

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

ANA LUÍSA MOURA DA SILVA

POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO DE FOSFOLIPASES A₂ E METALOPROTEASES DE
PEÇONHAS DE SERPENTES DO GÊNERO *BOTHROPS*.

UBERLÂNDIA

2025

ANA LUÍSA MOURA DA SILVA

POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO DE FOSFOLIPASES A₂ E METALOPROTEASES DE
PEÇONHAS DE SERPENTES DO GÊNERO *BOTHROPS*.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto de Ciências Biomédicas da
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Biomedicina

Orientador: Prof.^a Dra. Carla Cristine Neves
Mamede

UBERLÂNDIA

2025

ANA LUÍSA MOURA DA SILVA

POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO DE FOSFOLIPASES A₂ E METALOPROTEASES DE
PEÇONHAS DE SERPENTES DO GÊNERO *BOTHROPS*.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto de Ciências Biomédicas da
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Biomedicina

Orientador: Prof.^a Dra. Carla Cristine Neves
Mamede

Uberlândia, 30 de abril de 2025.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Carla Cristine Neves Mamede - Presidente da Banca (UFU)

Dr.^a Simone Ramos Deconte (UFU)

Dr. Bruno Antônio Ferreira (UFABC)

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho não teria sido possível sem o apoio e incentivo de pessoas especiais, às quais expresso minha mais profunda gratidão. Agradeço primeiramente minha família, pelo amor incondicional, paciência e apoio constante, que foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Sem vocês, nada disso teria sido possível. À minha orientadora, Prof.^a Dra. Carla Cristine Neves Mamede por compartilhar seu conhecimento, guiar meu aprendizado e acreditar no meu potencial. Suas orientações foram essenciais para a construção deste trabalho. Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para minha caminhada acadêmica. Este trabalho é fruto de um esforço conjunto, e levo comigo cada ensinamento adquirido ao longo dessa trajetória.

*“A vida é um livro com milhares
de páginas para ainda serem
lidas.”*

- Cassandra Clare

RESUMO

Introdução: O câncer permanece como uma das principais causas dos altos índices de mortalidade global, o que exige novas abordagens terapêuticas mais eficazes e seletivas. Nesse contexto, compostos naturais como a peçonha de serpentes, despertam interesse pelo seu potencial farmacológico. **Objetivo:** Investigar e identificar, por meio de revisão sistemática da literatura, o potencial antineoplásico de fosfolipases A₂ (PLA₂) e metaloproteases (SVMP) isoladas da peçonha de serpentes do gênero *Bothrops*. **Metodologia:** Para identificação de toxinas ofídicas com potencial antitumoral, foi realizada uma revisão sistemática da literatura - artigos entre 2010 e 2025 - seguindo o protocolo PRISMA, com buscas nas bases PubMed, SciELO, ScienceDirect e Portal CAPES. **Resultados e Discussão:** A pesquisa em base de dados resultou em 409 artigos, dos quais 10 foram analisados detalhadamente. Esses trabalhos indicaram 8 PLA₂ e 3 SVMPs de provenientes de peçonhas botrópicas com potencial antineoplásico. As proteínas isoladas apresentaram um amplo espectro de atuação antitumoral, como efeitos citotóxicos seletivos (BmPLA₂ e BthTX-I), indução de apoptose (BthMP e BaMtx), inibição da angiogênese (Bothropoidina e Pictolysin-III) ou da migração celular, entre outros. **Conclusões:** Várias PLA₂ e SVMPs isoladas de peçonhas de serpentes do gênero *Bothrops* apresentam potencial antineoplásico, atuando por diferentes mecanismos biológicos, conforme indicado pelos estudos revisados. Porém, certos desafios quanto a aplicabilidade clínica desses compostos permanece, tal qual a toxicidade e estabilidade dessas moléculas. Pesquisas adicionais são necessárias para viabilizar seu uso terapêutico, contribuindo para a compreensão dos mecanismos de ação em diferentes linhagens tumorais e para o desenvolvimento de biofármacos seguros para aplicação clínica.

Palavras-chave: *Bothrops*, Fosfolipase A₂, Metaloprotease, Antitumoral.

ABSTRACT

Introduction: Cancer remains one of the leading causes of high global mortality rates, demanding new, more effective, and selective therapeutic approaches. In this context, natural compounds such as snake venom have attracted interest due to their pharmacological potential.

Objective: To investigate and identify, through a systematic literature review, the antineoplastic potential of PLA₂ and SVMPs isolated from the venom of *Bothrops* genus snakes.

