

Alielson Silvino dos Santos¹Professor(a) Orientador(a): Leonardo Broetto²**Resumo:**

Os tumores possuem uma capacidade descomunal de crescerem e se tornarem grandes aglomerados de células malignas, esse crescimento acelerado é associado ao processo de glicosilação e a capacidade de inibir de diversas formas as células do sistema imune natural do indivíduo. Portanto, este trabalho tem como objetivo fazer uma comparação das principais famílias de sialoglicanos encontradas na membrana celular de mamíferos, e estabelecer uma relação entre suas quantidades e efeitos em células tumorais. Para isso, foi estruturada uma revisão de trabalhos publicados e algumas famílias de proteínas selecionadas que apresentaram relevância nos tratamentos oncogênicos. Em todos os tipos de carcinomas analisados, houve uma elevada taxa de ácido siálico presente nas membranas das células, ligados a esse ácido estavam uma variedade de proteínas de famílias diferentes, em tumores leucêmicos por exemplo, havia alta taxa da proteína Siglec-6, em tumores pancreáticos foi observada alta taxa de Siglec-7 e Siglec-9. Em síntese, os estudos realizados até aqui poderão contribuir para o aperfeiçoamento do diagnóstico, tratamento e a busca por uma profilaxia definitiva.

Palavras-chave: Ácido siálico; Imunorregulação; Microambiente tumoral; Proteínas Siglec

Introdução:

Os tumores possuem uma capacidade descomunal de crescerem e se tornarem grandes aglomerados de células malignas, esse crescimento acelerado é associado ao processo de glicosilação e a capacidade de inibir de diversas formas as células do sistema imune natural do indivíduo. Entre esses mecanismos, podemos destacar as lectinas do tipo imunoglobulina de ligação ao ácido siálico - SIGLECs, comumente associadas como receptores de superfície celular (JETANI *et.al*, 2021). Os Siglecs podem ser encontrados em uma infinidade de células de mamíferos, sendo as mais comuns células do sistema hematopoiético e imunológico.

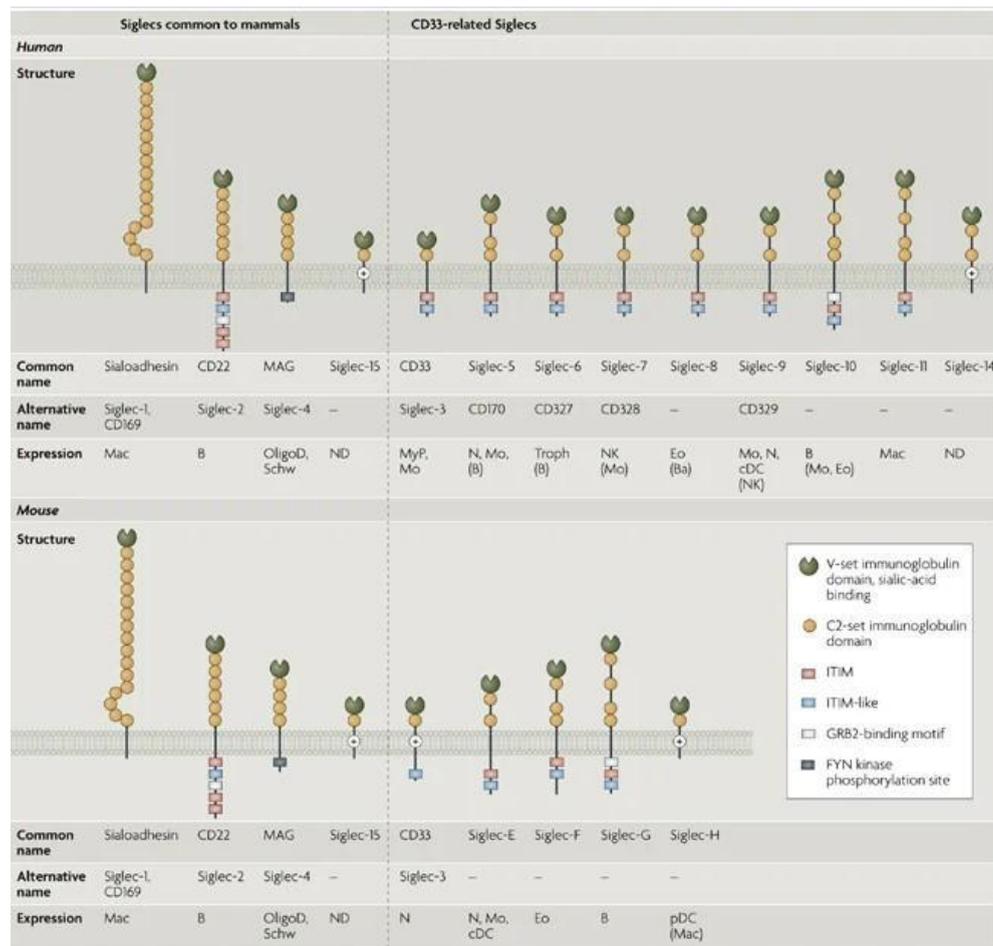
Essas proteínas podem apresentar convergências e similaridades, mas suas funções e mecanismos de ação irão se divergir de forma muito ampla (ITZIAR *et.al*, 2021), portanto, esse trabalho levou em consideração o estudo de famílias Siglecs por meio de ensaios histoquímicos e experimentos em células cancerígenas de mamíferos (seres humanos e

