



APLICAÇÃO DE MOLÉCULAS BIOATIVAS DERIVADAS DE VENENOS DE ANIMAIS EM TERAPIAS ANTITUMORAIS

Adilson Macgyver da Silva Vieira¹
adilsonmacgyversv@gmail.com

Israel Luís Diniz Carvalho²
israel.carvalho@upe.br

Eurivânio Welíson Pereira da Silva²
silvawelison@outlook.com.br

João Luiz Crêspo Cavalcanti²
joaoluiz.crespo@upe.br

Vladimir da Mota Silveira Filho²
vladimir.filho@upe.br

¹ Especialização em Farmácia Clínica e Hospitalar. Faculdade Venda Nova do Imigrante – FAVENI, Garanhuns, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Socioambiental. Universidade de Pernambuco – UPE, Garanhuns, Brasil.

INTRODUÇÃO

Ao decorrer das décadas, os venenos de animais são vistos como tóxicos devido a sua concentração elevada, mas também como fontes muito ricas de moléculas bioativas, que podem ser modificadas e utilizadas, em concentrações mais baixas, para fins terapêuticos (Fiocruz, 2024). O termo “moléculas bioativas” ou “substâncias bioativas” refere-se a moléculas orgânicas com baixa massa molecular que apresentam uma alta diversidade química nas reações orgânicas pela síntese de polímeros, borrachas, fertilizantes, agroquímicos, tecidos, solventes, corantes, alimentos, fármacos e muitos outros produtos de uso diário, além de efeitos diversos sobre organismos vivos, sendo capazes de mudar o comportamento, fisiologia ou metabolismo (Araújo, 2022).

Essas moléculas são provenientes do metabolismo secundário de seres vivos e apresentam atividade preventiva, terapêutica, imunoestimulante, podendo, no entanto, ser tóxica (Segneanu *et al.*, 2017). Elas podem ser obtidas de uma infinidade de fontes, incluindo plantas, animais vertebrados ou invertebrados, organismos marinhos e microrganismos (Pham *et al.*, 2019). Portanto, entender suas aplicações e propriedades biológicas pode contribuir com o desenvolvimento de produtos tecnológicos com as mais variadas funções (Souza, 2024).

O câncer figura como uma das principais causas de mortalidade global. Neste contexto, é imperativo que a indústria farmacêutica aloque investimentos substanciais para o avanço das terapias oncológicas, especialmente à medida que a fisiopatologia da doença é cada vez mais compreendida e novos alvos moleculares são identificados. A descoberta e o desenvolvimento de compostos antitumorais oferecem perspectivas renovadas para a criação de tratamentos mais eficazes. Entre os avanços notáveis, destaca-se o desenvolvimento de terapias direcionadas, que têm demonstrado grande potencial (Magalhães, 2017).

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão de literatura foi baseada em uma análise abrangente das pesquisas bibliográficas realizadas nos últimos sete anos (2017-2024), utilizando-se os descritores “Biomoléculas”, “Câncer”, “Inovações Terapêuticas”, “Peptídeos” e “Veneno de Cobra” nas seguintes bases de dados: GOOGLE SCHOLAR, PUBMED, RESEARCHGATE, MEDLINE, BVS, LILACS e SCIELO. Nesse caso, foram consideradas inclusas no trabalho apenas referências indexadas em periódicos e/ou congressos científicos de acesso livre, publicadas em português, inglês, espanhol e tailandês.



Na busca inicial, foram obtidos 26 trabalhos no total. Após triagem das análises dos títulos e leitura dos resumos, foram excluídos 13 trabalhos que fugiam ao tema proposto na revisão (acidentes ofídicos, intoxicação e lesões por animais peçonhentos), e estudo fora do intervalo de tempo entre 2017-2024 proposto. Dessa forma, 13 estudos mostraram-se relevantes para incluir em compor a revisão de literatura desta pesquisa, pois abordam a saúde e o uso de veneno como uma forma terapêutica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, os venenos biológicos possuem uma variedade de compostos com potenciais antitumorais. Peptídeos e proteínas extraídas de venenos de serpentes, aranhas e outros animais, possuem propriedades que podem ser exploradas no desenvolvimento de novas terapias antitumorais, como os peptídeos presentes na peçonha de serpentes ou encontrados no veneno de rãs do gênero *Phylllobates*. Esses compostos podem atuar induzindo a apoptose em células de câncer de mama e de cólon, ou inibindo a angiogênese (Hemmers *et al.*, 2021).

Empresas de biotecnologia e indústrias farmacêuticas frequentemente conduzem o desenvolvimento de novos medicamentos (Bordon *et al.*, 2020). Recentemente, o potencial de pequenos peptídeos com atividades biológicas, tais como vasoativas, semelhantes a hormônios e antimicrobianas, tem recebido crescente atenção. Esses peptídeos estão expandindo o repertório conhecido de moléculas bioativas derivadas de venenos animais (Pimenta *et al.*, 2005).

