



Mecanismos celular de resistência ao tratamento do câncer: Uma revisão integrativa da literatura

Nilza Rosa Teixeira^{1*}, Lorena Karoline Nunes da Silveira¹, Ian Patrick Emerick¹, Miriã Jéssica Helmer Noelves Felberg¹, Jerônimo Vieira Dantas Filho², Francisco Carlos da Silva³

¹Acadêmicos (as) do Curso de Medicina, Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - JPR, Ji-Paraná, RO, Brasil. E-mail: contafiesmed@gmail.com.

²Doutor em Ciência Veterinária, Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - JPR, Ji-Paraná-RO.

³Doutor em Biologia Celular e Molecular aplicado à Saúde, Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - JPR, Ji-Paraná-RO.

1. Introdução

Uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo ainda permanece sendo o câncer, representando um desafio significativo para a saúde pública global. Apesar dos avanços notáveis nas terapias oncológicas, incluindo a quimioterapia, radioterapia e imunoterapia, a resistência ao tratamento continua sendo uma barreira crítica na eficiência dos tratamentos. A resistência intrínseca e adquirida a diversas modalidades terapêuticas, compromete de maneira significativa a eficiência do tratamento e a sobrevivência dos pacientes (HOLOHAN et al., 2013; VASAN et al., 2019; GHIDINI et al., 2021). A resistência ao tratamento não apenas limita a eficácia das terapias disponíveis, mas também contribui para progressão da doença, recidividade e mortalidade (XIAO & DIHUA, 2020; ALDEA et al., 2021).

A complexidade multifatorial e dinâmica, envolvendo uma combinação de fatores intrínsecos e extrínsecos das células tumorais, culmina na resistência ao tratamento, característica compartilhada entre células tronco cancerígenas e células cancerígenas dormentes (células viáveis que param de proliferar), incluindo resistência à terapia e capacidade de metástase e evasão do sistema imunológico (TALUKDAR et al., 2019). Dos fatores intrínsecos envolvidos à quimiorresistência, iremos citar neste estudo as mutações genéticas e modificações no ciclo celular e vias de sinalização, que permitem às células cancerígenas evadir a morte induzida por terapias.

Em alguns casos, como em câncer de mama, veremos através desta revisão que a resistência se desenvolve como resultado de alterações genéticas ou epigenéticas em vários componentes das vias de sinalização, como superexpressão de co-ativadores her2 e erα, expressão aberrante de reguladores do ciclo celular e mutações PIK3CA (AIFAKEEH & BREZDEN-MASLEY, 2018). Por outro lado, iremos abordar os fatores extrínsecos que envolve a interação entre as células tumorais bem como o microambiente do tumor, incluindo células do sistema imunológico, fibroblastos, e fatores angiogênicos (WU & DAI, 2017; PENCHEVA et al., 2017).

Entender essas vias e mecanismos de resistência não é apenas fundamental para compreender a biologia do câncer, mas também para apresentar implicações diretas para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Propostas atuais para superar a resistência incluem o desenvolvimento de inibidores de vias de sinalização e terapias combinatórias que visam diversos alvos de forma simultâneas. A imunoterapia de células CART-T oferece novas oportunidades para reverter a resistência ao tratamento e eliminar células tumorais de forma eficiente, envolve o uso de inibidores de checkpoint imunológico ou transferência celular adotiva. São protocolos que surgem como novos pilares terapêuticos dentro da oncologia. Além

disso, é eminente também o avanço em tecnologias como a edição gênica CRISPR-Cas9 (VAGHARI-TABARI et al., 2022).

Sendo assim, este estudo revisará através da literatura atualizada, os principais mecanismos celulares de resistência ao tratamento do câncer, proporcionando uma compreensão profunda deste assunto, esperamos contribuir para o avanço das pesquisas e para melhorar as discussões sobre aspectos clínicos no tratamento do câncer.

