



II Simpósio Integrado das Ciências Farmacêuticas

AVANÇOS QUE CONECTAM CIÊNCIA, CUIDADO E TECNOLOGIA

PROTACS COMO NOVA ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA SUPERAR A RESISTÊNCIA MOLECULAR NO TRATAMENTO DO CÂNCER

José Mateus Cavalcanti da Silva¹; Débora Jaqueline Silva de Souza¹

¹Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Departamento de Ciências Farmacêuticas, DCFar; Recife/PE

Email do autor principal: josecavalcanti.silva@ufpe.br

INTRODUÇÃO: O desenvolvimento de terapias-alvo convencionais, como os inibidores de pequenas moléculas, revolucionou o prognóstico no tratamento do câncer ao atuar em proteínas oncogênicas específicas. No entanto, a eficácia clínica dessas abordagens enfrenta desafios críticos devido ao surgimento precoce de mecanismos de resistência molecular, motivados por mutações ou superexpressão proteica. Nesse contexto, a tecnologia dos PROTACs (*Proteolysis Targeting Chimeras*) surge como abordagem revolucionária, promovendo a degradação total das proteínas-alvo pelo sistema ubiquitina-proteassoma. Essas moléculas recrutam ligases E3 induzindo a ubiquitinação e subsequente destruição da proteína-alvo. Atuando cataliticamente, os PROTACs superam os inibidores tradicionais ao degradar alvos considerados *undruggable* (não tratáveis) com menor concentração de fármaco.

OBJETIVO: Avaliar de que forma a tecnologia dos PROTACs tem contribuído para superar os mecanismos de resistência às terapias-alvo convencionais no tratamento do câncer.

MATERIAL E MÉTODOS: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada na base PubMed, abrangendo o período de 2020 a 2025. A estratégia de busca foi conduzida por meio dos descritores: proteolysis targeting chimera, PROTAC, molecular targeted therapy e drug resistance, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos originais e revisões publicados em inglês que abordassem a aplicação dos PROTACs, excluindo-se estudos duplicados, fora do escopo ou que não respondessem à pergunta norteadora. Após os critérios de elegibilidade, cinco estudos foram selecionados por sua relevância e consistência metodológica, avaliando-se quanto à qualidade metodológica, resultados, limitações e aplicabilidade clínica, sendo sintetizados qualitativamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Estudos demonstram que a tecnologia dos PROTACs atua por meio de um mecanismo catalítico inovador, utilizando moléculas heterobifuncionais para recrutar ligases E3 e direcionar proteínas oncogênicas específicas à ubiquitinação e degradação via proteassoma 26S. Tais achados evidenciam que essa abordagem supera mutações de resistência adquirida a inibidores convencionais em alvos como EGFR, AR (receptor de andrógeno), BCR-ABL e BTK, além de viabilizar a degradação de proteínas antes consideradas *undruggable*. Entretanto, a literatura destaca limitações biológicas e farmacocinéticas que desafiam a transição clínica dessas moléculas. Dentre os principais gargalos químicos e metabólicos, encontram-se a baixa permeabilidade celular e a biodisponibilidade oral reduzida pelo alto peso





molecular (regra de Lipinski violada), o risco de toxicidade *off-target*, o "efeito gancho" (*hook effect*) em doses elevadas e novos mecanismos de resistência associados a mutações no sistema de ligases E3. Isso reforça a necessidade de otimização estrutural dos PROTACs, indicando que o refinamento de *linkers* e sistemas de entrega direcionada são passos cruciais para sua aplicação segura na rotina oncológica. **CONCLUSÃO:** A tecnologia dos PROTACs representa um avanço disruptivo na oncologia translacional e farmacologia, permitindo superar mecanismos de resistência que limitam a eficácia das terapias-alvo convencionais no tratamento do câncer. Apesar do potencial catalítico promissor e da capacidade de degradar alvos antes considerados intratáveis, o uso clínico dessas moléculas enfrenta desafios farmacocinéticos e biológicos significativos, sendo necessários mais estudos voltados ao refinamento estrutural e à entrega celular. Embora os PROTACs configurem uma abordagem terapêutica revolucionária, a transição para a prática requer investigação rigorosa e contínua para garantir a segurança, eficácia e viabilidade clínica dessa tecnologia.

PALAVRAS-CHAVE: Degradação direcionada de proteínas. Sistema ubiquitina-proteassoma. Ligases E3

ÁREA TEMÁTICA: Química Medicinal, Farmacologia e Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ANAYA, Yamile Abuchard *et al.* Proteolysis-targeting chimeras in cancer therapy: targeted protein degradation for next-generation treatment. **Cancer**, v. 131, n. 21, e70132, 2025.

BHOLE, Ritesh P.; LABHADE, Sonali; GURAV, Shilendra S. Conquering PROTAC molecular design and drugability. **Bioanalysis**, v. 17, n. 7, p. 455-470, 2025.

DAI, Xing-Jie *et al.* Degraders in epigenetic therapy: PROTACs and beyond. **Theranostics**, v. 14, n. 4, p. 1464-1499, 2024.

KELM, Jeremy M. *et al.* PROTAC'ing oncoproteins: targeted protein degradation for cancer therapy. **Molecular Cancer**, v. 22, n. 1, art. 62, 2023.

ZHANG, Yulu *et al.* PROTACs targeting androgen receptor signaling: potential therapeutic agents for castration-resistant prostate cancer. **Pharmacological Research**, v. 205, 107234, 2024.

