



SILENCIAMENTO DE GENES CRÍTICOS NO CICLO CELULAR DE MELANOMAS POR INTERFERÊNCIA DE RNA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

KAUAN FERREIRA DA ROCHA; DHYÔVANNA CARINE CARDOSO BEIRÃO

RESUMO

Além da exposição ao sol, diversas alterações genéticas têm sido associadas ao melanoma. É devido a necessidade de compreender os fenômenos genéticos envolvidos nas vias de expressão dos processos tumorigênicos de melanomas, que pesquisadores têm empregado o uso de interferência de RNA, um mecanismo de silenciamento gênico pós-transcricional, como uma ferramenta para entender desordens genéticas herdadas, nesse caso, o melanoma. Para isso, o presente trabalho objetiva analisar os efeitos da interferência de RNA no desenvolvimento tumoral de melanomas. Trata-se de uma revisão integrativa de cunho descritivo e exploratório, que ocorreu no mês de julho de 2023 por meio das bases de dados PubMed e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de 2019-2023 utilizando-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Câncer de Pele”, “Neoplasia de Pele”, “Terapia de RNAi” e “Interferência de RNA” interligados pelo operador booleano “AND”, encontrando-se 19 artigos. Para a elaboração da pergunta norteadora foi utilizado o acrônimo PICO (População/Paciente, Interesse e Contexto), definida como: “Como a interferência de RNA auxilia na compreensão das vias de expressão de crescimento tumoral de melanomas?”. Elegeram-se trabalhos completos disponíveis na íntegra, em inglês. Os critérios de exclusão foram materiais da literatura cinzenta e artigos duplicados. Após a aplicabilidade dos critérios restaram 10 para a leitura na íntegra. Destes, apenas 6 contribuíram para a elaboração desta pesquisa. A literatura evidenciou a agressividade do melanoma e a notória resistência a medicamentos. A partir da presente pesquisa, conclui-se que o uso da interferência por RNA, possui potencial de consolidar-se como uma estratégia promissora no tratamento de pacientes com melanomas. Além disso, a técnica de RNAi, possibilita investigar a genética associada ao melanoma e os processos inclusos no ciclo celular, como também entender as vias de expressão tumorais dos cânceres de pele e a produção de drogas eficazes contra a resistência de melanomas.

Palavras-chave: Oncologia; Knockout; Genética do Câncer; Terapia Gênica; Câncer de Pele.

1 INTRODUÇÃO

O melanoma maligno (MM) é a forma mais letal de câncer de pele (DAVIS LE et al, 2019), e apesar de apresentar subtipos comuns como, melanomas nodulares (MN) e lentigo, são doenças fortemente relacionadas com a cor de pele (NEWTON-BISHOP et al, 2020) ou seja, predominantemente, a expressão do fenótipo cancerígeno de melanoma é comum em indivíduos de pele clara.

Schandendorf et al (2015), discutem a relação da incidência crescente no quadro de indivíduos com melanomas na parte ocidental do mundo, como a Europa, Austrália e Reino

Unido, países cujo padrão de pessoas com pele pálida ou clara, é recorrente. Esse pressuposto decorre da identificação de queimaduras solares em indivíduos com a cor de pele descrita anteriormente, como principal fator de risco para melanoma quando se trata de exposição ao sol nesses países.

Além da exposição ao sol, diversas alterações genéticas têm sido associadas ao melanoma. Urso (2019) verificou a ativação da via de maior relevância oncogênica e terapêutica para esta doença, a MAP-quinase, produzida por diferentes aberrações cromossômicas, incluindo mutações BRAF, NRAS, HRAS, GNAQ, GNA11, BAP1, CTNNB1, MAP2K1, PRKAR1A e NF1 e ALK, ROS1, NTRK1, RET, MET, BRAF, NTRK3 e fusões PRKCA em nevos e melanomas. Outros autores incluem o gene STAT3 como fundamental na participação de tumorigênese de melanomas (EHEXIGE et al, 2020; BASTAKI et al, 2021).

O acometimento de mutações hereditárias em genes regulatórios como o CDKN2A, responsável por controlar a expressão de genes supressores de tumor como o p53 e MDM2 críticos no ciclo celular, foram identificados como a causa genética mais comum no processo de tumorigênese de melanoma (NEWTON-BISHOP et al, 2020).