¹Graduando em Ciências Biológicas - Universidade Federal de Alagoas (UFAL) - Campus Arapiraca - E-mail: alielson.santos@arapiraca.ufal.br

²Professor dos Cursos de Enfermagem e Ciências Biológicas, coordenador do Núcleo de Pesquisa em Bioinformática e Filogenômica - Universidade Federal de Alagoas (UFAL) - Campus Arapiraca - E-mail: leonardo.broetto@arapiraca.ufal.br

camundongos). A similaridade entre as proteínas de seres humanos e camundongos é relativamente alta (**Figura 1**); nos roedores, temos cerca de cinco Siglecs relacionados ao CD33, trazendo uma maior compatibilidade e altas taxas de confiabilidade nos testes realizados.

Figura 1: Comparação de proteínas da família Siglec em humanos e camundongos



Fonte: Nature Reviews- immunology. <https://www.nature.com/articles/nri2056>

Em humanos, foram definidas quinze famílias distintas de proteínas ligadas ao ácido siálico e, quase todas, possuem em tumores papéis relacionados à inibição de células imunológicas. Quanto a esses sialoglicanos podemos defini-los como: Siglecs conservados (Siglecs-1, 2, 4 e 15), e aqueles que se relacionam com CD33 (Siglecs-3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14 e 16) (ITZIAR *et.al*, 2021). Desses, cinco foram selecionados: Siglecs 1, 6, 7, 9, e 15.

Estas cinco famílias foram selecionadas por apresentarem resultados muito relevantes relacionados a sua expressão em células imunológicas e tumorais.

Portanto, este trabalho tem como objetivo fazer uma comparação das principais famílias de sialoglicanos encontradas na membrana celular de mamíferos e estabelecer uma relação entre suas quantidades e efeitos em células tumorais. Esperamos que esse trabalho possa ajudar no entendimento da maquinaria de funcionamento de associações de Siglecs a tumores, e a partir disso se possa desenvolver diagnósticos mais eficientes e precisos.

Metodologia:

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma revisão integrativa de variados artigos publicados em revistas, periódicos e bibliotecas virtuais. Os dados para essa pesquisa foram coletados nos 15 primeiros dias do mês de fevereiro de 2023, uma das ferramentas de busca utilizada foi o PubMed, utilizando palavras-chave como: Siglecs; câncer; imunoinibidores e sialoglicanos, foram selecionados dez artigos de diversos países, sendo mais encontrados artigos americanos e chineses. Como ferramenta de ajuda na tradução, foram utilizados o Google Translate e o Chat GPT, outras ferramentas de busca como Google Acadêmico, National Library of Medicine, American Society of Hematology, ScienceDirect e Taylor & Francis Online foram utilizados como base para busca de artigos.

