

Câncer colorretal e sistema purinérgico

João Paulo Dal Magro Mocellin
Matheus Pelinski da Silveira
Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

MOCELLIN, J. P. D. M., SILVEIRA, M. P., and MACIEL, S. F. V. O. Câncer colorretal e sistema purinérgico. In: CARDOSO, A. M., MANFREDI, L. H., and MACIEL, S. F. V. O., eds. *Sinalização purinérgica: implicações fisiopatológicas* [online]. Chapecó: Editora UFFS, 2021, pp. 123-137. ISBN: 978-65-86545-47-0. <https://doi.org/10.7476/9786586545494.0007>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

CÂNCER COLORRETAL E SISTEMA PURINÉRGICO

*João Paulo Dal Magro Mocellin
Matheus Pelinski da Silveira
Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel*

INTRODUÇÃO

Câncer colorretal (CCR) é uma definição genérica que pode ser atribuída a diversas neoplasias localizadas no cólon ou no reto, partes do intestino grosso responsáveis pela absorção de grande percentual de água proveniente da alimentação (Brenner, Kloor, Pox, 2014).

Mundialmente, o CCR representa o terceiro tipo de câncer mais incidente e o segundo mais mortal, com mais de 1,8 milhão de casos novos em 2018, e 881 mil mortes estimadas para o mesmo ano. As taxas de incidência tendem a ser mais altas em países desenvolvidos, apesar dos maiores números serem registrados na Coreia do Sul para homens, e na Macedônia para mulheres (Bray *et al.*, 2018).

No Brasil, para os anos de 2018 e 2019, estimou-se 36.360 novos casos de CCR para homens e mulheres, representando cerca de 6,24% de todos os novos casos de neoplasias, sendo o terceiro mais incidente em homens e o segundo em mulheres, excetuando-se as neoplasias de pele não-melanoma (Brasil, 2018).

Sendo assim, levando-se em consideração a relevância epidemiológica do CCR e de outros cânceres, a busca por novas modalidades de tratamento que sejam mais eficazes é constante. Fala-se cada vez mais sobre terapias-alvo, mais específicas e com baixo perfil de efeitos colaterais. Nesse contexto, o sistema

purinérgico é um mundo a ser explorado, com suas particularidades para cada tipo de neoplasia (Burnstock, Di Virgilio, 2013).

Câncer Colorretal (CCR): fatores de risco e fatores de proteção

No Brasil, infelizmente, tanto as taxas de incidência do CCR como de mortalidade apresentam tendência ao crescimento, fato que está diretamente relacionado ao aumento nos níveis de obesidade, bem como nas mudanças no estilo de vida da população em geral (Bray *et al.*, 2018).

Dietas baseadas em alimentos processados ou carne vermelha sabidamente contribuem para o aumento de incidência, assim como o sedentarismo, diabetes, tabagismo, consumo excessivo de bebidas alcoólicas e a presença de doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn, retocolite ulcerativa) (Chan, Giovannucci, 2010).

Sendo assim, através de uma dieta balanceada, rica em fibras e com preferência por proteína oriunda de carnes brancas, associada à prática de exercícios físicos a fim de eliminar o sedentarismo e a obesidade, é possível atuar de forma preventiva e menos favorável ao desenvolvimento do CCR. Existe, também, uma relação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (marcadamente o ácido acetilsalicílico) e a diminuição da incidência e mortalidade por CCR, principalmente após longos períodos de administração do fármaco (cerca de 5 anos) (Chan, Giovannucci, 2010; Rothwell *et al.*, 2010; Kunzmann *et al.*, 2015).

Diagnóstico e estratégias de rastreamento

O diagnóstico de CCR baseia-se na realização de biópsia, através do exame de colonoscopia, que é o padrão ouro para o rastreio. Nesse exame, toda a extensão do intestino grosso é avaliada por uma câmera inserida através do orifício anal. Caso o médico encontre alguma lesão polipoide (pré-maligna ou não), é possível, através de um conduto anexo ao da câmera, manipular pinças a fim de realizar a remoção do pólip, possibilitando a análise citopatológica. Entretanto, aproximadamente 10% de todas as lesões pré-malignas no intestino grosso não se apresentam no formato de pólip, mas sim como lesões planas ou depressões

na mucosa intestinal. Esses tipos mais raros de lesões pré-malignas demandam mais atenção do médico para serem identificadas, além de estarem ligeiramente mais relacionadas à progressão para adenocarcinoma (Soetikno *et al.*, 2008; Wolf *et al.*, 2018).

