



## CÂNCER DE PULMÃO E SISTEMA PURINÉRGICO: novas perspectivas terapêuticas

MITTELMANN, Tamíres Hillesheim<sup>1</sup>

MATSCHINSKI, Gabriela Nogueira<sup>2</sup>

ZANINI, Daniela<sup>3</sup>

MACIEL, Sarah Franco Vieira de Oliveira<sup>4</sup>

CARDOSO, Andréia Machado<sup>5</sup>

1

Tema: Envolvimento do sistema purinérgico no contexto das neoplasias pulmonares

**Introdução:** O câncer de pulmão representa um problema de saúde pública de ordem mundial, registrando mais de dois milhões de novos casos no ano de 2018 e apresentando a maior letalidade entre as doenças neoplásicas. Nesse sentido, destaca-se o envolvimento do sistema purinérgico na fisiopatogênese destes tumores. **Objetivos:** Compreender a atuação dos componentes do sistema purinérgico nos processos neoplásicos pulmonares. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura utilizando por base as palavras-chave “lung cancer” e “purinergic system” na base de dados *Pubmed*. **Resultados e discussão:** Os cânceres que afetam os pulmões apresentam-se sob formas distintas e são classificados em dois grandes grupos: carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) e carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC). A carcinogênese pulmonar inicia-se com lesões teciduais em virtude, especialmente, da fumaça do tabaco, que é o principal fator de risco. Essas lesões favorecem o desenvolvimento de alterações genéticas e epigenéticas, sendo que a persistência e a ausência de reparo desses danos podem culminar em células com fenótipo maligno. Nesse contexto, o sistema purinérgico está relacionado aos processos carcinogênicos. O ATP, por exemplo, está presente em elevadas concentrações no microambiente tumoral, promovendo a sobrevivência celular via regulação da concentração de  $Ca^{+}$  citosólico e favorecendo a expressão da proteína antiapoptótica Bcl-2, em detrimento da proteína pró-apoptótica Bax. Demonstrou-se ainda uma distribuição de receptores purinérgicos diferente entre células de câncer de pulmão e células normais, na qual o receptor pró-apoptótico P2X7 foi quase indetectável nas células neoplásicas, favorecendo a sobrevivência tumoral. Além disso, estudos com linhagens celulares de carcinoma pulmonar A549 mostram que a ocupação de receptores purinérgicos pelo ATP promove um aumento dos níveis de  $Ca^{+}$  e AMPc intracelulares, estimulando a proliferação celular. Com relação à atividade das enzimas, os estudos têm mostrado uma diminuição da atividade da E-NTPDase em plaquetas, para a hidrólise do ADP, em pacientes com CPNPC, fato que favorece o acúmulo desse nucleotídeo no meio extracelular, facilita a agregação plaquetária e, conseqüentemente, a trombogênese. Ademais, a adenosina extracelular gerada pela enzima ecto-5'-nucleotidase inibe as funções antitumorais das células T, promovendo apoptose dessas células e possibilitando a evasão tumoral à resposta imune, além de estar relacionada aos eventos de proliferação e migração de células tumorais, neovascularização, desenvolvimento de metástases e resistência à quimioterapia. Ademais, o sistema purinérgico também pode ser um alvo terapêutico.

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, tamiresmittelmann@gmail.com

<sup>2</sup> Acadêmica do curso de medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, gabrielamatschinski@gmail.com

<sup>3</sup> Docente do curso de medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, daniela.zanini@uffs.edu.br

<sup>4</sup> Docente do curso de medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, sarahfvo@gmail.com

<sup>5</sup> Docente do curso de medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, andreia.cardoso@uffs.edu.br



# III SEMANA ACADÊMICA DE MEDICINA DA UFFS



Antagonistas do receptor P2X7 são potenciais agentes antimetastáticos, visto que esse receptor está relacionado com a regulação dos processos inflamatórios e o poder de invasão das células tumorais. Estudos demonstraram que a inibição farmacológica da E-NTPDase1 ou o bloqueio dos receptores de adenosina revertem a oncogênese acelerada em tumores com inativação do gene Atg5. Outro alvo terapêutico seria o bloqueio da interação da adenosina em receptores A2A, prevenindo a imunossupressão no microambiente tumoral. **Conclusão:** Tendo em vista a forte correlação entre os processos de carcinogênese e os componentes do sistema purinérgico, as investigações científicas procuram elucidar esses mecanismos e sugerem a modulação desse sistema como um campo terapêutico em potencial para as doenças neoplásicas, como o câncer de pulmão.

**Palavras-chave:** Câncer de Pulmão; Carcinogênese; Sistema purinérgico.