Os venenos constituem vastas bibliotecas de potenciais de novos medicamentos, contendo peptídeos bioativos que são altamente seletivos e potentes. Esses peptídeos e pequenas proteínas interagem com receptores e enzimas, representando alvos promissores para o desenvolvimento de medicamentos. Os peptídeos derivados de venenos são ferramentas farmacológicas valiosas para o estudo de doenças, uma vez que oferecem uma ampla gama de moléculas com diversas aplicações terapêuticas (Kool, 2016; Bordon *et al.*, 2020).

Peptídeos derivados do veneno de serpentes têm sido amplamente utilizados em diferentes tipos de tratamento e, em alguns casos, receberam aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA). Exemplos notáveis incluem o captopril, um medicamento anti-hipertensivo desenvolvido com base na estrutura de peptídeos presentes no veneno da serpente *Bothrops jararaca* (jararaca), e o eptifibatide, um anticoagulante derivado de proteínas do veneno da serpente americana *Sistrurus miliarius barbouri* (cascavel-anã). Estes compostos ilustram a aplicação bem-sucedida de venenos de serpentes na medicina moderna.

Um estudo realizado na Tailândia evidenciou que a quimioterapia, além de induzir uma série de efeitos adversos significativos e levar a resultados clínicos insatisfatórios, pode, em alguns casos, promover o desenvolvimento adicional do câncer. Esse fenômeno ocorre devido ao dano funcional causado aos tecidos e à disseminação de células residuais da doença após a aplicação da terapia. Ademais, a quimioterapia pode resultar na adaptação ou resistência das células tumorais, tornando o tratamento menos eficaz ao longo do tempo (Chaisakul *et al.*, 2016).

Estudos recentes demonstraram que peptídeos derivados de venenos podem enfrentar a adaptação e resistência das células tumorais à quimioterapia. Entre esses peptídeos, destacam-se as l-aminoácido oxidases do veneno de cobra, ou svLAOs (do inglês *snake venom l-amino acid oxidases*), as desintegrinas, que são peptídeos isolados de cobras do gênero *Vipera*, e a melitina, um peptídeo encontrado no veneno da abelha do gênero *Apis*. Esses peptídeos têm o potencial de prevenir a resistência adaptativa à quimioterapia, atuando através da inibição específica da terapia direcionada e potencialmente interferindo na mutação ou remodelação do crescimento tumoral (Chaisakul *et al.*, 2016). Os peptídeos derivados do veneno de aranhas e de outros animais venenosos representam fontes promissoras de moléculas bioativas. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar seu potencial terapêutico. É crucial aprimorar a formulação desses peptídeos para garantir a viabilidade como fármacos, incluindo a otimização da biodisponibilidade e a duração da ação do medicamento. A aplicação de biotecnologia e nanotecnologia é essencial para o desenvolvimento de formulações mais seguras e eficazes, possibilitando a preparação de moléculas nanoestruturadas com melhor eficiência (Dourado, 2021).



É fundamental reconhecer que diversos peptídeos naturais possuem aplicações variadas e desempenham papéis cruciais como moléculas de sinalização, incluindo hormônios, fatores de crescimento e ligantes de canais iônicos. Esses peptídeos estão envolvidos em processos fisiológicos e regulatórios essenciais, como defesa, imunidade, resposta ao estresse, crescimento e homeostase (Hannappel, 2017). Peptídeos derivados de venenos animais e certos produtos animais têm mostrado efeitos antitumorais ao interferir em múltiplos processos relacionados ao desenvolvimento tumoral. Apesar dos resultados promissores observados até o momento, são necessários mais estudos pré-clínicos e clínicos para validar a eficácia e segurança desses peptídeos e de outros compostos ainda não explorados para fins anticâncer (Chaisakul *et al.*, 2016).

O potencial biofarmacológico das toxinas naturais de venenos e de animais pode ser melhor explorado para desenvolver bibliotecas de agentes clinicamente úteis para tratamentos antitumorais, bem como ferramentas de diagnóstico para a avaliação do câncer (Chaisakul *et al.*, 2016). A aplicação dessas moléculas selecionadas e isoladas requer extensivos ensaios para validar seu alvo molecular, mecanismo de ação, dose eficaz, potenciais efeitos adversos e outros parâmetros fundamentais. Isso inclui a descoberta e formulação de medicamentos, além do desenvolvimento de produtos baseados em toxinas, abordando aspectos como formulação, dosagem, indicações, principais efeitos adversos e advertências de prescrição (Bordon *et al.*, 2020). Esse processo visa criar bibliotecas de agentes terapêuticos para tratamento de câncer e aprimorar ferramentas diagnósticas para a avaliação da doença (Chaisakul *et al.*, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão de literatura demonstra a combinação de venenos biológicos e moléculas bioativas em terapias anticâncer representa uma área inovadora e promissora, a sinergia entre esses componentes pode potencializar os efeitos terapêuticos e reduzir efeitos colaterais por meio de estratégias combinatórias na utilização de peptídeos de veneno em combinação com moléculas bioativas pode melhorar a eficácia do tratamento, por meio da combinação de toxinas de veneno com inibidores de pontos de controle imunológico pode resultar em uma resposta imune mais eficaz contra células tumorais.