O surgimento da neoplasia maligna depende da evolução de uma lesão pré-cancerosa no decorrer de 7 a 10 anos (através de uma sequência que será explicitada a seguir), e, portanto, existem estratégias muito eficazes que podem ser utilizadas a fim de prevenir o surgimento do CCR. Há tempo para detectar as lesões em estágio inicial, desde que o rastreo seja corretamente efetuado. O Ministério da Saúde recomenda que, a partir dos 50 anos, sejam realizados anualmente ou bianualmente testes de sangue oculto nas fezes. Caso esses testes sejam reagentes, então, deve-se realizar uma colonoscopia. Até a metade de 2018, a Sociedade Americana de Câncer também recomendava o início do rastreo para CCR aos 50 anos, porém, mudanças no estilo de vida da população, levando ao aumento da prevalência desse tipo de câncer em pessoas mais jovens, fizeram com que as recomendações fossem revistas. Atualmente, a recomendação é a realização da pesquisa anual de sangue oculto nas fezes e colonoscopias para rastreo a cada 5 anos, a partir dos 45 anos de idade. Em indivíduos com história familiar de CCR, deve-se considerar a idade na qual o paciente teve câncer e subtrair 10 anos para iniciar o rastreo. Por exemplo, caso a mãe de determinado paciente teve CCR aos 50 anos de idade, ele deve iniciar o rastreo aos 40 anos (Brasil, 2010; Wolf *et al.*, 2018).

O rastreo para CCR é ainda mais importante quando consideramos a natureza silenciosa da doença. Em estágios iniciais, incluindo fases pré-malignas, não existem sintomas, sendo que as manifestações clínicas acontecem devido ao estreitamento da luz intestinal. O estreitamento se dá por conta do crescimento tumoral, podendo gerar períodos de constipação alternados com diarreia. Também é possível que ocorram sangramentos intestinais, que podem ser visíveis ou microscópicos. No decorrer do capítulo, apresentaremos a influência da localização do tumor na sintomatologia clínica (Majumdar, Fletcher, Evans, 1999).

Considerando que o CCR é uma doença silenciosa no início, o que leva à negligência do seu rastreo, alguns pacientes apenas são diagnosticados quando a doença já está disseminada. Para avaliar o acometimento da doença, utiliza-se o método TNM de estadiamento, assim como em diversas outras neoplasias sólidas. O TNM avalia o tamanho do tumor (T), o envolvimento linfonodal

(N) e a presença de metástases à distância, e, com base nesses dados, estima um prognóstico. O principal fator determinante de piora no prognóstico é o envolvimento linfonodal, que sugere fortemente disseminação tumoral e consequente aumento no risco de metástases à distância. Quanto mais linfonodos acometidos por células neoplásicas, menor a sobrevida do paciente. Pacientes com doença localizada, sem acometimento linfonodal, chegam a quase 100% de sobrevida após 5 anos, enquanto pacientes com doença metastática apresentam cerca de 10% de sobrevida após o mesmo período de tempo (Brenner, Kloor, Pox, 2014).

Fisiopatologia

Grosseiramente, o CCR em cólon ascendente é diferente do CCR em cólon transversal e descendente em progressão para diferentes padrões morfológicos de invasão e expansão. No cólon ascendente, geralmente os tumores surgem como massas exofíticas polipoides ou fúngicas. Clinicamente, pode ser suspeito na ocorrência de anemia inexplicada por deficiência de ferro, a qual é causada por um sangramento oculto. Já os tumores dos cólons transversal e descendente são mais comumente anulares, produzindo lesões em “argola de guardanapo”. Assim, ocorre estreitamento luminal, gerando sintomas de disfunção intestinal, como constipação, diarreia ou obstrução intestinal (Carraro et. al., 2001; Robbins, 2010; Katoh *et al.*, 2011). Apesar dessas diferenças, microscopicamente, os CCR dos cólons ascendente, transversal e descendente são semelhantes, tendo origem em adenomas ou displasias planas, bem como possuem um prognóstico similar quando locorreionais (Weiss *et al.*, 2011).