Methodology: To identify compounds with antitumor potential derived from snake venom, a systematic literature review - articles between 2010 and 2025 - was conducted following the PRISMA protocol. Searches were performed in the PubMed, SciELO, ScienceDirect, and CAPES databases.

Results and Discussion: The database search yielded 409 articles, of which only 10 were selected for detailed analysis. These studies indicated 8 PLA₂ and 3 SVMPs from *Bothrops* venom with antineoplastic potential. The isolated proteins had a broad spectrum of antineoplastic potential, such as selective cytotoxic effects (BmPLA₂ and BthTX-I), induction of apoptosis (BthMP and BaMtx), inhibition of angiogenesis (Bothropoidin and Pictolysin-III) or cell migration, among others. **Conclusions:** Several PLA₂ and SVMPs isolated from *Bothrops* snake venoms have antineoplastic potential, acting through different biological mechanisms, as indicated by the reviewed studies. However, certain challenges regarding the clinical applicability of these compounds remain, such as toxicity and stability of these molecules. Additional research is warranted to enable their therapeutic use, contributing to the understanding of the mechanisms of action in different tumor cell lines and to the development of safe biopharmaceuticals for clinical application.

Keywords: Bothrops, Phospholipase A2, Metalloproteinase, Antitumor.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Os efeitos da peçonha e suas toxinas nas células tumorais

Figura 2 Fluxograma PRISMA da pesquisa bibliográfica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Metaloproteases e fosfolipases A₂ isoladas de serpentes do gênero *Bothrops* que demonstraram potencial antineoplásico.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3FTx	Toxina de três dedos (Three-Finger Toxin)
CTL	Lectina do tipo C (C-type lectin)
DIS	Disintegrina
KUN	Inibidor de protease tipo Kunitz
LAAO	L-aminoácido oxidase
PLA2	Fosfolipase A ₂
SVMP	Metaloprotease de veneno de cobra (Snake Venom Metalloproteinase)
SVSP	Serino protease do veneno de cobra (Snake Venom Serine Protease)
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor)
sFLT-1	Variante solúvel do receptor FLT-1 (Fms-like tyrosine kinase 1) – inibidor endógeno da via do VEGF
CAM	Membrana Corioalantóide (chorioallantoic membrane)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
SciELO	Scientific Electronic Library Online
PubMed	National Library of Medicine (Estados Unidos)
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio (Reactive Oxygen Species)
PLA1	Fosfolipase A ₁
PLA2Asp49	Fosfolipase A ₂ com ácido aspártico na posição 49
PLA2Lys49	Fosfolipase A ₂ com lisina na posição 49
MMP	Metaloprotease de Matriz (Matrix Metalloproteinase)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVO.....	15
2.1 Objetivo geral.....	15
2.1 Objetivo específico.....	15
3 METODOLOGIA.....	15
3.1 Objetivo específico.....	15
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade do atual contexto mundial, com registros de 20 milhões de novos casos e 9,7 milhões de mortes em 2022, podendo chegar até 35 milhões de novos casos no ano de 2050 (World Health Organization, 2024) e consiste no crescimento rápido e desordenado de células que agrupam-se formando tumores que invadem tecidos e órgãos (metástase), processo que ocorre devido a mutações, ou seja, alterações no DNA celular (Waldum; Slupphaug, 2024). Neste contexto, apesar do avanço em técnicas convencionais como a radioterapia e a quimioterapia, essas ainda apresentam limitações, como efeitos adversos significativos e a resistência ao tratamento encontrados em alguns tipos de tumores (Costăchescu *et al.*, 2022). Desse modo, a busca por novos agentes antineoplásicos mais específicos e menos tóxicos tornou-se prioridade para pesquisas nas áreas oncológicas, entre elas o crescente interesse por compostos bioativos de origem natural (Hanahan; Weinberg, 2011).

O uso da peçonha de serpentes na busca pelo tratamento de várias enfermidades humanas remonta a diversas civilizações antigas, que viam nesses compostos, apesar dos seus característicos perigos, o potencial para o desenvolvimento de remédios capazes de aliviar sintomas e tratar doenças de variados espectros como inflamações e doenças crônicas (Waheed; Moin; Choudhary, 2017). O avanço da bioquímica e da farmacologia, em meados do século XX, proporcionou um salto no estudo das toxinas ofídicas ao permitir a identificação dos compostos presentes nessas substâncias e seus potenciais efeitos quando aplicados à área médica devido às suas características de ação rápida e seletiva sobre sistemas biológicos (Weinstein, 2015).