2. Materiais e métodos

Este estudo foi realizado através de uma revisão integrativa da literatura. As fases desta revisão foram: definição do tema e desenho do estudo, critérios para a seleção dos estudos, pesquisa e avaliação dos dados, interpretação dos resultados e produção da revisão. O levantamento dos artigos foi realizado nos principais periódicos indexados na base de dados PubMed e Google Acadêmico, utilizando-se os descritores: Resistência tumoral. Microambiente tumoral. Terapia anticâncer, correspondentes ao idioma do banco de dados consultado. Os critérios de inclusão para a seleção do estudo foram: artigos científicos, incluindo pesquisas originais e revisões, disponíveis eletronicamente, divulgados nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, em periódicos nacionais e internacionais, publicados a partir do ano de 2005. Os critérios de exclusão foram artigos em duplicidade, dissertação, teses, resumos, e qualquer um destes que não respondesse à problemática desta pesquisa.

3. Resultados e Discussões

Através deste estudo, no primeiro momento utilizando o operador booleano, “AND”, foram localizados 170 artigos no PubMed e 1990 artigos no Google Acadêmico de acordo com os critérios de inclusão e que possuíam as palavras-chave utilizadas, entretanto, desse total, apenas 24 artigos possuíam relação direta com os objetivos propostos nesta pesquisa.

À quimiorresistência medicamentosa do câncer, tem sido um grande desafio atualmente (VAGHARI-TABARI et al., 2022; QIN et al., 2023). É um problema celular de característica diversa que se desenvolve através de uma série de processos biológicos e moleculares nos quais as células tumorais se livram dos efeitos terapêuticos de fármacos quimioterápicos. De acordo com VASAN et al., (2019), considera-se como os principais determinantes da quimiorresistência o estágio e a cinética de crescimento tumoral; heterogeneidade tumoral; barreiras físicas; o sistema imunológico e o microambiente e as muitas consequências da aplicação de pressões terapêuticas. Os mecanismos pelos quais surgem resistência, podem ser classificados em dois tipos principais: resistência intrínseca e resistência adquirida.

A resistência intrínseca está presente desde o início do tratamento, pois as células tumorais já possuem características que as tornam insensíveis à terapia (HOLOHAN et al., 2013). Este processo pode ocorrer através da ativação de vias de sinalização de sobrevivência celular como as vias PI3K/AKT/mTOR e MAPK; deleção de receptores; metabolização alterada de drogas; alterações nos alvos de drogas devido as mutações nos genes que codificam os receptores dos medicamentos, tornando-os menos eficazes ou completamente ineficazes; a superexpressão de proteínas antiapoptóticas; a eficiência na reparação do DNA danificado, a absorção prejudicada e o aumento de efluxo de drogas quimioterápicos pela super expressão de transportadores como da proteína P-glicoproteína (P-gp) pertencente à família de transportadores ABC (ATP-binding cassette) (TAYLOR et al., 2015; YAKYMIV et al., 2021; SAJID et al., 2023). O rápido efluxo de drogas anticancerígenas mediadas por bombas de efluxo multidrogas e a reversibilidade parcial ou completa da quimiorresistência combinada com a ausência de mutações genéticas sugerem um processo multifatorial (SAJID et al., 2023).

Já a resistência adquirida desenvolve-se durante o curso do tratamento, como resultado da pressão seletiva imposta pela terapia (HOLOHAN et al., 2013; VASAN et al., 2019). Neste caso, um exemplo clássico é a resistência ao tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLCs), em função da ativação da mutação T790M no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), e várias gerações de inibidores da tirosina quinase do EGFR (EGFR-TKIs) (OXNARD et al., 2018; REITA et al., 2021; LAFACE et al., 2023). Tal mutação leva à resistência adquirida ao mesilato de osimertinibe, que é usado globalmente para tratamento do câncer de pulmão (NSCLCs), e se tornou um desafio clínico crescente que é pouco compreendido (LAFACE et al., 2023).

