



## EXPLORANDO O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO NA RESISTÊNCIA À QUIMIOTERAPIA: IMPLICAÇÕES PARA NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NO CÂNCER

### Exploring the role of oxidative stress in chemotherapy resistance: Implications for new therapeutic strategies in câncer

Vyctória dos Santos Ramos<sup>1</sup>, Tiago Rodrigues<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Doutoranda, Universidade Federal do ABC (UFABC), vyctoria.ramos@ufabc.edu.br,

<sup>2</sup> Docente, Universidade Federal do ABC (UFABC), tiago.rodrigues@ufabc.edu.br

### INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto complexo de mais de uma centena de doenças caracterizadas pelo crescimento celular descontrolado, decorrente da perda dos mecanismos de regulação de proliferação e homeostase (HANAHAN D, 2022). Com o aumento da expectativa de vida da população, o câncer tem se tornado um grande desafio de Saúde Pública, figurando entre as principais causas de morte e altos custos de tratamento. Em 2020, o câncer foi responsável por quase 10 milhões de mortes no mundo, e as projeções indicam um crescimento alarmante desses números para os próximos anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

A crescente incidência de câncer e a resistência aos tratamentos oncológicos disponíveis exigem uma compreensão mais profunda dos mecanismos moleculares subjacentes à tumorigênese (AVOLIO *et al.*, 2020). Apesar dos avanços no desenvolvimento de terapias mais seletivas, a resistência aos fármacos continua a ser um obstáculo significativo (CAIRNS *et al.*, 2011). Esse fenômeno abrange uma variedade de alterações em mecanismos moleculares que ainda não estão completamente esclarecidos, o que reforça a necessidade de explorar novas abordagens terapêuticas, tais como a modulação de espécies reativas de oxigênio (EROs), para superar a resistência e melhorar a eficácia dos tratamentos antitumorais (MOLONEY *et al.*, 2018). As EROs têm um papel duplo em células tumorais. Em níveis moderados, atuam como sinalizadores intracelulares, promovendo a proliferação, sobrevivência, e adaptação das células tumorais a ambientes desfavoráveis. No entanto, em níveis elevados, as EROs podem causar danos irreparáveis ao DNA, proteínas e lipídios, causando a morte celular. Esse equilíbrio dos níveis de EROs é crucial



para a progressão tumoral, já que o aumento de EROs pode contribuir tanto para a mutagênese e adaptação metabólica quanto para a apoptose das células cancerígenas, dependendo do contexto (CHEUNG *et al.*, 2022).

## MATERIAL E MÉTODOS

Os genes do sistema de defesa antioxidante estudados foram da glutathiona peroxidase e superóxido desmutase e seus níveis de expressão em 34 tipos de câncer foram obtidos a partir de dados públicos do *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), utilizando a ferramenta TIMER (<https://cistrome.shinyapps.io/Timer/>) para a análise da significância da expressão entre amostras tumorais *versus* não tumorais, bem como a associação da expressão desses genes na sobrevivência do paciente em com câncer.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A contínua produção de EROs pelas células durante os diversos processos metabólicos, levou ao desenvolvimento de muitos mecanismos de defesa antioxidante (Tabela 1). Tal sistema de defesa antioxidante é responsável pela diminuição das lesões causadas pelos radicais livres nas células (SIES, 1993).

Tabela 1. Principais agentes de defesa antioxidantes

Agentes de defesa antioxidante	
Enzimáticos	Não enzimáticos
Superóxido desmutase (SOD)	Ácido ascórbico (vitamina C)
Catalase	$\alpha$ -tocoferol (vitamina E)
Glutathiona peroxidase (GPx)	$\beta$ -caroteno
Glutathiona redutase	Ácido úrico
	Selênio
	Glutathiona

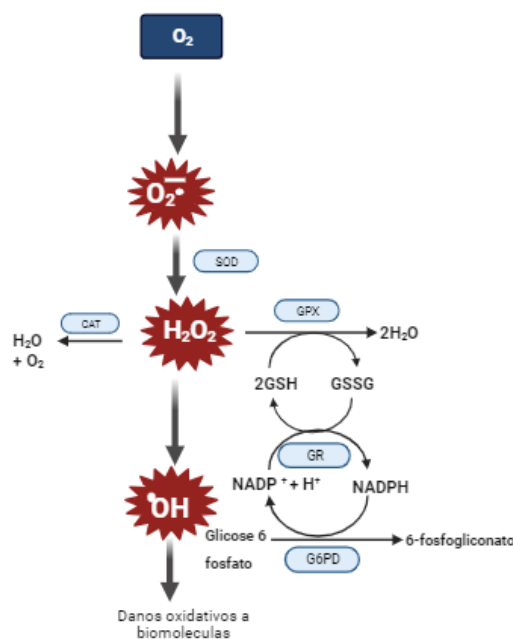
Fonte: Bianchini *et al.*, 1999

O TIMER foi utilizado como ferramenta, exploramos a expressão de GPx1, SOD1 e SOD2. O equilíbrio das EROs normalmente é mediado por enzimas antioxidantes como a GPx



