e resumos, classificando-os como "sim" para inclusão, "não" para exclusão ou "incerto" para análise completa do texto. Os estudos selecionados passaram por uma revisão completa do texto por dois revisores independentes, com quaisquer discrepâncias resolvidas por discussão envolvendo um terceiro revisor.

2.3 Extração e síntese de dados

Dois pesquisadores independentes coletaram as seguintes informações: (i) nome do autor, título da publicação e ano; (ii) alvo molecular, especificando nome e abreviação; (iii) pequena molécula testada; e (iv) modelo biológico. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro autor. Posteriormente, ambos os pesquisadores inseriram os dados essenciais em uma tabela de extração de dados. Os resultados foram apresentados por meio de uma síntese narrativa para delinear as descobertas, categorizadas de acordo com as vias de sinalização.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a pesquisa utilizando os termos previamente citados, foram identificados 1.972 artigos nas bases de dados utilizadas. Na etapa de remoção de duplicatas e artigos retratados, 86 documentos foram excluídos. Após a avaliação dos títulos e resumos, mais 200 artigos foram removidos. Por fim, 1.272 documentos foram removidos na etapa de avaliação do texto completo. Na síntese de dados, foram

incluídos 414 artigos. Em síntese, foi possível identificar as categorias de tratamentos mais recorrentes e eficazes, com destaque para os inibidores das enzimas tirosina cinases (TKIs), que representaram 85% das moléculas avaliadas (Figura 1.A). Os TKIs são moléculas projetadas para mimetizar a estrutura química da adenosina trifosfato (ATP), ligando-se de forma competitiva ao mesmo sítio no domínio catalítico das cinases. Essa ligação impede a ligação do ATP aos receptores de tirosina cinase (TKRs), o que inibe a fosforilação das proteínas-alvo pelas tirosina cinases (TKs) e, consequentemente, interrompe as cascadas de sinalização celular responsáveis pela sobrevivência e proliferação das células tumorais (BUROTTO et al., 2014). Ademais, fármacos desenvolvidos a partir de pequenas moléculas químicas (ligantes) representam a maior parte dos progressos em tratamentos ao longo da história da medicina, principalmente devido à sua versatilidade e baixo peso molecular, especialmente em torno dos TKRs, que se consolidaram como biomarcadores ou “oncodrivers” cruciais para o diagnóstico, prognóstico e tratamento, contribuindo para o desenvolvimento de terapias mais eficazes (SOUTHEY; BRUNAVS, 2023).

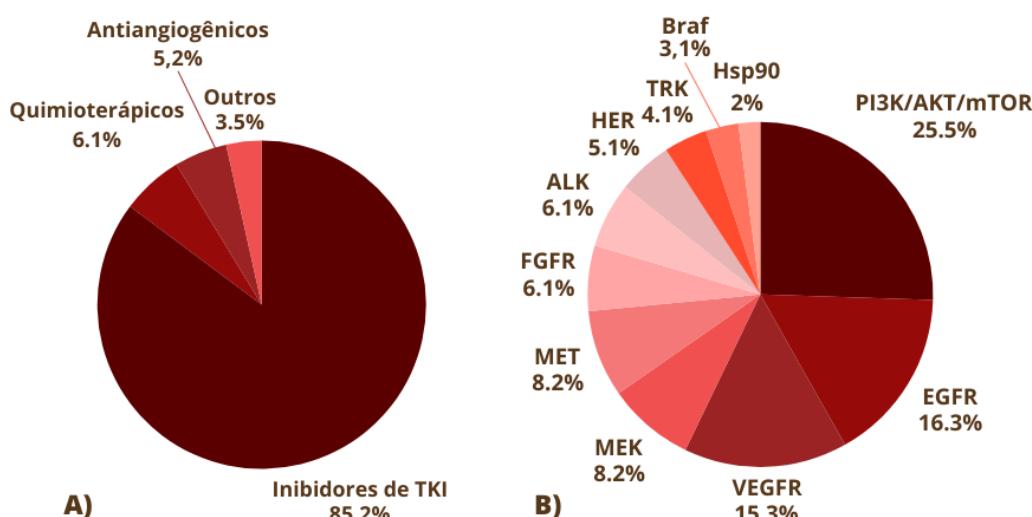


Figura 1. A) Gráfico de informação sobre o ranking de categorias de tratamento ao câncer de pulmão identificados na síntese e B) Gráfico de informação elencando as vias de sinalizações com maior incidência de efeito pelos inibidores de tirosina cinase (TKIs).