Essas mutações ocorridas no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico EGFR, estão localizadas nos éxons 18, 19, 20 e 21, responsáveis pela ativação constitutiva do fator de crescimento EGFR que levará à proliferação celular (ZHU et al., 2021). Alguns estudos demonstram que as mutações no gene EGFR, ocorrem com mais frequência entre os asiáticos (30% - 50%) em oposição aos caucasianos (10% - 15%) (CHAN et al., 2015; BARLESI et al., 2016).

De 5 a 10% dos casos de câncer podem ser atribuídos a defeitos genéticos, sendo mais de 90% de todos os casos tendo suas raízes no meio ambiente e no estilo de vida (GARBER, 2005), mas independe da origem, as células do hospedeiro e tumorais influenciam na caracterização do microambiente tumoral. Deste local é liberado produtos solúveis, como quimiocinas, citocinas, fatores de crescimento e vesículas extracelulares que participam do processo de interação constante com demais células do tumor e que desempenham papéis críticos e decisivos na iniciação, progressão, metástase e resposta às terapias do tumor (MERLO et al., 2006; XIAO & DIHUA, 2020).

Enzimas inflamatórias como as citocinas e fatores de crescimento, presentes no microambiente tumoral, induzem mudanças no endotélio vascular alterando o suprimento, modificando fatores metastáticos e a resistência medicamentosa. Fatores de crescimento solúveis como o transformador- β (TGF β), IL-6, Notch, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator derivado de células estromais 1 (SDF1), servem como moléculas de sinalização ligando-se a receptores em células-alvo. Alguns tumores como glioblastoma são capazes de manipular e explorar células normais, podendo atingir quase todas as células ao seu redor, estimulando a angiogênese (BROEKMAN et al., 2018) suprimindo as funções das células imune que deveriam reconhecer e combater elementos estranhos e até mesmo alterar a matriz extracelular (MEC) para facilitar a invasão (PENICHEVA et al., 2017).

A resistência medicamentosa do microambiente tumoral resulta de fatores de interações entre os componentes secretados pelas células tumorais e estromais com alguns medicamentos, sendo atenuados pela variação de ativação das células imunes dentro do microambiente tumoral. Alguns fatores que participam do microambiente tumoral podem influenciar diretamente a resposta medicamentosa. A vascularização caracteriza-se como um importante marcador de crescimento e metástase tumoral, sendo influenciado por suas características estruturais e funcionais, interferindo na manutenção de nutrientes (WU & Y DAI, 2017).

4. Considerações finais

Diante do presente estudo, considera-se que são complexos os mecanismos envolvidos na resistência tumoral, tanto por vias intrínsecas quanto a adquirida. A ativação de vias de sinalização celular, mutação genética e o papel crucial do microambiente tumoral demonstram que a resistência medicamentosa é um processo multifatorial e dinâmico, além disso, a interação entre células tumorais e o microambiente, mediada por citocinas, fatores de crescimento e

alterações no endotélio vascular, reforça a dificuldade em superar a resistência às terapias convencionais. Portanto, conclui-se que, o desenvolvimento de novas abordagens terapêutica deverá focar tanto em intervenções moleculares específicas quanto na modulação do microambiente tumoral, visando contornar a resistência e melhorar a eficácia dos tratamentos.