é uma enzima central na detoxificação de  $H_2O_2$  formado pela dismutação de ânions superóxido via SOD (MOLONEY *et al.*, 2018) que posteriormente é convertido em  $H_2O$  e  $O_2$  pela catalase (Figura 1).

Figura 1. Representação esquemática da formação de EROs



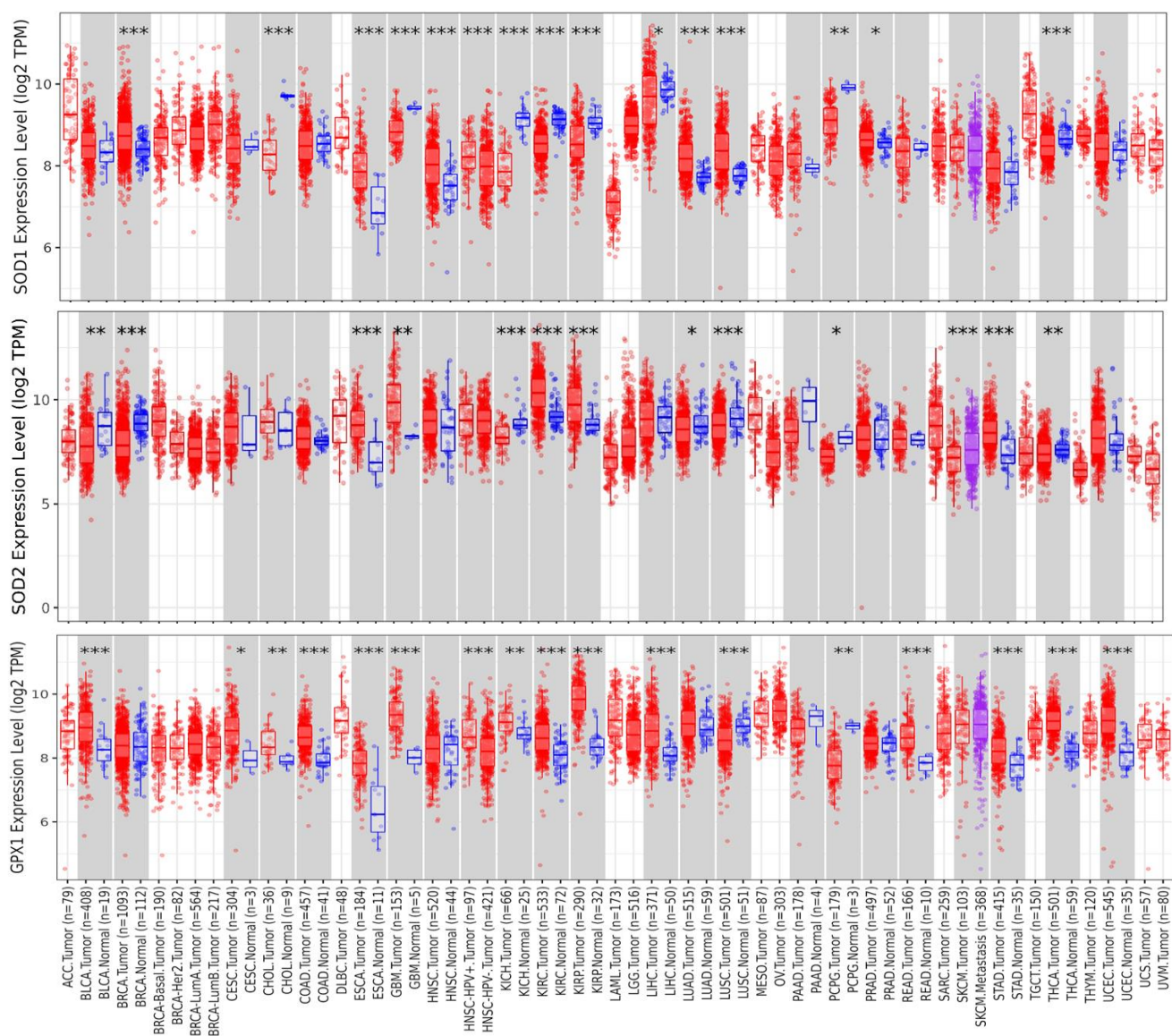
Fonte: Autoria própria

A expressão das enzimas GPx1, SOD1 e SOD2 está significativamente aumentada em mais da metade dos 34 tipos de câncer disponíveis no TCGA, (Figura 2). Esse aumento pode indicar uma adaptação das células tumorais a níveis mais altos de EROs, associada a vias de sinalização que promovem a proliferação celular. Por outro lado, o aumento da capacidade antioxidante celular pode representar um mecanismo de proteção contra agentes quimioterápicos que induzem dano oxidativo e morte celular (CHEUNG *et al.