Devido a necessidade de compreender os fenômenos genéticos envolvidos nas vias de expressão dos processos tumorigênicos de melanomas, pesquisadores têm empregado o uso de interferência de RNA (FRANÇA et al, 2010), um mecanismo de silenciamento gênico pós-transcricional, como uma ferramenta para entender desordens genéticas herdadas, nesse caso, o melanoma. Para isso, o presente trabalho objetiva analisar efeitos da interferência de RNA no desenvolvimento tumoral de melanomas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de cunho descritivo e exploratório, que ocorreu no mês de julho de 2023 por meio das bases de dados PubMed e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de 2019-2023 utilizando-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Câncer de Pele”, “Neoplasia de Pele”, “Terapia de RNAi” e “Interferência de RNA” interligados pelo operador booleano AND, encontrando-se 19 artigos. Para a elaboração da pergunta norteadora foi utilizado o acrônimo PICO (População/Paciente, Interesse e Contexto), definida como: “Como a interferência de RNA auxilia na compreensão das vias de expressão de crescimento tumoral de melanomas?”. Elegeram-se trabalhos completos disponíveis na íntegra, em inglês. Os critérios de exclusão foram materiais da literatura cinzenta e artigos duplicados. Após a aplicabilidade dos critérios restaram 10 para a leitura na íntegra. Destes, apenas 6 contribuíram para a elaboração desta pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura evidenciou a agressividade do melanoma (EDDY e CHEN, 2020) e a notória resistência a medicamentos. A necessidade de desenvolver novas terapias e de compreender a biologia dos melanomas, fez com que o mecanismo celular de interferência por RNA descrito pela primeira vez por Andrew Fire e Craig Mello (FRANÇA et al, 2010), se tornasse um potencial aliado nos estudos sobre vias de expressão oncológicas, crescimento tumoral, apoptose, senescência e expressão de proteínas relacionadas ao melanoma.

Zhao et al (2019), encontraram resultados importantes a respeito do efeito terapêutico ideal no melanoma, sendo capaz de induzir apoptose e uma resposta imune aumentada com imunoterapia baseada na inibição de PD-1 combinada com drogas anticancerígenas. Ressalta-

se que com os resultados pré-clínicos obtidos, a terapia combinada mostra-se como uma estratégia clínica promissora para tratamento de melanomas.

Por conseguinte, para entender a resistência medicamentosa que os melanomas possuem e a progressão agressiva dos tumores é preciso investigar a contribuição de oncogenes (QUINTILIANO, 2023) na desregulação do ciclo celular. Em suma, Exehige et al (2020) utilizaram a interferência por RNA para degradar o mRNA do gene STAT3 em nível pós-transcricional em melanomas murinos, explorando o potencial de medicação de siRNA e oligonucleotídeos anti-senso desenvolvendo a formulação DoCh. Em resumo, quando administrada metodicamente, a formulação DoCh (EXEHIGE et al, 2020) distribuía o siRNA ao tecido tumoral. Notavelmente, as injeções intravenosas sequenciais de siRNA contra STAT3 induziram um profundo silenciamento da expressão de STAT3 no tecido tumoral, atenuando o crescimento do tumor durante um período de 25 dias.

A literatura evidenciou que as vias de expressão oncogênicas de melanomas são alvo de pesquisas com propostas de silenciamento a nível pós-transcricional. Mahapatra et al (2019), identificaram o fator de crescimento IMP1 de ligação ao mRNA como responsável por promover a superexpressão de diversas proteínas oncogênicas, como a BRAF, NRAS, MAP2K1 dentre outras.

Ainda sobre o trabalho de Mahapatra et al (2019), houve a identificação da proteína quinase C- α (PKC α), como um novo alvo molecular de IMP1. Os autores conseguiram traçar uma relação com a atuação do IMP1 como um regulador positivo do mRNA de PKC α , como também a identificação do miR-340 como um regulador negativo do mRNA de PKC α . Em células de câncer de melanoma, a inibição do miR-340 levou ao aumento dos níveis de proteína PKC α , ou seja, a superexpressão de PKC α está associada a uma pior sobrevida.