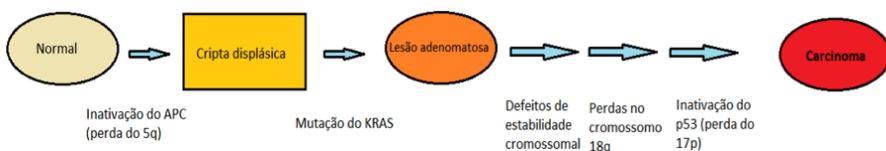
São dois os principais mecanismos pelo qual o CCR se forma: a partir da sequência adenoma-carcinoma (Figura 1), responsável por cerca de 80% dos casos de CCR; e deficiências no reparo *mismatch* de DNA (Robbins, 2010). Na sequência adenoma-carcinoma, formam-se pólipos adenomatosos no cólon quando mecanismos normais de regulação da renovação do epitélio são interrompidos. No intestino, as células superficiais que o revestem são continuamente esfoliadas e perdidas no lúmen, devido à apoptose, necessitando ser substituídas. No processo normal, essa proliferação ocorre exclusivamente na base da cripta. Assim, à medida que as células se movem em direção à superfície do lúmen, elas vão deixando de proliferar e se diferenciar terminalmente. Tal processo é prejudicado

com o crescimento dos adenomas, que se tornam displásicos e, eventualmente, atingem potencial invasivo (Zauber *et al.*, 2012; Øines *et al.*, 2017).

Na sequência adenoma-carcinoma, ocorrem mutações no gene da polipose adenomatosa coli (*APC*), regulador negativo e responsável pela degradação da β -catenina na via, proteína envolvida no processo de adesão celular. Nos adenomas, as cópias dos genes *APC* estão inativas ou por mutações ou por eventos epigenéticos. Assim, a β -catenina vai se acumulando no núcleo celular, ativando a transcrição de genes que promovem a sua proliferação. Adicionalmente, ocorrem mutações tardias no oncogene *Kirsten Rat Sarcoma* (*KRAS*), que promovem o crescimento e previnem apoptose (Robbins, 2010; Parreiras *et al.*, 2013).

O desenvolvimento da neoplasia também se relaciona com mutações em outros genes supressores tumorais, como os genes *Mothers Against Decapentaplegic Homolog 2* (*SMAD2*) e 4 (*SMAD4*), que são sinalizadores do fator de transformação de crescimento beta ($TGF-\beta$). Normalmente, essa sinalização inibe o ciclo celular, tornando o crescimento celular desenfreado com a sua perda. Outro supressor tumoral que, quando mutado, se relaciona com o CCR é o gene *TP53*, o qual codifica uma fosfoproteína nuclear importante no controle do ciclo celular, no reparo do DNA e na indução da apoptose (Cavalcanti Júnior, Klumb e Maia, 2002), encontrado em 70 a 80% dos casos, porém não encontrado em adenomas, sugerindo, assim, uma mutação tardia (Robbins, 2010).

Figura 1: Sequência adenoma-carcinoma



Fonte: Fearon (2011) – adaptada pelos autores (2019).

A segunda via envolve deficiências no reparo *mismatch* de DNA, gerando um acúmulo de mutações que recebem o nome de instabilidades microssatélite. Geralmente silenciosas, algumas mutações se localizam em regiões promotoras de genes envolvidos no crescimento celular, tal qual as regiões que codificam os genes *TGF- β* tipo II e a proteína pró-apoptótica X associada ao BCL-2 (*BAX*).

O *TGF- β* tem função inibidora do crescimento de células epiteliais colônicas, a qual é prejudicada pelas mutações que, associadas a perdas na proteína BAX, não conseguem impedir o crescimento tumoral (Robbins, 2010). Outras alterações encontradas quando se há defeito no reparo *mismatch* são mutações no proto-oncogene B-Raf (BRAF) e silenciamento de grupos distintos de genes pela hipermetilação de ilhas CpG (Noffsinger, 2009; Robbins, 2010).