Um dos critérios adotados para seleção do artigo foi procurar os mais recentes possíveis, um outro parâmetro foi dar preferência por trabalhos que realizaram experimentos, testes histoquímicos ou análises genômicas das famílias de proteínas, isso garante que os resultados e dados estatísticos estarão mais fundamentados e com percentual de discordância muito menor entre os trabalhos analisados. Por último, foram selecionados os artigos científicos que fizeram testes em células de mamíferos (seres humanos ou camundongos), isso se deve pela maior similaridade e convergência das Siglecs de ambas as espécies, em outros táxons como em peixes, aves e/ou anfíbios essas similaridades são muito baixas, com isso, a confiabilidade dos testes e experimentos seriam comprometidos, apresentando resultados com pouca assertividade.

Ao final, realizou-se a análise de dezoito artigos científicos sobre o tema abordado, desses, dez foram selecionados e abordavam conteúdo relativo às cinco famílias de proteínas mais evidenciadas no desenvolvimento tumoral, sendo elas: Siglec-1, 6, 7, 9, e 15. Outros

cinco artigos foram usados como referenciais de fundamentação teórica e de consulta, e outros três foram desclassificados por estarem fora dos parâmetros estipulados.

Resultados e Discussão:

Nesse estudo foram encontrados Siglecs na superfície de diversas células imunológicas, atuando principalmente como imunoinibidores ou aceleradores dos processos de metástases de alguns tipos de tumores. A seguir, serão apresentadas as principais famílias de Sialoglicanos associados ao processo de carcinogênese, essas categorias foram elaboradas com base na análise e leitura dos artigos, levando em consideração o grau de relevância dessas famílias nos processos relacionados a biomarcadores e imunossuppressores de células cancerígenas.

Siglec-1 como receptores dos processos fagocíticos de macrófagos pulmonares.

Quando se apresenta em alta afinidade e aliada com Siglec-7, esse sialoglicano pode ter um papel imunossupressor em tumores ligados a macrófagos pulmonares, como mostrado no trabalho de Zhang *et.al*, 2020. Ao estudar a doença obstrutiva pulmonar crônica (DPOC), Tanno *et.al*, 2020 observou que o nível de Siglec-1 em pacientes ex-fumantes era maior se comparado a pacientes fumantes que apresentavam sintomatologia da doença, logo, foi possível concluir que menores taxas desse sialoglicano estão relacionados com a imunossupressão de macrófagos pulmonares por um bloqueador de Siglec-1.

O uso de Siglec-6 associado a terapia de células CAR-T no tratamento oncológico.

O uso de proteínas da família Siglec-6 associados a células CAR-T produziu resultados animadores contra a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), usando apenas esse tratamento e sem a necessidade de transporte alogênico de células-tronco hematopoiéticas, foi possível reduzir o número de células cancerígenas em camundongos. Foram encontradas altas taxas de Siglec-6 expressas nas células afetadas por Leucemia Linfóide Crônica (LLC), câncer de tireoide e doenças monoclonais de mastócitos. Usando a mesma técnica, foi possível obter resultados positivos contra a LLC, onde as células modificadas (TCAR Siglec-6) foram capazes de reconhecer e eliminar as linhagens de células tumorais de LMA e LLC. (JETANI *et. al*, 2021).

Diferenciação de macrófagos no câncer pancreático associados a receptores de Siglec-7 e Siglec-9.

No trabalho de Rodrigues *et.al* (2021), foram estudadas as superexpressões de ácido siálico em células carcinogênicas de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), os resultados mostram uma alta taxa de glicosilação e elevados parâmetros de ácido siálico, gerando ligantes para proteínas Siglec-7 e Siglec-9.