Em estudos mais recentes, métodos de imunoterapia usando potenciais moduladores do microambiente tumoral provocaram respostas terapêuticas duráveis no tratamento de melanoma. Bastaki et al (2021) desenvolveram nanopartículas (NPs) de trimetilquitosana (TMC) e quitosana tiolada (TC) conjugadas com peptídeo (HA TAT) que possuem características físico-químicas com extensa absorção por células cancerígenas, para encapsular siRNA.

Os genes-alvo do estudo de Bastaki et al (2021) foram, o PD-L1 (fator de transcrição oncogênico) e STAT3 (transdutor de sinal e ativador de transcrição-3), se revelando silenciados pelo sistema de entrega NPs-Ha-TAT-TMC-TC abastecidos com siRNA PD-L1/STAT3. Os resultados obtidos foram a regulação negativa dos genes PD-L1 e STAT3, efeitos supressivos na proliferação, migração e angiogênese de melanoma e crescimento tumoral contido *in vivo*. Resultados semelhantes foram encontrados por Zhao et al (2019) e Exehige et al (2020).

Proporcionar uma qualidade de vida dentro das possibilidades para pacientes com cânceres, é um dos objetivos principais de pesquisas com ênfase à saúde. Devido a isso, Zarei et al (2022), propuseram verificar os níveis de expressão da enzima wtIDH1 em pacientes com melanoma comparada com o tecido normal da pele, sabendo que a expressão elevada de wtIDH1 indica uma sobrevida pobre do paciente. Dessa forma, Zarei et al (2022) induziram o knockdown de IDH1 por interferência de RNA e conseguiram inibir a proliferação e migração celular de células de melanomas sob baixos níveis de nutrientes. Ressalta-se também que existe um inibidor de IDH1 mutante aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos, o ivosidenib (AG-120), que exibiu potentes propriedades anti-wtIDH1 sob baixos níveis de magnésio e nutrientes, refletindo o microambiente do tumor *in natura* (FDA, 2019).

4 CONCLUSÃO

A partir da presente pesquisa, conclui-se que o uso da interferência por RNA, possui potencial de consolidar-se como uma estratégia promissora no tratamento de pacientes com melanomas. Além disso, a técnica de RNAi, possibilita investigar a genética associada ao melanoma e os processos inclusos no ciclo celular, como também entender as vias de expressão tumorais dos cânceres de pele e a produção de drogas eficazes contra a resistência de melanomas.

REFERÊNCIAS

BASTAKI et al. Codelivery of STAT3 and PD-L1 siRNA by hyaluronate-TAT trimethyl/thiolated chitosan nanoparticles suppresses cancer progression in tumor-bearing mice. **Life Sciences**, v.266, 2021.

EDDY K; CHEN, S. Overcoming Immune Evasion in Melanoma. **International Journal Molecular Sciences**. n.21, v.23, p.8984, 2020.

EXEXIGE et al. Silencing of STAT3 via Peptidomimetic LNP-Mediated Systemic Delivery of RNAi Downregulates PD-L1 and Inhibits Melanoma Growth. **Biomolecules**, n.12, v.10, p.285, 2020.

FRANÇA et al. Interferência por RNA: uma nova alternativa para terapia nas doenças reumáticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, n.50, v.6, p.695–702, 2010.

MAHAPATRA, L, et al. Protein kinase C- α is upregulated by IMP1 in melanoma and is linked to poor survival. **Melanoma Research**, n.29, v.5, p.539-543, 2019.

NEWTON-BISHOP et al. Melanoma Genomics. **Acta Dermato-Venereologica**. n.3, v.100, p.11, 2020.

SCHADENDORF, D et al. Melanoma. **Nature Reviews Diseases Primers**, n.1, v.15003, 2015.

QUINTILIANO J.A. Presença de mutações no gene BRAF e outros oncogenes e associação com características clínicas e epidemiológicas em pacientes com melanoma metastático. **Tese de Doutorado**, Bauru; s.n; p.48, 2023.

URSO, C. Melanocytic Skin Neoplasms: What Lesson From Genomic Aberrations?. **The American Journal of Dermatopathology**, n.41, v.9, p.623-629, 2019.

ZAREI, M et al. Wild-type IDH1 inhibition enhances chemotherapy response in melanoma. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, n.41, v.1, p.283, 2022.

ZHAO, T et al. PD-1-siRNA delivered by attenuated *Salmonella* enhances the antimelanoma effect of pimezone. **Cell Death & Disease**, n.10, v.164, 2019.