Aspectos terapêuticos e a sinalização purinérgica

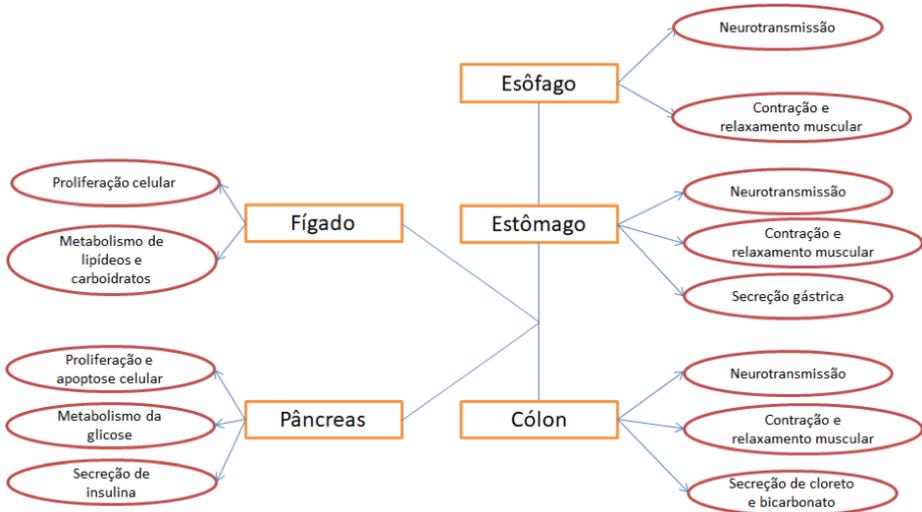
As estratégias de tratamento para o CCR dependem do estadiamento da doença. Tumores em estágio inicial são tratados, via de regra, com cirurgia, e a técnica cirúrgica a ser utilizada depende da localização do tumor. Em geral, é retirada uma porção do intestino grosso, com margens livres antes e adiante do tumor, podendo ser necessária a utilização de uma bolsa de colostomia. Tumores mais avançados, geralmente, recebem, além da cirurgia, ciclos de quimioterapia e radioterapia. No caso de metástases isoladas (hepáticas ou pulmonares) passíveis de ressecção, deve-se realizar a remoção cirúrgica do tumor primário e da metástase, somando-se à quimioterapia e/ou radioterapia. Se as metástases forem irressecáveis, a estratégia de tratamento passa a ser paliativa, baseada na realização de quimioterapia e/ou radioterapia, bem como em estratégias para melhorar a qualidade de vida do paciente (Brenner, Kloor, Pox, 2014).

Sendo assim, até pouco tempo atrás, a possibilidade de cura para os tumores sólidos (assim como o CCR) estava baseada na realização de procedimentos cirúrgicos, normalmente muito invasivos e que causam impactos significativos na qualidade de vida do paciente. O tratamento quimioterápico, apesar de eficiente em aumentar a sobrevida, causa vários efeitos colaterais e não é específico para as células tumorais. Entretanto, nos últimos anos, ocorreu um grande avanço nas técnicas de imunoterapia, que começam a apresentar resultados muito promissores para tumores sólidos (Brenner, Kloor, Pox, 2014).

Nesse sentido, a busca por tratamentos mais específicos para as células cancerosas também foi direcionada à sinalização purinérgica, baseada no ATP e na adenosina (ADO). A ADO e o ATP atuam extracelularmente no contexto do sistema purinérgico, interagindo com receptores das famílias P1 e P2. Os receptores P1 respondem à ADO, enquanto os receptores P2 (P2X, P2Y) estão mais

relacionados à sinalização via ATP. Os receptores P1 são acoplados à proteína G, assim como os receptores P2Y, enquanto os receptores P2X estão ligados a canais iônicos. A interação entre os receptores purinérgicos e as moléculas sinalizadoras ocasiona respostas rápidas em conexões sinápticas, interações neuromusculares envolvendo músculos lisos e também nas secreções endócrinas e exócrinas. Essa sinalização é conhecida desde a década de 70 e, com o tempo, percebeu-se que o ATP e a ADO também influenciavam outros processos, como apoptose e crescimento celular. Não demorou a se pesquisar a influência dessas substâncias nos tumores; então, foi documentada a influência do ATP e da ADO nas mais variadas linhagens tumorais. Também se descobriu que diferenças na concentração de ATP podem influenciar as células de maneira diferente. Aparentemente, concentrações baixas de ATP extracelular no microambiente tumoral promovem a divisão celular, enquanto concentrações altas possuem o efeito contrário. Outro fator que influencia a consequência da ação do ATP (crescimento celular, diferenciação celular ou apoptose) é o tipo de receptor purinérgico expresso pelas células. Por exemplo, no melanoma, a estimulação dos receptores P2Y1 diminui a velocidade de proliferação celular, enquanto a estimulação de receptores P2Y2 causa um aumento na divisão celular (Burnstock, 2006; Burnstock, Di Virgilio, 2013).

