

## POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS: INIBIÇÃO DE CD39 E P2X7 PARA MODULAÇÃO DA INFLAMAÇÃO NO CÂNCER DE BEXIGA

Rodolfo Tenório da Fonseca <sup>1</sup>

Karina Letícia Strapazon <sup>2</sup>

Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel <sup>3</sup>

**Introdução:** Pesquisas recentes demonstram que a sinalização purinérgica, mediada, entre outras, pelas proteínas CD39 e P2X7, desempenha um papel crucial na regulação do microambiente inflamatório do câncer de bexiga (CB), influenciando tanto a progressão tumoral quanto a resposta à imunoterapia. A CD39 (ectonucleotidase trifosfato de adenosina difosfohidrolase-1) catalisa a hidrólise de ATP extracelular, enquanto o receptor P2X7 modula a resposta inflamatória mediada por ATP extracelular, principalmente através da ativação do inflamassoma NLRP3 (Nucleotide-binding domain, Leucine-rich Repeat and Pyrin domain-containing protein 3). **Objetivos:** Este trabalho tem como objetivos analisar o papel das moléculas CD39 e P2X7 na modulação da inflamação no CB, avaliar estratégias terapêuticas baseadas na inibição dessas moléculas e discutir os desafios e perspectivas para sua aplicação clínica. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão narrativa da literatura, incluindo artigos originais e revisões publicados nas bases PubMed e SciELO. Os descritores utilizados foram: "CD39", "P2X7 receptor", "bladder cancer", "purinergic signaling" e "inflammation". Foram selecionados cinco estudos relevantes, sendo três ensaios pré-clínicos e duas revisões sistemáticas. **Resultados e Discussão:** Os estudos avaliados evidenciam que a CD39, altamente expressa em células tumorais e reguladoras (Tregs) no CB, desempenha um papel imunossupressor ao degradar ATP extracelular, molécula essencial para ativação de respostas imunes antitumorais, formando como molécula final na cascata da sinalização purinérgica a molécula adenosina, importante como imunossupressora. A inibição experimental de CD39 em modelos murinos demonstrou aumento significativo nos níveis de ATP no microambiente tumoral, resultando em maior infiltração e atividade de linfócitos T CD8+ e células NK, além de potencializar os efeitos de imunoterapias anti-PD-1 (anti-Programmed cell Death protein 1). Paralelamente, a ativação excessiva do receptor

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),  
rodolfo.fonseca@estudante.uffs.edu.br

<sup>2</sup> Acadêmica de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),  
karina.strapazon@estudante.uffs.edu.br

<sup>3</sup> Bióloga e doutora em genética, docente da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Chapecó, sarah.maciel@uffs.edu.br

P2X7 pelo ATP extracelular foi associada à promoção de inflamação crônica através da liberação de IL-1 $\beta$  (Interleucina-1 beta) e ativação da via NLRP3, mecanismos que favorecem a progressão tumoral. Em modelos pré-clínicos, o bloqueio farmacológico de P2X7 com antagonistas específicos reduziu tanto a inflamação quanto o crescimento tumoral, sugerindo seu duplo papel como alvo terapêutico. A abordagem combinada de inibir simultaneamente CD39 (para preservar ATP) e P2X7 (para controlar a inflamação) apresentou resultados promissores em estudos experimentais, com redução sinérgica da progressão tumoral e melhora na resposta imune. Entretanto, observou-se que a eficácia varia conforme o subtipo tumoral, destacando a necessidade de biomarcadores para selecionar pacientes que mais se beneficiaram desta estratégia. Limitações importantes incluem a ausência de dados clínicos robustos e preocupações com possíveis efeitos colaterais da modulação prolongada da sinalização purinérgica, como alterações na homeostase imunológica. Esses achados reforçam a necessidade de mais estudos translacionais para avaliar segurança e dosagem ideal antes da aplicação em humanos. **Conclusões/Considerações Finais:** A inibição de CD39 e P2X7 representa uma estratégia promissora para modular a inflamação no CB, com potencial para melhorar a eficácia da imunoterapia. No entanto, são necessários mais estudos clínicos para validar a segurança e eficácia dessas abordagens, bem como para identificar subgrupos de pacientes que possam se beneficiar dessas terapias. **Palavras-chaves:** Câncer de bexiga. Microambiente tumoral. CD39. Receptor P2X7.