Apesar das promissoras descobertas, a aplicação clínica desses agentes enfrenta desafios significativos. Entre eles, a necessidade de otimizar a biodisponibilidade e a especificidade das moléculas, além de garantir a segurança dos tratamentos a longo prazo. A produção de compostos derivados de venenos também pode ser complexa e cara, exigindo avanços em biotecnologia para viabilizar o uso em larga escala. A pesquisa continua a avançar, com novos estudos explorando a eficácia e a segurança de terapias baseadas em venenos e moléculas bioativas. A integração de tecnologias emergentes, como a edição genética e a nanotecnologia, pode potencialmente superar muitas das limitações atuais, oferecendo novas esperanças para o tratamento do câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Biomoléculas ativas. Biotecnologia nanoestruturada. Veneno terapêutico. Prospecção no potencial anticancerígeno.

Referências Bibliográficas

- BORDON, Karla de Castro Figueiredo *et al.* Dos venenos e peçonhas animais aos medicamentos: conquistas, desafios e perspectivas na descoberta de fármacos. **Frontiers in pharmacology**, v. 11, p. 1132, 2020.
- CHAIKAKUL, Janeyuth *et al.* Effects of animal venoms and toxins on hallmarks of cancer. **Journal of Cancer Thai**, v. 7, n. 11, p. 1571, 2016.
- DE MENEZES SOUZA, Jeferson; JUIZ, Paulo José Lima; FERREIRA-SILVA, Alice. Moléculas bioativas de fungos, aplicações e propriedades: uma prospecção tecnológica. **Cadernos de Prospecção**, v. 17, n. 3, p. 1007-1024, 2024.



- DOURADO, Lays Fernanda Nunes *et al.* Efeito neuroprotetor de peptídeos derivados da aranha armadeira (*Phoneutria nigriventer*) em doenças da retina. 2021. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2021.
- EINSTEIN. Terapia celular em foco - Centro de Oncologia e Hematologia no Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo. Disponível em: <<https://www.einstein.br/noticias/noticia/terapia-celular-em-foco>>. Acesso em: 21 ago. 2024.
- GADELHA, J. Pesquisadores apostam em substâncias extraídas de venenos de serpentes – Fiocruz na Rondônia. Disponível em: <<https://www.rondonia.fiocruz.br/pesquisadores-apostam-em-substancias-extraidas-de-venenos-de-serpentes-para-o-tratamento-de-doencas-infecciosas-ou-degenerativas/>>. Acesso em: 21 ago. 2024.
- HANNAPPEL, Margarete. biopharmaceuticals: from peptide to drug. In: **AIP Conference Proceedings**. AIP Publishing, 2017.
- Hemmers, S., Schizas, M., & Rudensky, A. Y. (2021). T reg cell-intrinsic requirements for ST2 signaling in health and neuroinflammation. **J Exp Med**, 218(2).
- KOOL, Jeroen. Propriedades farmacêuticas de toxinas de veneno e seu potencial na descoberta de medicamentos. **Indonesian Journal of Pharmacy/Majalah Farmasi Indonesia**, v. 27, n. 1, 2016.
- MAGALHAES, Luma G.; FERREIRA, Leonardo LG; ANDRICOPULO, Adriano D. Recent advances and perspectives in cancer drug design. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, n. 1 Suppl 2, p. 1233-1250, 2018.
- MOLINA, Miryam Guillermina Palomino Rodriguez. **Efeito *in vitro* da botropasina, uma metaloproteinase do veneno da serpente *Bothrops jararaca*, e de seus domínios não catalíticos sobre eventos envolvidos na angiogênese**. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- OFFOR, Benedict C.; PIATER, Lizelle A. A comparison of the venom proteomes and potential therapeutics of 3 African *Naja* subgenera. **Toxicon**, p. 107792, 2024.
- PIMENTA, Adriano MC; DE LIMA, Maria Elena. Pequenos peptídeos, grande mundo: potencial biotecnológico em peptídeos bioativos negligenciados de venenos de artrópodes. **Journal of peptide science**, v. 11, n. 11, p. 670-676, 2005