No CCR, estão presentes diversas alterações em nível celular, que envolvem inclusive a sinalização purinérgica. O trato gastrointestinal é regulado por diversos mecanismos, incluindo uma interação complexa com o sistema nervoso central. Nesse processo, estão presentes diversos receptores relacionados ao sistema purinérgico, que atuam com uma ampla gama de efeitos, conforme exposto na Figura 2. Marcadamente, no cólon humano, existe a presença de diferentes linhagens de receptores P2Y, dentre eles, P2Y1, P2Y2, P2Y4 e P2Y6. Esses receptores são acoplados à proteína G e ativados por nucleotídeos, como ADP, UTP e UDP (Wan *et al.*, 2016).

Figura 2: Funções relacionadas aos receptores P2Y no trato gastrointestinal

Fonte: Wan *et al.* (2016) – adaptada pelos autores (2019).

Fica evidente a importância da sinalização purinérgica no contexto do CCR quando analisados parâmetros inflamatórios no ambiente tumoral. Para que ocorra a carcinogênese, são necessárias algumas condições que favoreçam o aparecimento de células neoplásicas, dentre elas a inflamação, levando à perda da homeostase e prejudicando o potencial regenerativo dos tecidos. Pacientes com doenças inflamatórias como retocolite ulcerativa ou doença de Crohn demonstram aumento na expressão de RNA correspondente aos receptores P2Y2 e P2Y6, enquanto nos tumores colônicos em geral ocorre superexpressão dos receptores P2Y2 e P2Y4, em comparação a tecidos intestinais normais (Wan *et al.*, 2016).

Dessa forma, o sistema purinérgico passou a ser considerado como um potencial alvo terapêutico, e alguns estudos já demonstraram influência da estimulação ou inibição de receptores de nucleotídeos ou de ADO no crescimento e apoptose tumoral, dependendo da linhagem celular estudada. Como exemplo, linhagens celulares de CCR sofreram apoptose após a estimulação de receptores P2Y1 e P2Y2. Também existe relação entre a estimulação de receptores P2Y2 pelo ATP com a migração transendotelial dos tumores, que é um processo crucial para o desenvolvimento das metástases. Ou seja, o estudo do sistema purinérgico aplicado aos tumores de modo geral possui grande importância para o

desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas às células neoplásicas. Para que isso seja possível, é fundamental que sejam compreendidos os processos de sinalização celular e os atores envolvidos nesse processo (Wan *et al.*, 2016; Di Virgilio, Adinolfi, 2017).

Sistema Purinérgico e CCR

A atuação do sistema purinérgico nos cânceres de forma geral é marcante e, muitas vezes, antagônica. Pequenas alterações nas concentrações de ATP influenciam as células de maneira totalmente diferente. Baixas quantidades de ATP possuem efeito imunossupressor no microambiente tumoral, o que favorece a multiplicação de células neoplásicas, enquanto altas quantidades de ATP fora das células estão relacionadas à apoptose. Além disso, às vezes, o mesmo receptor possui ações diferentes, dependendo do tipo celular onde está expresso. No CCR, diferentes linhagens celulares podem apresentar ações distintas relacionadas à estimulação de um mesmo receptor, como o P2Y2 (Burnstock, Di Virgilio, 2013).

ATP e o crescimento ou apoptose celular

Em estudos comparando mucosa intestinal saudável com tecido tumoral, foi constatada a superexpressão dos receptores P2Y2 e P2Y4 nos tumores por meio de análises imunohistoquímicas e por western-blot, embora não se saiba o significado funcional deste achado (Chowdhury *et al.*, 2013; Wan *et al.*, 2016). Duas linhagens celulares de CCR (HCT8 e Caco-2) expressam o RNAm dos receptores P2Y1, 2, 4, 6, 11 e 12, e as proteínas de P2Y1 e P2Y2. Foi demonstrado que ATP em altas concentrações induz apoptose nestas células através do receptor P2Y1, e, em baixas concentrações, estimula a proliferação das células de CCR, provavelmente atuando nos receptores P2Y2 (Wan *et al.*, 2016).