Esses estudos levaram ao desenvolvimento de medicamentos e tratamentos que se tornaram intrínsecos ao controle de certas doenças. Nesse contexto, destacam-se medicamentos como o Captopril, inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) derivado da peçonha da *Bothrops jararaca*, amplamente utilizado no tratamento da hipertensão (Messadi, 2023), assim como a Eptifibatida, peptídeo sintético inspirado na desintegrina da peçonha da víbora *Sistrurus miliarius*, que atua como inibidor de agregação plaquetária e é utilizado na prevenção de trombose (Lazarovici; Marcinkiewicz; Lelkes, 2019), além de compostos como a Cobratoxina, isolada da peçonha da cobra-real (*Ophiophagus hannah*), investigada para tratamento de dores crônicas (Hamad *et al.*, 2018) e a Eristostatina, que pode interferir nos processos de migração de células tumorais e atuar na prevenção de metástases (Schönthal *et al.*, 2020).

Esses exemplos demonstram a versatilidade bioquímica e farmacológica que as substâncias contidas na peçonha de serpentes podem fornecer tal como sua alta especificidade e eficácia proporcionam o desenvolvimento de técnicas terapêuticas em diversas áreas da saúde (Silva; Gonçalves; Marques, 2022).

O câncer, sendo umas das enfermidades que mais contribuem para o aumento dos índices de mortalidade, além de possuir características que dificultam seu controle e cura tal como altas taxas de mutação, resistência a drogas, alta capacidade invasiva e metástase, exige uma constante busca por novos tratamentos (Neelum,A.Y. *et al.*, 2021).

Entre os compostos de origem natural, a peçonha de serpentes tem se destacado devido ao seu possível potencial antineoplásico (Uzair *et al.*, 2018). O Brasil é um país que apresenta significativa biodiversidade em espécies ofídicas (Marques *et al.*, 2021) abrigando cerca de 430 espécies e 457 subespécies em seu território (Costa; Guedes; Bérnills, 2022), proporcionando a realização de diversos estudos baseados nos compostos presentes na peçonha desses répteis majoritariamente constituídos por Fosfolipases, Metaloproteases, Serinoproteases e, em menores proporções, as L-aminoácido oxidase, as Lectinas do tipo C (CLEC), as Desintegrinas e outras substâncias que podem variar entre as espécies (Tasoulis; Isbister, 2017). Pesquisas recentes têm indicado que proteínas isoladas de peçonhas ofídicas, como as fosfolipases A₂ e as metaloproteases, podem exercer atividades antitumorais promissoras (Figura 1) ao influenciar processos-chave de progressão tumoral, tais como proliferação celular, angiôgeneses e processos de apoptose (Bialves *et al.*, 2023; Oliveira *et al.*, 2022).