Na análise dessas proteínas foi possível estabelecer dois genes: ST3GAL1, envolvido na síntese de Siglec-7 e ST3GAL4, principal envolvido na síntese de Siglec-9 (RODRIGUES *et.al*,2021). Em células tumorais de alguns pacientes, foram verificadas altas taxas de ST3GAL1 e ST3GAL4, nestes, a taxa de sobrevivência foi menor se comparada a outros pacientes, sendo assim, altas taxas de Siglec-7 e Siglec-9 podem ser promotores da progressão do tumor.

Análise histoquímica e características imunológicas da Siglec-15 em variados tipos de câncer.

No estudo de Yangyang *et.al* (2021), foram feitos ensaios imuno-histoquímicos de Siglec-15 avaliando sua atuação sobre variados tipos de câncer. Em resultados preliminares, foi possível averiguar a elevada expressão de Siglec-15 por macrófagos sendo capazes de inibir células T. Ainda foi possível encontrar o sialoglicano superexpresso em células tumorais e imunes de tecidos de pacientes com adenocarcinoma de pulmão (LUAD), câncer cervical e câncer colorretal.

As elevadas taxas de Siglec-15 foram relacionadas com bons prognósticos de diversos tipos de tumores, já em LUAD altas taxas dessa família de proteínas foram relacionadas com mau prognóstico da doença (YANGYANG *et.al*,2021). Foram constatadas significâncias relevantes de Siglec-15 tendo papel de ativação na “via de ativação de quimiocinas” e “via de sinalização do receptor *toll-like*”.

Conclusões:

A grande variedade de famílias de Siglecs nos permite enveredar por diversos caminhos com múltiplas possibilidades e descobertas, podendo estar associada desde biomarcadores de células tumorais (quando encontradas em alta quantidade nas membranas celulares), até inibidores da imunidade inata. Como vimos ao longo deste trabalho, sua

importância e aplicação está ganhando um campo multidisciplinar maior a cada dia, tendo muitos estudos e trabalhos divulgando altas taxas de sucesso em tratamentos oncológicos, diminuição do efeito tumoral e até remissões completas, como no caso da associação de Siglec-6 a células CAR-T.

Em síntese, os estudos realizados até aqui confirmam o grande potencial desta vasta família de proteínas atrelada a defesa imunológica inata, espera-se que em poucos anos esses conhecimentos possam ser aplicados como ferramenta de auxílio no diagnóstico precoce e de precisão (garantindo maior sobrevida ao paciente), e a possibilidade de uma profilaxia definitiva.

Referências

ITZIAR. Polina *et.al.* Siglecs-7/9 function as inhibitory immune checkpoints in vivo and can be targeted to enhance therapeutic antitumor immunity. **PNAS**, 2021. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2107424118>. Acesso em: 06 fev. 2023.

JETANI. H *et.al.* Siglec-6 is a novel target for CAR T-cell therapy in acute myeloid leukemia. **Blood**, 2021. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/138/19/1830/476427/Siglec-6-is-a-novel-target-for-CAR-T-cell-therapy>. Acesso em: 06 fev. 2023.

RODRIGUEZ. K. B *et.al.* Sialic acids in pancreatic cancer cells drive tumour-associated macrophage differentiation via the Siglec

TANNO.A *et.al.* Decreased expression of a phagocytic receptor Siglec-1 on alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. **Part of Springer Nature**, 2020. Disponível em: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-1297-2>. Acesso em: 06 fev. 2023.

YANGYANG. L *et.al.* Crescimento, migração e invasão de células de adenocarcinoma pulmonar potencializado (LUAD) por lncRNA DARS-AS1 via eixo miR-188-5p/ KLF12. **PubMed Central**, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8544313/>. Acesso em: 08 fev. 2023.

ZHANG *et.al.* Expression signature, prognosis value, and immune characteristics of Siglec-15 identified by pan-cancer analysis. **Taylor & Francis Online**, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2020.1807291>. Acesso em: 07 fev. 2023.