*, 2022). De fato, a elevação da expressão de GPx e SOD em células de carcinoma de bexiga expostas ao trióxido de arsênio foi descrita como um mecanismo de resistência à quimioterapia (HOUR *et al.*, 2004). Além disso, outros estudos sugerem que níveis elevados dessas enzimas estão ligados a tumores mais agressivos e com pior prognóstico (CHEUNG *et al.*, 2022). Ademais, a análise da expressão das enzimas antioxidantes CAT, SOD1, SOD2, GPx1 e GPX3 também estão relacionadas ao tempo de sobrevivência dos pacientes, visto que, nos três tumores apresentados (leucemia mieloide aguda, glioma de baixo grau e glioblastoma multiforme) na maioria das vezes, a baixa expressão das enzimas estão relacionadas com maior taxa de sobrevivência (Figura



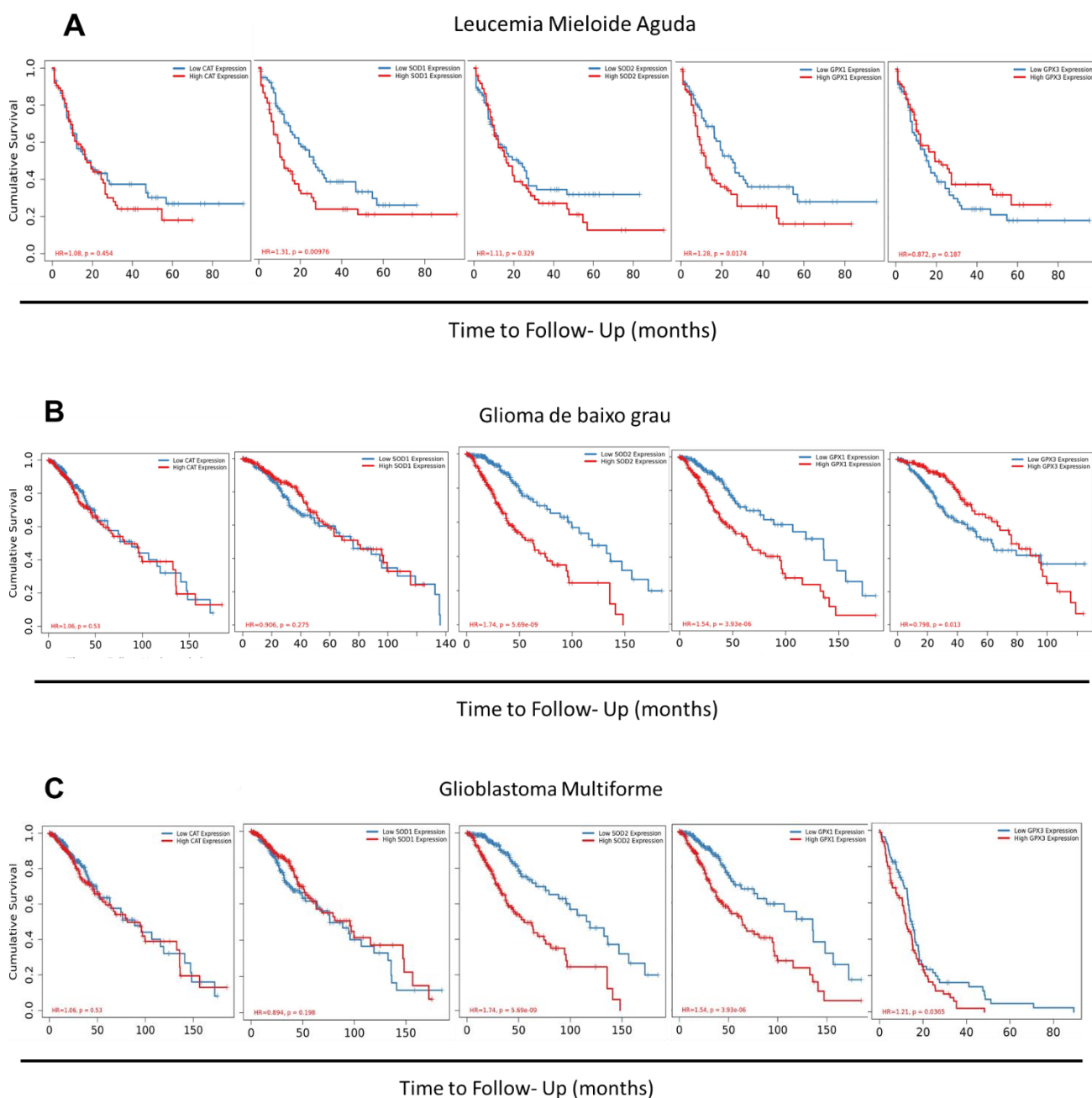
3), mostrando que a modulação do sistema antioxidante pode ser uma estratégia no tratamento do câncer.