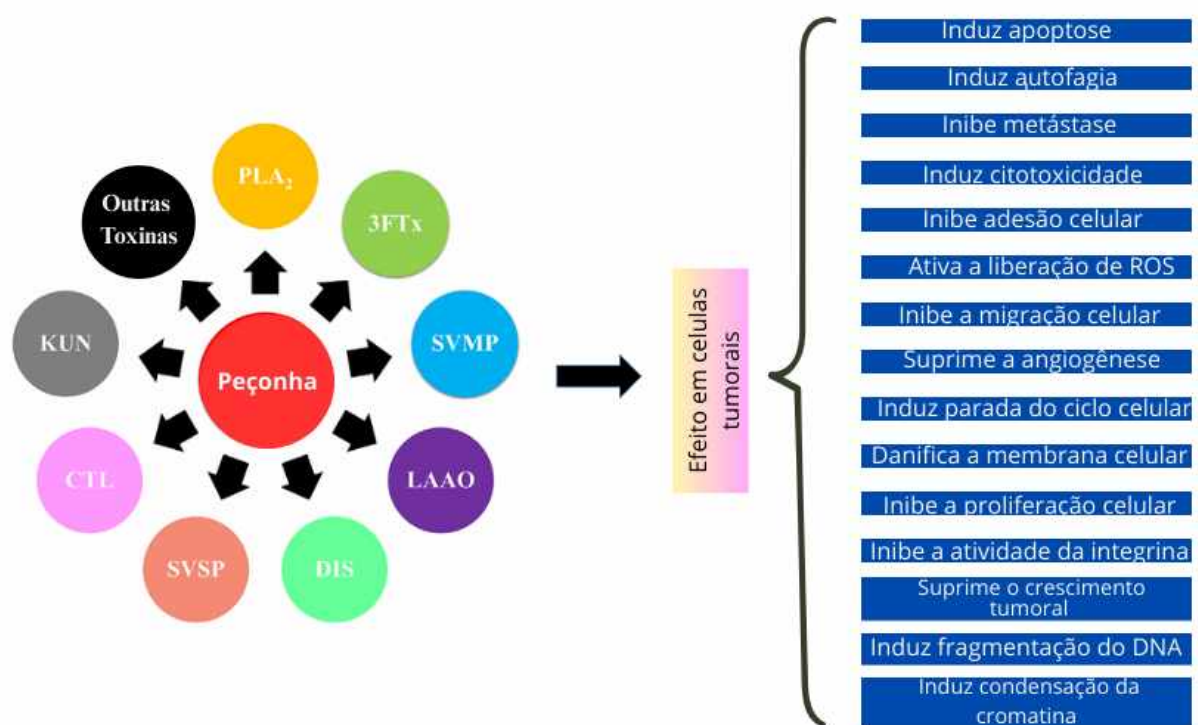


Figura 1: **Os efeitos da peçonha e suas toxinas nas células tumorais.** A peçonha e as toxinas atacam as células tumorais e alteram a expressão ou atividades de proteínas e outros processos fisiológicos que regulam atividades antitumorais. Abreviações: 3FTx, toxina de três dedos; CTL, lectina do tipo C; DIS, disintegrina; KUN, inibidor de protease tipo Kunitz; LAAO, L-aminoácido oxidase; PLA₂, fosfolipase A₂; SVMP, metaloprotease do veneno de serpente; SVSP, serino protease do veneno de serpente. Adaptado (Offör; Piater, 2023).

As fosfolipases são enzimas que desempenham um papel crucial na estrutura e função das membranas celulares ao catalisar a quebra de fosfolipídeos, componentes-chave dessa estrutura celular (Marvi *et al.*, 2023). Essas enzimas são classificadas de acordo com seu local de atuação na molécula fosfolipídica e são subclassificadas em quatro categorias, sendo elas: Fosfolipases A₁ (PLA₁), que atuam “cortando” a ligação éster do carbono 1 do fosfolipídeo, resultando na liberação de um ácido graxo; Fosfolipases A₂ (PLA₂) – encontradas na peçonha de serpentes do gênero *Bothrops* (Nachtigall *et al.*, 2022) – que agem no carbono 2 da molécula fosfolipídica, o que geralmente resulta na liberação de ácido araquidônico, importante precursor de prostaglandinas e leucotrienos que atuam no processo de resposta imune do organismo humano; Fosfolipases C, que atuam na ligação glicerol-fosfato liberando diacilglicerol e inositol trifosfato, componentes importantes para o processo de sinalização celular; e as Fosfolipases D, atuando no grupo fosfato da molécula, o que resulta na liberação de ácido fosfático, que está ligado aos processos de proliferação e sobrevivência celular (Vasquez; Mouchlis; Dennis, 2018; Sampat *et al.*, 2023).

As metaloproteases presentes nas peçonhas de serpentes (do inglês snake venom metalloproteinases – SVMPs) constituem uma classe de enzimas proteolíticas que dependem de íons metálicos, como o zinco, em seu sítio ativo. Esses íons estão ligados a resíduos de aminoácidos específicos, o que facilita a clivagem de ligações peptídicas em proteínas-alvo. Assim, essas enzimas desempenham papéis fundamentais na degradação de componentes da matriz extracelular, como colágeno e elastina, influenciando diretamente processos fisiopatológicos como inflamação, angiogênese e remodelação tecidual (Herrera *et al.*, 2015).

As SVMPs são classificadas com base em seu tamanho e na presença de domínios estruturais distintos, sendo agrupadas em três classes principais: P-I, P-II e P-III. As enzimas da classe P-I apresentam a estrutura mais simples, composta apenas pelo domínio catalítico metaloprotease. As da classe P-II, por sua vez, incluem também um domínio do tipo disintegrina, enquanto as da classe P-III possuem uma organização mais complexa, contendo os domínios metaloprotease, disintegrina-like e rico em cisteína. Essas diferenças estruturais estão diretamente relacionadas às distintas funções biológicas que essas toxinas desempenham no organismo hospedeiro (Olaoba *et al.*, 2020).