Em estudo sobre a relação do estímulo de receptores P2 com a liberação de Interleucina-8 (IL-8) pelas células tumorais da linhagem HT-29, observou-se que a estimulação contínua dos receptores P2Y2 colônicos parece ter relação com o desenvolvimento de patologias, como Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa, pelo aumento na secreção de IL-8. Isso favorece o surgimento da inflamação e,

consequentemente, contribui para a progressão tumoral. É importante lembrar que as doenças inflamatórias intestinais aumentam dramaticamente as chances do desenvolvimento de alguma neoplasia maligna do cólon (Bahrami *et al.*, 2014).

Na linhagem celular HT-29, utilizada em diversas pesquisas referentes ao CCR, o ATP demonstrou aumentar as concentrações intracelulares de cálcio, ao mesmo tempo em que diminuiu a concentração intracelular de cloreto e de sódio, via estimulação de receptores P2 (Burnstock, Di Virgilio, 2013). Logo, o estímulo de receptores purinérgicos pode contribuir na modulação da proliferação e apoptose de células de CCR. Além disso, quando comparada à expressão do receptor P2Y2 no CCR e em células normais, o que se encontra é uma concentração maior do receptor nas células malignas, evidenciando a complexidade das reações mediadas via sistema purinérgico (Wan *et al.*, 2016).

ADO no microambiente tumoral

A ADO é um produto da degradação do ATP e, assim como o ATP, tem suas concentrações extracelulares aumentadas em caso de hipóxia tecidual e inflamação. Portanto, em diversas linhagens tumorais, as concentrações de ADO encontram-se elevadas (Sek *et al.*, 2018).

É amplamente difundido que o câncer consegue enganar o sistema imunológico para que possa ocorrer o crescimento desordenado de células, e a ADO parece ter papel fundamental nesse processo. A presença de ADO no ambiente extracelular promove imunossupressão, modulando a ação de linfócitos T, B e das células Natural Killer, o que cria um ambiente mais favorável para a progressão tumoral (Sek *et al.*, 2018).

A conversão de ATP/ADP/AMP em ADO depende de algumas enzimas expressas na membrana celular, dentre elas, a NTPDase (também chamada de CD39, converte ATP e ADP em AMP) e a 5'- nucleotidase (5-NT, denominada também de CD73, converte AMP em ADO), além de outra via envolvendo a CD38 (converte NAD⁺ em AMP). Em diversos tipos de cânceres a superexpressão de CD39 e CD73 está relacionada ao aumento no número de metástases para linfonodos e a um pior prognóstico do tumor, porém, curiosamente em algumas linhagens de CCR, as mesmas enzimas quando superexpressas relacionam-se a desfechos positivos (Jiang *et al.*, 2018; Sek *et al.*, 2018).

Outro ponto de divergência encontra-se na estimulação do receptor A3 de ADO, em geral, superexpresso nas células malignas de cólon. Em estudos que comparam diferentes linhagens de CCR, desfechos distintos ocorreram após a ativação desse receptor. Na linhagem HCT-116, a ativação do A3 levou a uma queda na proliferação das células neoplásicas, sendo que o contrário ocorreu quando o mesmo receptor foi estimulado na linhagem HT-29 (Gessi *et al.*, 2004; Sek *et al.*, 2018).

Sinalização purinérgica e a disseminação tumoral

Em um estudo recente com tumores colorretais coletados logo após cirurgia e submetidos a análises imunohistoquímicas e western-blot, o receptor P2X7 mostrou-se superexpresso nas amostras tumorais em relação aos tecidos normais, e essa alta expressão se correlacionou com tamanho do tumor, metástases linfáticas e estadiamento TNM. A expressão desse receptor pode servir, ainda, como um fator prognóstico independente de pior sobrevida, apesar de evidenciar potencial terapêutico (Qian *et al.*, 2017).

