



## RECEPTORES DO SISTEMA PURINÉRGICO E CÂNCER DE MAMA: uma revisão literária

GONZAGA, Heitor Silvino<sup>1</sup>

LACERDA, Angelo Pereira de<sup>2</sup>

MACIEL, Sarah Franco Vieira de Oliveira<sup>3</sup>

CARDOSO, Andréia Machado<sup>4</sup>

ZANINI, Daniela<sup>5</sup>

1

Tema: Receptores do sistema purinérgico e câncer de mama.

**Introdução:** Avanços recentes nas pesquisas relacionadas ao câncer têm mostrado os mecanismos de expansão e proliferação tumoral, principalmente relacionados ao sistema purinérgico. Nesse contexto, os receptores purinérgicos P2X e P2Y - que são receptores de membrana ligados e ativados por purinas extracelulares ou nucleotídeos de pirimidina - apresentam importante envolvimento na modulação do microambiente tumoral e no desenvolvimento de metástases, podendo ser, ainda, alvo terapêutico em neoplasias. **Objetivos:** Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi pesquisar na literatura o que há descrito em relação ao envolvimento do sistema purinérgico e o câncer de mama. **Metodologia:** Para tanto, foi realizada uma seleção de artigos que abordavam os temas “sistema purinérgico” e “câncer de mama”, construindo-se uma revisão narrativa. **Resultados e Discussão:** Estudos têm demonstrado o uso de moduladores dos receptores purinérgicos como possíveis medidas terapêuticas contra o câncer. A utilização de agonistas do P2X7, como o ATP e as moléculas sintéticas que mimetizam o ATP - como ATP $\gamma$ S ou Bz-ATP, é dificultada em virtude da sua toxicidade sistêmica e falha em alcançar concentrações elevadas de ATP como as encontradas no microambiente tumoral, muito devido à degradação por ATPases extracelulares. Por isso, alguns estudos utilizaram ivermectina, um antiparasitário que apresenta atividade antitumoral pela ação como modulador alostérico dos receptores purinérgicos. A ivermectina estimula a sinalização de P2X4/P2X7/Pannexin-1 e promove um desequilíbrio da dupla função purinérgica, antitumoral e pró tumoral, contribuindo para a morte de células cancerosas. O mecanismo ocorre através da abertura aumentada de Pannexin-1 controlados por receptores P2X4/P2X7, que induzem morte das células cancerosas através de um modo misto entre apoptose e necrose associado com ativação da Caspase-1 e piroptose. Além disso, a ativação dos receptores P2X7 e P2Y11 pela alta concentração de ATP (ATP > 20 $\mu$ M, onde a concentração em tecidos saudáveis está abaixo de 1 a 5  $\mu$ M), inibe a migração de células endoteliais derivadas do tumor, sendo um mecanismo que dificulta a ocorrência de metástases, podendo ser alvo terapêutico na prevenção da disseminação do tumor de mama. Ademais, o tratamento com hipóxia (1% O<sub>2</sub>) está relacionado a alterações na expressão gênica dos receptores purinérgicos, onde os níveis dos receptores P2X4, P2X5, P2X7, P2Y1 e P2Y11

<sup>1</sup> Graduando em Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul *campus* Chapecó, heitorsgonzaga@hotmail.com

<sup>2</sup> Graduando em Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul *campus* Chapecó, angelo.lacerda@estudante.uffs.edu.br

<sup>3</sup> Bióloga, mestre e doutora em Ciências Biológicas: Genética, Universidade Federal da Fronteira Sul, sarah.maciell@uffs.edu.br

<sup>4</sup> Doutora em Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal da Fronteira Sul, andreia.cardoso@uffs.edu.br

<sup>5</sup> Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal da Fronteira Sul, daniela.zanini@uffs.edu.br



# III SEMANA ACADÊMICA DE MEDICINA DA UFFS



diminui e o nível de P2Y6 aumenta, relacionando-se com a redução da sobrevivência de pacientes com câncer de mama, assim como malignidade, estágio e classificação. Inibindo a expressão do receptor P2Y6 se observa a diminuição da invasão celular e do potencial de metástase do câncer de mama. **Conclusão:** Apesar de ser um assunto relativamente novo, várias evidências têm demonstrado a influência dos componentes do sistema purinérgico no desenvolvimento e na progressão de tumores. Nesse sentido, há necessidade de dar continuidade aos trabalhos desenvolvidos na área para melhor esclarecer o funcionamento dos receptores do sistema purinérgico relacionado ao câncer de mama, buscando alternativas para novas terapias antineoplásicas que promovam inibição do crescimento tumoral e aumento da resposta antitumoral do hospedeiro.

**Palavras-chave:** Câncer de mama; Sistema purinérgico; Terapia antineoplásica; Resposta antitumoral; Receptores purinérgicos.