Além disso, assim como as fosfolipases A₂, as metaloproteases podem ser divididas em subclasses, como as metaloproteases de matriz (MMPs), que participam da degradação de proteínas da matriz extracelular e estão envolvidas na cicatrização tecidual (Laronha & Caldeira, 2020; Christensen & Purslow, 2016). Já as SVMs, amplamente encontradas em peçonhas de serpentes do gênero *Bothrops* (Gutiérrez et al., 2016), são responsáveis por efeitos locais marcantes, como hemorragias e necrose, ao degradar proteínas vasculares e componentes estruturais dos tecidos. Devido a essas propriedades, têm sido investigadas como agentes promissores em terapias anticâncer, especialmente por sua capacidade de modular a angiogênese e interferir na adesão celular (Zhu et al., 2024; Marinho et al., 2023). Desse modo, o presente trabalho visou a elaboração de uma revisão sistemática da literatura ao reunir e avaliar pesquisas científicas, focadas em estudos sobre as propriedades antineoplásicas das fosfolipases A₂ e metaloproteases encontradas na peçonha de serpentes do gênero *Bothrops* – espécie abundante no Brasil – que demonstraram potencial para induzir apoptose em células cancerígenas, além da inibição de angiogênese e de metástases.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Identificar fosfolipases A₂ e metaloproteases de serpentes do gênero *Bothrops* com potencial antineoplásico.

2.2 Objetivo específico

Identificar na literatura científica fosfolipases A₂ e metaloproteases isoladas da peçonha de serpentes do gênero *Bothrops* com potencial antineoplásico.

3 METODOLOGIA

3.1 Revisão Científica

Foi realizada uma extensa revisão sistemática da literatura científica seguindo a metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021), com o objetivo de compilar e analisar criticamente estudos existentes sobre o potencial antineoplásico de fosfolipases A₂ (PLA₂) e metaloproteases (SVMs) presentes na peçonha de serpentes do gênero *Bothrops*.

Para esse fim, foram utilizadas plataformas científicas, como o Portal de Periódicos da Capes, a biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), a National Library of Medicine (PubMed) e o Sciencedirect. Os termos de busca empregados incluíram palavras-chave como (*Cancer* OR *Antitumoral* OR *Anticancer*) AND (*Phospholipases* OR *Metalloproteinases* OR *Phospholipases* AND *Metalloproteinases*) AND (*Bothrops*) OR (*Cancer* AND *Bothrops*).

Concomitantemente, a seleção do material passou por um processo de triagem baseado em critérios pré-definidos, como data de publicação entre os anos de 2010 e 2025 e relevância bibliográfica, onde se inclui o registro de citações do artigo. Os estudos foram submetidos a uma leitura preliminar, a fim de identificar materiais com dados pertinentes à delimitação temática estabelecida. O escopo linguístico da pesquisa incluiu fontes publicadas em português e inglês. Foram consideradas publicações em forma de artigo científico, de cunho experimental ou revisional os quais foram organizados de acordo com os seguintes critérios (Tabela 1):

- a) Referência do estudo (autores e ano de publicação);
- b) Toxina estudada;
- c) Objetivo do estudo;
- d) Tipo de estudo (experimental *in vitro*, *in vivo* ou revisão sistemática);
- e) Modelo experimental utilizado (tipo de células tumorais, métodos de análise);
- f) Principais resultados (taxas de inibição da proliferação celular, apoptose, angiogênese, entre outros);

Os critérios de exclusão envolveram a remoção de artigos duplicados, estudos com dados insuficientes e materiais que não abordassem as enzimas fosfolipase ou metaloprotease presentes na peçonha de serpentes ou seu possível potencial antineoplásico.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram identificados 409 artigos, dos quais 47 foram removidos pelas ferramentas de automação seguindo os critérios de enquadramento de publicação ocorrida entre 2010 e 2025, além da restrição linguística para artigos, sejam de cunho experimental ou revisional, em língua portuguesa ou inglesa. Dos 362 artigos restantes, 306 foram removidos manualmente, seguindo os critérios estabelecidos neste trabalho. Resultando em 56 artigos científicos, entre os quais 15 eram duplicados entre as quatro bases de dados utilizadas (Portal de Periódicos da Capes, Biblioteca Eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) e ScienceDirect) e 31 não obedeciam à delimitação

temática deste trabalho ou foram removidos devido a outros fatores, como o estudo da mesma enzima entre diferentes artigos. Desse modo, foram selecionados 10 artigos para análise detalhada (figura 2), seguindo o protocolo PRISMA entre novembro de 2024 e abril de 2025.