**Figura 2. Expressão de enzimas antioxidantes em câncer.** Níveis relativos de expressão gênica de SOD1, SOD2 e GPx1 no câncer (vermelho) e normal (azul). Os asteriscos indicam a significância estatística (teste de Wilcoxon) (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ).



Fonte: <http://timer.cistrome.org>

**Figura 3. Curva de sobrevida de pacientes com câncer.** Expressão gênica de enzimas antioxidantes catalase, superóxido desmutase (SOD1 e SOD2) e glutatona peroxidase (GPx-1 e GPx-3) foi dividida em baixa (curvas azuis) e alta (curvas vermelhas) e relacionada com a curva de sobrevida dos pacientes com câncer. (A) Leucemia mieloide aguda (B) Glioma baixo grau (C) Glioblastoma multiforme.



Fonte: <http://timer.cistrome.org>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados indicam uma adaptação significativa do sistema de defesa antioxidante nas células tumorais que pode estar diretamente relacionada à resistência aos tratamentos e a um prognóstico desfavorável, afetando negativamente a sobrevivência dos pacientes. Dessa forma, o entendimento detalhado dos mecanismos moleculares envolvidos no equilíbrio redox das células tumorais poderá fornecer insights cruciais para o desenvolvimento de novas abordagens



terapêuticas mais eficazes no combate ao câncer, especialmente ao direcionar estratégias para superar a resistência ao tratamento.

## REFERÊNCIAS

AVOLIO, R., MATASSA, D. S., CRISCUOLO, D., LANDRISCINA, M., ESPOSITO, F. **Modulation of mitochondrial metabolic reprogramming and oxidative stress to overcome chemoresistance in cancer.** *Biomolecules*. 2020; 10(1): 135.

BIANCHI, Maria de Lourdes Pires; ANTUNES, Lusânia Maria Greggi. **Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta.** *Revista de Nutrição, Campinas*, v. 12, n. 2, p. 123-130, 1999.

CAIRNS, R. A.; HARRIS, I. S; MAK, T. W. **Regulation of cancer cell metabolism.** *Nat Rev Cancer*. 2011; 11(2): 85-95.

CHEUNG, E.C., VOUSDEN, K.H. **The role of ROS in tumour development and progression.** *Nat Rev Cancer*. 2022; 22(5):280-297.

HANAHAN, D. **Hallmarks of Cancer: New Dimensions. In Cancer Discovery.** American Association for Cancer Research Inc. 2022; 12: 31-46.

HOUR TC, HUANG CY, LIN CC, CHEN J, GUAN JY, LEE JM, PU YS. **Characterization of molecular events in a series of bladder urothelial carcinoma cell lines with progressive resistance to arsenic trioxide.** *Anticancer Drugs*. 2004;15(8):779–785.

MOLONEY, J. N., COTTER, T. G. **ROS signalling in the biology of cancer.** *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2018; 80: 50–64.

SIES, H. **Strategies of antioxidant defence.** Review. *European Journal of Biochemistry*, Berlin, v.215, n.2, p.213-219, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [Internet]. Geneva: WHO; c2023 [cited 2023 Nov]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

ZHANG, K., PING, L., DU, T., WANG, Y., SUN, Y., LIANG, G., WANG, X., XIE, X., WEI, W., XIAO, X., TANG, J. **A novel systematic oxidative stress score predicts the prognosis of patients with operable breast cancer.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021; 9441896.