Com base na Figura 1.B, observa-se a atuação dos TKIs sobre diversas vias de sinalização no câncer de pulmão, com a via fosfatidilinositol-3-cinase/proteína cinase B/alvo mamífero da rapamicina (PI3K/AKT/mTOR) sendo a mais afetada, correspondendo a 25% dos TKIs encontrados. Além disso, 16% dos TKIs encontrados atuam nos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR), e 15% dos TKIs atuam na inibição dos receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR). Essas vias desempenham papéis cruciais na proliferação, sobrevivência celular e angiogênese tumoral. No caso do EGFR, mutações ativadoras são comuns no câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), e os TKIs inibem a autofosforilação do receptor (SIGISMUND; AVANZATO; LANZETTI, 2018). Já em relação ao VEGFR, os TKIs bloqueiam a angiogênese, essencial para o suprimento de nutrientes aos tumores, interrompendo a sinalização que promove a formação de novos vasos sanguíneos (SKOURAS et al., 2016). Por fim, a via PI3K/AKT/mTOR é frequentemente hiperativada no câncer. A ativação dessa via ocorre via TKRs, levando à ativação da AKT, que promove a síntese proteica e a

inibição da apoptose, e é bloqueada por TKIs que interrompem esses processos e impedem a progressão tumoral (FUMAROLA et al., 2014).

Além disso, a análise também destacou que esses inibidores são fundamentais no tratamento de tumores que dependem dessas vias para crescer e se disseminar. Estudos mostram que pacientes com mutações específicas no EGFR, como a deleção do exon 19 ou L858R, apresentam respostas significativamente melhores aos TKIs de primeira geração, como o gefitinib e o erlotinib, ambos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA), quando comparados à quimioterapia tradicional, demonstrando uma melhora expressiva na sobrevida dos pacientes (THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, 2014).

4. CONCLUSÕES

Em conclusão, os inibidores de tirosina cinase (TKIs) emergem como uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento do câncer de pulmão, devido à sua capacidade de interferir em vias moleculares críticas para a sobrevivência e proliferação tumoral. A identificação dessas vias, como PI3K/AKT/mTOR, EGFR e VEGFR, reforça a importância de alvos moleculares específicos no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados. O uso de TKIs tem ampliado as opções terapêuticas e mostrado benefícios significativos, especialmente em pacientes com mutações em genes chave dessas vias.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BATEMAN, T. Drug discovery. **Elsevier eBooks**, p. 563–572, 1 jan. 2022.
- BUROTTI, M. et al. The MAPK pathway across different malignancies: A new perspective. **Cancer**, v. 120, n. 22, p. 3446–3456, 19 jun. 2014.
- FUMAROLA, C. et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in non small cell lung cancer. **Biochemical Pharmacology**, v. 90, n. 3, p. 197–207, ago. 2014.
- KANWAL, M. et al. Aspartate β -hydroxylase as a target for cancer therapy. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 39, n. 1, 18 ago. 2020.
- LIANG, H. et al. Real-world data on EGFR/ALK gene status and first-line targeted therapy rate in newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients in Northern China: A prospective observational study. **Thoracic Cancer**, v. 10, n. 7, p. 1521–1532, 29 maio 2019.
- MICHELLE; BRUNAVS, M. Introduction to small molecule drug discovery and preclinical development. **Frontiers in drug discovery**, v. 3, 30 nov. 2023.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. **British Medical Journal**, v. 372, n. 71, 29 mar. 2021.
- PISANI, P. et al. Metastatic disease in head & neck oncology. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, v. 40, n. SUPPL. 1, p. S1–S86, abr. 2020.
- SIGISMUND, S.; AVANZATO, D.; LANZETTI, L. Emerging functions of the EGFR in cancer. **Molecular Oncology**, v. 12, n. 1, p. 3–20, 27 nov. 2017.
- SKOURAS, V. S. et al. Targeting Neovasculature with Multitargeted Antiangiogenesis Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer. **BioDrugs**, v. 30, n. 5, p. 421–439, 26 set. 2016.
- THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. **Nature**, v. 511, n. 7511, p. 543–550, jul. 2014.