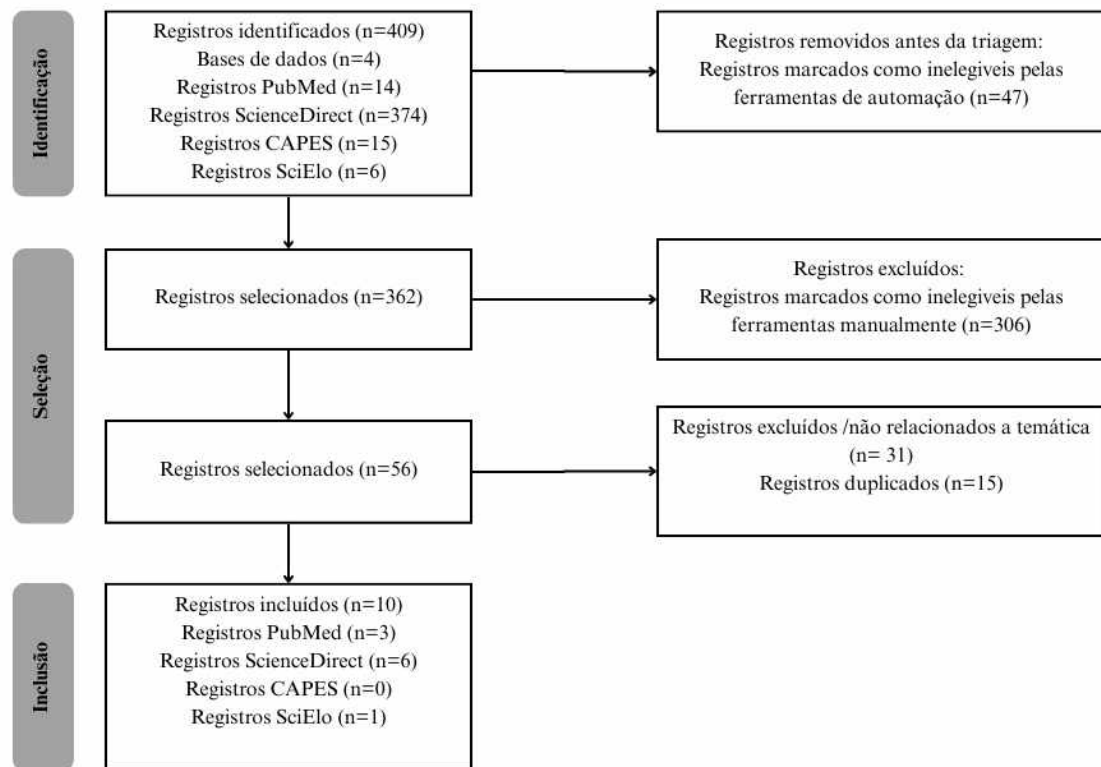


Figura 2: Fluxograma PRISMA de pesquisa em base de dados sobre fosfolipases e metaloproteases da peçonha de serpentes do gênero *Bothrops* relacionadas ao câncer entre 2010 e 2025. O fluxograma apresenta o fluxo da informação através das diferentes fases da revisão.

Os artigos selecionados abordam o uso de fosfolipases A₂ ou de metaloproteases presentes na peçonha de serpentes do gênero *Bothrops* que, segundo os estudos, poderiam apresentar potencial antitumoral tal qual propriedades citotóxicas, pró-apoptóticas, antiangiogênicas e antimetastáticas (Uzair *et al.*, 2018; Tasoulis; Isbister, 2017; Bialves *et al.*, 2023; Oliveira *et al.*, 2022)

No que tange à atividade citotóxica e antiproliferativa dessas enzimas, estudos como o de Frihling *et al.* (2022) demonstraram que a BmPLA₂, isolada da peçonha de *Bothrops moojeni*, apresentou atividade citotóxica seletiva contra células Caco-2 (adenocarcinoma colorretal) e RD (rabdomyossarcoma), enquanto fibroblastos normais (MCR-5) foram pouco afetados, o que os autores atribuem à capacidade dessa PLA₂ de interagir com membranas celulares ricas em fosfolípidos específicos, favorecendo a permeabilização em células tumorais e, possivelmente, desencadeando a morte celular. Essa propriedade foi corroborada

por Silva *et al.* (2015), ao investigarem a BthTX-I, uma PLA₂ homóloga (Lys49), que também demonstrou citotoxicidade contra diversas linhagens tumorais humanas (HL-60, HepG2) e murinas (PC-12, B16F10), além de modular o ciclo celular, promovendo atraso nas fases G0/G1. Ambas as PLA₂s, apesar das diferenças estruturais, compartilharam a habilidade de exercer ação citotóxica direta e seletiva sobre células tumorais.

Ademais, a PLA₂ MjTX-II, também de *B. moojeni*, estudada por Santos *et al.* (2024), apresentou efeito antiproliferativo sobre células A549 (adenocarcinoma pulmonar), inibindo também a adesão, migração e invasão celular. Esses efeitos, comuns às PLA₂s BmPLA₂, BthTX-I e MjTX-II, sugerem que essa classe de enzimas pode afetar profundamente a dinâmica do citoesqueleto, a adesão e a comunicação celular, impactando diretamente a progressão tumoral. Além disso, a modulação de fatores angiogênicos observada com MjTX-II alinha-se aos efeitos da BthTX-II, uma Asp49-PLA₂ de *Bothrops jararacussu* estudada por Azevedo *et al.* (2022), que reduziu migração e proliferação de células endoteliais HUVEC e diminuiu a expressão de VEGF, importante fator da angiogênese tumoral. Ambas as PLA₂s demonstram ação antiangiogênica associada à inibição da progressão neoplásica.