A deleção genética de CD39 e consequente diminuição nas quantidades extracelulares de AMP mostrou atrasar o crescimento tumoral e angiogênese contundente em modelos de camundongos. Além disso, dados sugerem que CD39 e as alterações na sinalização purinérgica têm efeitos moduladores sobre a disseminação do CCR, e os baixos níveis de RNAm de CD39 no tumor correlacionam-se com o aumento da sobrevida e formação tardia de metástases hepáticas (Künzli *et al.*, 2011; Sek *et al.*, 2018).

Possibilidades terapêuticas

O potencial diagnóstico do receptor P2X7 como um biomarcador tumoral tem sido investigado em alguns estudos clínicos, bem como sua associação com o CCR (Hebuterne, Caillon, 2014; Pinkerton, 2015).

A hipertermia clinicamente tolerável, mediada por receptores P2X7, tem importante efeito citotóxico em células de câncer de cólon da linhagem MCA38 (De Andrade Mello *et al.*, 2017), sugerindo que a combinação de agonistas do

receptor, tal qual o ATP, associado à hipertermia, é uma opção de tratamento clinicamente viável (Di Virgilio *et al.*, 2018). Os estudos *in vitro* demonstraram também que a ruptura genética ou inibição farmacológica dos receptores P2X7 fortemente diminui a energia do metabolismo (Adinolfi *et al.*, 2005; Ledderose *et al.*, 2016) e reduz as taxas de proliferação e invasão das células cancerosas (Baricordi *et al.*, 1999; Jelassi *et al.*, 2011), indicando que, até mesmo se uma célula tumoral se tornar refratária a uma droga direcionada aos receptores P2X7, a droga ainda poderia ter um efeito amplificador na redução do crescimento tumoral, agressividade e poder metastático (Di Virgilio *et al.*, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema purinérgico atua sobre o CCR. O entendimento dos mecanismos de desenvolvimento e progressão do CCR é importante para o estabelecimento de novas terapias. O ATP e a ADO têm papel decisivo tanto na progressão quanto na supressão tumoral através de suas diferenças de concentração no meio extracelular, bem como a expressão de receptores P2.

Apesar da importância em incidência de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo, ainda são poucos e divergentes os estudos relacionados ao CCR e sistema purinérgico, dificultando o desenvolvimento de pesquisas sobre novas possibilidades terapêuticas. Assim, são necessários mais estudos que associem o sistema purinérgico e o CCR.

REFERÊNCIAS

- ADINOLFI, E. *et al.* Basal activation of the P2X7 ATP receptor elevates mitochondrial calcium and potential, increases cellular ATP levels, and promotes serum-independent growth. *Molecular Biology of the Cell*, v. 16, n. 7, p. 3260-3272, jul. 2005.
- BAHRAMI, F. *et al.* Purine-Metabolizing Ectoenzymes Control IL-8 Production in Human Colon HT-29 Cells. *Mediators of Inflammation*, v. 2014, 2014.
- BARICORDI, O. R. *et al.* Increased Proliferation Rate of Lymphoid Cells Transfected with the P2X 7 ATP Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, v. 274, n. 47, p. 33206-33208, 19 nov. 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa de câncer no Brasil, 2018. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Brasília, 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 12 set. 2018.
- BRENNER, H.; KLOOR, M.; POX, C. P. Colorectal cancer. *The Lancet*, v. 383, n. 9927, p. 1490-1502, 26 abr. 2014.
- BURNSTOCK, G. Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling. *Pharmacological Reviews*, v. 58, n. 1, p. 58-86, mar. 2006.
- BURNSTOCK, G.; DI VIRGILIO, F. Purinergic signalling and cancer. *Purinergic Signalling*, v. 9, n. 4, p. 491-540, dez. 2013.
- CARRARO, P. G. *et al.* Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Diseases of the Colon and Rectum*, v. 44, n. 2, p. 243-250, fev. 2001.
- CAVALCANTI JÚNIOR, G. B.; KLUMB, C. E.; MAIA, R. C.. P53 e as hemopatias malignas. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n. 3, p. 419-427, jul. 2002.
- CHAN, A. T.; GIOVANNUCCI, E. L. Primary Prevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, v. 138, n. 6, p. 2029-2043.e10, jun. 2010.
- CHOWDHURY, M. A. *et al.* Effects of differentiation on purinergic and neurotensin-mediated calcium signaling in human HT-29 colon cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 439, n. 1, p. 35-39, 13 set. 2013.
- DE ANDRADE MELLO, P. *et al.* Hyperthermia and associated changes in membrane fluidity potentiate P2X7 activation to promote tumor cell death. *Oncotarget*, v. 8, n. 40, p. 67254-67268, 15 set. 2017.