5. Referências

- ALFAKEEH, A.; BREZDEN-MASLEY, C. Superando a resistência endócrina no câncer de mama positivo para receptor hormonal. *Curr Oncol.*, v. 25, Suppl 1, p. S18-S27, jun. 2018.
- BARLESI, F.; et al. Terapia direcionada para câncer de pulmão de células não pequenas: padrões atuais e a promessa do futuro. *Transl. Câncer de pulmão Res.*, v. 4, p. 36-54, 2015.
- BROEKMAN, M. L.; MAAS, S. L. N.; ABELS, E. R.; MEMPEL, T. R.; KRICHEVSKY, A. M.; BREAKFIELD, X. O. Comunicação multidimensional nos microambientes do glioblastoma. *Nat Rev Neurol.*, v. 14, n. 8, p. 482-495, ago. 2018.
- CHAN, B. A.; HUGHES, B. G. Terapia direcionada para câncer de pulmão de células não pequenas: padrões atuais e a promessa do futuro. *Transl. Câncer de pulmão Res.*, v. 4, p. 36–54, 2015.
- GARBER, J. E.; OFFIT, K. Síndromes de predisposição ao câncer hereditário. *J Clin Oncol.*, v. 23, n. 2, p. 276-292, 10 jan. 2005.
- GHIDINI, M.; et al. O surgimento de inibidores de pontos de verificação imunológica na terapia do câncer colorretal. *Curr alvos de drogas*, v. 22, n. 9, p. 1021-1033, 2021.
- HOLOHAN, C.; et al. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, v. 13, n. 10, p. 714-726, 2013.
- LAFACE, C.; et al. The resistance to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer: from molecular mechanisms to clinical application of new therapeutic strategies. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 6, p. 1604, 2023.
- MERLO, L. M.; PEPPER, J. W.; REID, B. J.; MALEY, C. C. *Nat Rev Câncer*, v. 6, n. 12, p. 924-935, dez. 2006.
- OXNARD, G. R.; et al. Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M–positive lung cancer and acquired resistance to osimertinib. *JAMA oncology*, v. 4, n. 11, p. 1527-1534, 2018.
- PENCHEVA, N.; et al. Identificação de uma via drogável que controla a invasividade do glioblastoma. *Cell Rep.*, v. 20, n. 1, p. 48-60, 5 jul. 2017.
- REITA, D.; et al. Molecular mechanism of EGFR-TKI resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: application to biological diagnostic and monitoring. *Cancers*, v. 13, n. 19, p. 4926, 2021.

SAJID, A.; RAHMAN, H.; AMBUDKAR, S. V. Avanços na estrutura, mecanismo e direcionamento de transportadores ABC ligados à quimiorresistência. *Nat Rev Câncer.*, v. 23, n. 11, p. 762-779, nov. 2023.

TALUKDAR, S.; et al. Dormência e células-tronco cancerígenas: um enigma para o direcionamento terapêutico do câncer. *Avanços na pesquisa do câncer*, v. 141, p. 43-84, 2019.

TAYLOR, S.; et al. Acidez do microambiente como um dos principais determinantes da quimiorresistência tumoral: inibidores da bomba de prótons (IBPs) como uma nova abordagem terapêutica. *Droga Resistir Updat.*, v. 23, p. 69-78, nov. 2015.

VASAN, N.; BASELGA, J.; HYMAN, D. M. A view on drug resistance in cancer. *Nature*, v. 575, n. 7782, p. 299-309, 2019.

VAGHARI-TABARI, M.; et al. Edição de genes CRISPR/Cas9: uma nova abordagem para superar a resistência a medicamentos no câncer. *Cell Mol Biol Lett.*, v. 27, n. 1, p. 49, 17 jun. 2022.

WU, T.; DAI, Y. Microambiente tumoral e resposta terapêutica. *Pharmacol Ther.*, v. 387, p. 61-68, 28 fev. 2017.

XIAO, Y.; YU, D. Microambiente tumoral como alvo terapêutico no câncer. *Farmacol Ther.*, v. 221, p. 107753, maio 2021. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.

YAKYMIV, Y.; et al. A sinalização CD157 promove a sobrevivência de células de leucemia mieloide aguda e modula a sensibilidade à citarabina por meio da regulação do Mcl-1 antiapoptótico. *Sci Rep.*, v. 11, n. 1, p. 21230, 27 out. 2021.

ZHU, Y.; ZHU, F.; WANG, L.; ZHAI, X.; SHAN, X. Clinical value of the detection of EGFR gene mutations in pleural effusion cell blocks among patients with non-small-cell lung cancer. *Indian J Pathol Microbiol.*, v. 64, n. 1, p. 107-110, jan.-mar. 2021.