Quanto às metaloproteases, Guimarães *et al.* (2017) observaram que a Bothropoidina, uma SVMP P-III de *Bothrops pauloensis*, reduziu significativamente a viabilidade de células MDA-MB-231 (câncer de mama triplo-negativo) e afetou a adesão celular. De modo semelhante, Oliveira *et al.* (2024) demonstraram que a BthMP, uma SVMP de *B. moojeni*, inibiu migração, invasão e adesão de células endoteliais HUVEC, além de modular negativamente a angiogênese por meio da indução de sFLT-1, um inibidor endógeno da via do VEGF. Ambas as SVMPs atuaram de forma indireta sobre a progressão tumoral, interferindo com componentes-chave do microambiente tumoral, como a angiogênese e a integridade da matriz extracelular.

Em relação à indução de morte celular programada, a BnSP-6 (Lys49-PLA₂ de *B. jararacussu*), segundo Azevedo *et al.* (2016), foi capaz de ativar vias intrínsecas e extrínsecas de apoptose em células de câncer de mama humano, além de modular a expressão de genes pró-apoptóticos como TP53 e BRCA2, e inibir a expressão de Bcl-2, proteína anti-apoptótica. A modulação genética dessa enzima ecoa os efeitos citotóxicos e pró-apoptóticos observados nas outras PLA₂s discutidas, reforçando sua atuação direta sobre células tumorais.

No que tange à capacidade de interferir na metástase, Vivas-Ruiz *et al.* (2023) destacaram a ação da Pictolysin-III, uma SVMP de *Bothrops pictus*, na redução da migração celular tumoral e reorganização do citoesqueleto, efeito semelhante ao observado para a Bothropoidina. Ambas as enzimas também mostraram potencial para interferir no metabolismo mitocondrial, com a Pictolysin-III afetando diretamente a respiração celular e promovendo a

secreção de citocinas e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Resultados que se aproximam dos efeitos observados com a BaMtx, uma Lys49-PLA₂ analisada por Proleón *et al.* (2022), que modulou negativamente a expressão de proteínas relacionadas à migração e adesão em células MCF7 e MDA-MB-231, demonstrando o potencial comum dessas toxinas para impedir a disseminação metastática.

Ao se analisar os potenciais antineoplásicos tanto das SVMPs quanto das PLA₂s, nota-se que ambas compartilham ações sobre a indução de apoptose, inibição de metástase e de angiogênese, embora atuem por vias distintas. Enquanto as PLA₂s, especialmente as Asp49, exercem citotoxicidade direta por meio da degradação da membrana celular, como exemplificado por BthTX-II e BmPLA₂, as Lys49 (ex. BnSP-6 e BaMtx) demonstram maior eficácia na inibição de processos como adesão e invasão, provavelmente pela afinidade com receptores de integrina e efeitos na superfície celular.

Diferenças funcionais entre PLA₂s Asp49 e Lys49 foram aprofundadas por Sasovsky *et al.* (2024), que demonstraram que, embora ambas inibam migração, invasão e formação de túbulos endoteliais em modelos murinos (LM3) e de células endoteliais transformadas, as Lys49-PLA₂s exibiram maior afinidade por receptores de integrina e maior eficácia antiangiogênica e antimetastática, associadas ao seu caráter básico e interações estruturais estáveis com receptores celulares.

Nesse ínterim, a capacidade multifacetada das metaloproteases e das fosfolipases A₂ sugere um grande potencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas alternativas ou complementares no tratamento do câncer (Ochoa-Mosquera, J.; Montoya-Gómez; Jiménez-Charris, 2024). Embora ainda não existam fármacos oncológicos comercializáveis derivados dessas toxinas, compostos como o contortrostatin — uma desintegrina de *Agkistrodon contortrix contortrix* — e a jararagina, uma metaloprotease do tipo desintegrina isolada da peçonha da serpente *Bothrops jararaca*, que atua em diversos processos biológicos, como inflamação, dor, agregação plaquetária, proliferação e apoptose, demonstraram ação antitumoral significativa em estudos pré-clínicos, incluindo inibição de angiogênese e metástase (Akhtar *et al.*, 2021; Maria *et al.*, 2014). Quanto às PLA₂s e SVMPs de *Bothrops*, estudos in vitro evidenciam seu potencial antineoplásico por mecanismos múltiplos, embora permaneçam em fase pré-clínica, conforme apresentado nesta revisão (tabela 1).

