

AVALIAÇÃO IN VITRO DE PEPTÍDEOS ANTICÂNCER DESENHADOS COM USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

ISADORA COSENZA VIEIRA DA SILVA¹; DANILLO OLIVEIRA DELLA SENTA²;
ISADORA LEITZKE GUIDOTTI²; LUCIANO DA SILVA PINTO²; FREDERICO
SCHMITT KREMER³

¹Universidade Federal de Pelotas – isadoracosenza@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – danillo.senta@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – fred.s.kremer@gmail.com

1. DESCRIÇÃO DA INOVAÇÃO

O projeto propõe desenvolvimento da ferramenta TACaPe, uma plataforma computacional baseada em aprendizado de máquina para o desenho *in silico* de novos peptídeos com atividade anticâncer (ACPs). O câncer é um complexo grupo de doenças heterogêneas que possuem em comum a proliferação anormal de células com capacidade de invadir tecidos adjacentes e outras partes do corpo. ACPs, por sua vez, são moléculas bioativas com tamanho de 10 a 65 aminoácidos, derivadas de recursos naturais como plantas e animais, e têm se mostrado promissoras no tratamento do câncer devido à sua habilidade de selecionar células cancerígenas enquanto minimizam a toxicidade em células saudáveis (QU et al., 2024).

A inovação do TACaPe combina modelos classificativos e generativos para identificar sequências promissoras e gerar novos peptídeos a partir de uma base já definida. Na prática, o sistema recebe dados de peptídeos previamente caracterizados, treina modelos de redes neurais profundas e gera novas sequências com alta probabilidade de atividade terapêutica. Essas sequências são analisadas com ferramentas de bioinformática, como *AlphaFold* para predição estrutural (JUMPER et al., 2021) e *docking* molecular com Autodock Vina (TROTT; OLSON, 2010), antes de passarem para a etapa de validação *in vitro*, etapa atual de desenvolvimento do trabalho. Seu diferencial está na integração do *design* computacional com a validação experimental, reduzindo custos e tempo no processo de descoberta de biofármacos. Diferentemente de métodos convencionais, que demandam longos ciclos de síntese e testes, a abordagem proposta permite selecionar candidatos mais promissores já na etapa *in silico*, aumentando a eficiência do *pipeline* de *drug discovery* (CHEN; KIRCHMAIR, 2020; PATEL et al., 2020).

2. ANÁLISE DE MERCADO

A necessidade de novas soluções é clara: o câncer representa a segunda maior causa de morte no mundo e, em 2020, aproximadamente 18,1 milhões de casos de câncer foram diagnosticados globalmente (WCFR INTERNATIONAL, 2022). Além disso, terapias atuais, como a quimioterapia, se mostram frequentemente ineficazes pelo desenvolvimento de mecanismos de resistência celular contra essas drogas. Além disso, os efeitos colaterais são muitos, como perda de cabelo, náusea, fadiga e perda de peso (FERRO et al., 2023).

Nesse cenário, os peptídeos anticâncer surgem como uma alternativa promissora em relação a terapias tradicionais. Diferentemente da quimioterapia convencional, que ataca indiscriminadamente células em divisão, os peptídeos apresentam maior seletividade, podendo reduzir os efeitos colaterais associados ao tratamento (HOSKIN; RAMAMOORTHY, 2020). Em comparação às terapias alvo, embora estas ofereçam maior precisão, sua eficácia pode ser comprometida pelo surgimento de mutações que conferem resistência (HOLLEBECQUE; POSTEL-VINAY, 2022). Os peptídeos anticâncer, por sua vez, têm a vantagem de agir por múltiplos mecanismos – como indução de apoptose, perturbação de membranas e modulação imunológica – dificultando o desenvolvimento de resistência tumoral (MOLINA-CRESPO et al., 2021; HAN; LEE; KIM, 2021).

Entre os concorrentes internacionais, destacam-se as ferramentas iACP e AntiCP 2.0, voltadas para predição de peptídeos anticâncer. No entanto, não entregam geração, predição estrutural, validação laboratorial e disponibilização aberta do código. TACaPe se diferencia por ser uma solução de código aberto, permitindo adaptação por outros grupos de pesquisa, e por conectar a etapa computacional à validação experimental *in vitro*, oferecendo resultados mais confiáveis para aplicação terapêutica. Dessa forma, a proposta busca não apenas superar as limitações das abordagens existentes, mas também aproximar a pesquisa computacional da prática clínica, criando um elo entre inovação tecnológica e impacto real no tratamento do câncer.

A análise TAM-SAM-SOM reforça esse potencial, uma vez que o mercado total endereçável (TAM) em oncologia foi estimado em USD 321,19 bilhões em 2024 (VISION, 2024), enquanto o mercado disponível (SAM), que contempla especificamente a fração voltada a antibióticos inovadores e terapias oncológicas, segmentos que apresentam crescimento acelerado. O segmento global de terapias baseadas em peptídeos é estimado em US\$48 bilhões até 2027, impulsionado principalmente por avanços em imunoterapia oncológica e novos antibióticos. Já o mercado atingível (SOM) refere-se às indústrias e grupos de pesquisa brasileiros e latino-americanos que podem adotar a ferramenta, acelerando o processo de descobertas e favorecendo a geração de propriedade intelectual local. Considerando o contexto brasileiro, há uma lacuna de soluções locais que aliem bioinformática e biotecnologia, criando oportunidade para parcerias estratégicas com a indústria farmacêutica nacional e *startups* de drug discovery. Portanto, o público-alvo da inovação inclui indústrias farmacêuticas, *startups* de biotecnologia, centros de pesquisa em oncologia, além de grupos acadêmicos voltados à descoberta de novos biofármacos.

3. ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO

O modelo de negócios prevê a disponibilização da ferramenta TACaPe como *software* registrado no INPI, com potencial de licenciamento para empresas do setor biofarmacêutico. Os peptídeos identificados e validados serão objeto de depósitos de patentes, garantindo proteção intelectual e abertura para parcerias com indústrias nacionais e internacionais. As etapas de desenvolvimento incluem um protótipo computacional e prova de conceito dos modelos preditivos (TRL 3); análises de predição estrutural e simulações moleculares (TRL 4); síntese e validação experimental em células tumorais e bactérias resistentes (TRL 5-6);

testes pré-clínicos e validação em modelos animais, em parceria com laboratórios especializados (TRL 7-8).

Entre os principais desafios, estão a capacidade de viabilizar a ferramenta no mercado, já que o desenvolvimento de terapias para humanos incluem etapas extensas de validação, segurança, e eficácia dos peptídeos. Para mitigar essa problemática, parcerias estratégicas com startups de bioinformática, empresas farmacêuticas e instituições acadêmicas serão fundamentais para ampliar a escalabilidade da inovação e acelerar sua entrada no mercado. Outra solução possível é avaliar futuramente estes peptídeos no tratamento de cânceres de animais, como PET, já que a regulamentação para a liberação de medicamentos para animais costuma ser mais rápida.

4. RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

Os resultados esperados no que tange ao processo de validação *in vitro* é que os peptídeos selecionados pelo TACaPe demonstrem potencial anticâncer seletivo em pelo menos um tipo celular cancerígeno. Espera-se disponibilizar uma ferramenta inovadora de código aberto, passível de uso em múltiplos contextos de descoberta de moléculas bioativas. A plataforma poderá ser adaptada para outras classes de peptídeos/proteínas terapêuticas e anticorpos, fomentando novas linhas de pesquisa. O impacto social e de saúde pública é expressivo: TACaPe pode contribuir para reduzir a mortalidade associada ao câncer, oferecendo terapias menos tóxicas, mais específicas e potencialmente mais eficazes. Finalmente, no âmbito econômico, projeta-se a possibilidade de licenciamento de *software* e de patentes de peptídeos para a indústria biofarmacêutica, com retorno de médio a longo prazo. O Brasil poderá se beneficiar com a geração de propriedade intelectual nacional e maior independência tecnológica no setor farmacêutico. A visão de futuro envolve o escalonamento da ferramenta para uma plataforma mais abrangente, capaz de integrar diferentes tipos de biomoléculas, explorar imunoterapia personalizada e atuar como um ecossistema colaborativo de inovação aberta.

5. CONCLUSÕES

O projeto TACaPe representa uma inovação ao unir bioinformática e validação experimental no desenvolvimento de novos peptídeos anticâncer. Sua proposta acelera o processo de descoberta de biofármacos, reduz custos e aumenta a taxa de sucesso em comparação a métodos convencionais. Além disso, o projeto fortalece a propriedade intelectual nacional e fomenta a colaboração entre academia, *startups* e indústria, ampliando o impacto científico e socioeconômico. Convidamos parceiros estratégicos, investidores e *stakeholders* a participar da validação, proteção e escalonamento da tecnologia, consolidando o Brasil como ator relevante na biotecnologia e no setor farmacêutico global.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAFISO, V. et al. **Tigecycline inhibition of a mature biofilm in clinical isolates of *Staphylococcus aureus***. FEMS Immunology and Medical Microbiology, v. 59, p. 466–469, 2010.

CHAROENKWAN, P. et al. **Improved prediction and characterization of anticancer activities of peptides.** Scientific Reports, v. 11, p. 3017, 2021.

CHEN, Y.; KIRCHMAIR, J. **Cheminformatics in Natural Product-based Drug Discovery.** Molecular Informatics, v. 39, n. 12, p. e2000171, 2020.

JUMPER, J. et al. **Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold.** Nature, p. 1–11, 2021.

MURRAY, C. J. L. et al. **Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019.** The Lancet, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 2022.

PATEL, L. et al. **Machine Learning Methods in Drug Discovery.** Molecules, v. 25, p. 5277, 2020.

SUNG, H. et al. **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates.** CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 71, p. 209–249, 2020.

TROTT, O.; OLSON, A. J. **AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking.** Journal of Computational Chemistry, v. 31, p. 455–461, 2010.

WCRF INTERNATIONAL. **Worldwide cancer data | World Cancer Research Fund International.** WCRF International, 23 mar. 2022.

SIDDIK, Z. H.; MEHTA, K. (EDS.). **Drug Resistance in Cancer Cells.** New York, NY: Springer US, 2009.

QU, B. et al. **Anticancer activities of natural antimicrobial peptides from animals.** Frontiers in Microbiology, v. 14, 2024.

HWANG, J. S. et al. **Development of Anticancer Peptides Using Artificial Intelligence and Combinational Therapy for Cancer Therapeutics.** Pharmaceutics, v. 14, n. 5, p. 997, maio 2022.

HAN, S.; LEE, H.; KIM, H. **Anticancer peptides: Mechanisms of action and therapeutic perspectives.** Pharmacology & Therapeutics, v. 231, p. 107985, 2021.

HOLLEBECQUE, A.; POSTEL-VINAY, S. **Mechanisms of resistance to targeted therapies in solid tumors.** Nature Reviews Clinical Oncology, v. 19, n. 6, p. 370–386, 2022.

HOSKIN, D. W.; RAMAMOORTHY, A. **Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides.** Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, v. 1862, n. 12, p. 183395, 2020.

MOLINA-CRESPO, J. et al. **Anticancer peptides as promising agents against drug-resistant tumors.** Journal of Controlled Release, v. 337, p. 63–77, 2021.