HEBUTERNE, X; CAILLON, C. Decoding of the Expression of Tumor Suppressor P2RX7 in Inflammatory and Malignant Colonic Mucosa – Full Text View – ClinicalTrials.gov. Nov., 2014. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02293811>. Acesso em: 4 mar. 2019.

DI VIRGILIO, F.; ADINOLFI, E. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth. *Oncogene*, v. 36, p. 1-11, 2017.

DI VIRGILIO, F. *et al.* Extracellular ATP and P2 purinergic signalling in the tumour microenvironment. *Nature Reviews. Cancer*, v. 18, n. 10, p. 601-618, out. 2018.

FEARON, E. R. Molecular Genetics of Colorectal Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 6, n. 1, p. 479-507, 28 fev. 2011.

GESSI, S. *et al.* Elevated expression of A3 adenosine receptors in human colorectal cancer is reflected in peripheral blood cells. *Clin Cancer Res*, v. 10, n. 17, p. 5895-5901, set. 2004.

JELASSI, B. *et al.* P2X7 receptor activation enhances SK3 channels- and cystein cathepsin-dependent cancer cells invasiveness. *Oncogene*, v. 30, n. 18, p. 2108-2122, maio 2011.

JIANG, T. *et al.* Comprehensive evaluation of NT5E/CD73 expression and its prognostic significance in distinct types of cancers. *BMC Cancer*, v. 18, 7 mar. 2018.

KATOH, H. *et al.* Prognostic significance of preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer.

Annals of Surgical Oncology, v. 18, n. 9, p. 2432-2441, set. 2011.

KUNZLI, B. M. *et al.* Impact of CD39 and purinergic signalling on the growth and metastasis of colorectal cancer. *Purinergic Signal*, v. 7, n. 2, p. 231-241, jun. 2011

KUNZMANN, A. T. *et al.* Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 102, n. 4, p. 881-890, out. 2015.

LEDDEROSE, C. *et al.* Cutting off the power: inhibition of leukemia cell growth by pausing basal ATP release and P2X receptor signaling? *Purinergic Signalling*, v. 12, n. 3, p. 439-451, 2016.

MAJUMDAR, S. R.; FLETCHER, R. H.; EVANS, A. T. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 94, n. 10, p. 3039-3045, out. 1999.

NOFFSINGER, A. E. Serrated Polyps and Colorectal Cancer: New Pathway to Malignancy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 4, n. 1, p. 343-364, fev. 2009.

ØINES, M. *et al.* Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 31, n. 4, p. 419-424, ago. 2017.

PARREIRAS, F. C. *et al.* Genetic aspects of colorectal cancer and its impact on disease management. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 23, n. 2, 2013.

PINKERTON, J. Feasibility Study: Accuracy of Biomarker in Detection of Endometrial Cancer – Full Text View – ClinicalTrials.gov. Ago., 2015. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00471120>. Acesso em: 4 mar. 2019.

QIAN, F. *et al.* High expression of P2X7R is an independent postoperative indicator of poor prognosis in Colorectal cancer. *Human Pathology*, v. 64, p. 61-68, June, 2017.

ROBBINS, S. L. (STANLEY L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V). *Patologia [de] Robbins & Cotran: bases patológicas das doenças*. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier, 2010.

ROTHWELL, P. M. *et al.* Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* (London, England), v. 376, n. 9754, p. 1741-1750, 20 nov. 2010.

SEK, K. *et al.* Targeting Adenosine Receptor Signaling in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 12, 2 dez. 2018.

SOETIKNO, R. M. *et al.* Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA*, v. 299, n. 9, p. 1027-1035, 5 mar. 2008.

WAN, H. *et al.* Important roles of P2Y receptors in the inflammation and cancer of digestive system. *Oncotarget*, v. 7, n. 19, p. 28736-28747, 2016.

WEISS, J. M. *et al.* Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results-Medicare data. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 29, n. 33, p. 4401-4409, 20 nov. 2011.

WOLF, A. M. D. *et al.* Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 4, p. 250-281, 2018.

ZAUBER, A. G. *et al.* Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *The New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 8, p. 687-696, 23 fev. 2012.