Toxinas ofídicas apresentam uma série de vantagens, tais como alta especificidade por alvos tumorais, sua capacidade de modular processos como angiogênese, adesão celular, apoptose e inflamação (Urta; Araya-Maturana, 2017). Contudo, existem desvantagens, como sua toxicidade sistêmica, imunogenicidade, baixa estabilidade no organismo e dificuldades de

produção em larga escala. Ademais, a complexidade estrutural dessas toxinas impõe desafios ao desenvolvimento de formas farmacológicas seguras e eficazes para administração em humanos (Oliveira *et al.*, 2024). Dessa forma, os próximos passos para a aplicação de toxinas ofídicas no contexto oncológico devem envolver uma melhor elucidação dos mecanismos de ação em diferentes linhagens tumorais, assim como desenvolver formas inovadoras que apresentem menor toxicidade e sejam seguras para aplicação clínica.

Tabela 1: Metaloproteases e fosfolipases A₂ isoladas de serpentes do gênero *Bothrops* que demonstraram potencial antineoplásico através da revisão bibliográfica de artigos publicados entre 2010 e 2025.

Referência	Toxinas	Objetivo	Tipo de Estudo	Modelo Experimental	Principais Resultados
Azevedo <i>et al.</i> , 2022)	BthTx-II (Fosfolipase A ₂)	Avaliar o efeito antiangiogênico e antitumoral da BthTx-II em modelos in vitro, ex vivo e in vivo	Estudo experimental in vitro, ex vivo e in vivo	Células endoteliais HUVEC, linhagem MDA-MB-231 (câncer de mama), modelo CAM (membrana corioalantóide de embrião de galinha)	Inibição da adesão, proliferação e migração de células endoteliais, redução dos níveis de VEGF, inibição da angiogênese e supressão tumoral no modelo CAM
(Oliveira <i>et al.</i> , 2024)	BthMP (Metaloprotease)	Avaliar os efeitos antiangiogênicos da metaloproteinase BthMP na via do VEGF em células endoteliais	Estudo experimental in vitro e ex vivo	Células endoteliais HUVEC e modelo de anel aórtico ex vivo	Inibição da adesão, migração e invasão celular, redução da angiogênese dependente do VEGF, aumento da expressão do gene antiangiogênico SFLT-1
(Silva <i>et al.</i> , 2015)	BthTX-I (Fosfolipase A ₂)	Avaliar o potencial antitumoral da toxina BthTX-I por meio de alterações no ciclo celular e indução de apoptose	Estudo experimental in vitro	Linhagens celulares HL-60, HepG2, PC-12 e B16F10	Redução da viabilidade celular (40-50%), atraso na fase G0/G1, indução de apoptose
(Sasovsky <i>et al.</i> , 2024)	PLA ₂ Asp49 e PLA ₂ Lys49 (Fosfolipase A ₂)	Comparar os efeitos antimetastáticos e antiangiogênicos das PLA ₂ Asp49 e Lys49	Estudo experimental in vitro e in silico	Células tumorais murinas LM3 e células endoteliais transformadas tEnd	Inibição de adesão, migração e invasão celular, bloqueio da formação de túbulos endoteliais, maior efeito da Lys49-PLA ₂

(Proleón <i>et al.</i> , 2022)	BaMtx (Fosfolipase A ₂)	Caracterizar a BaMtx e avaliar seu potencial anticâncer	Estudo experimental in vitro	Células de câncer de mama MCF7 e MDA-MB-231	Redução da viabilidade celular, efeito antimigratório, impacto na respiração mitocondrial
(Azevedo <i>et al.</i> , 2016)	BnSP-6 (Fosfolipase A ₂)	Avaliar os efeitos da BnSP-6 em células de câncer de mama	Estudo in vitro	Linhagem MDA-MB-231	Indução de apoptose e autofagia, inibição da migração celular, modulação da expressão gênica
(Guimarães <i>et al.</i> , 2017)	Bothropoidina (Metaloprotease)	Avaliar os efeitos antitumorais e antiangiogênicos da Bothropoidin	Estudo in vitro	Linhagem MDA-MB-231 e células endoteliais	Indução de apoptose, redução da adesão e migração celular, inibição da angiogênese
(Vivas-Ruiz <i>et al.</i> , 2023)	Pictolysin-III (Metaloprotease)	Avaliar os efeitos da Pictolysin-III na respiração mitocondrial e secreção de citocinas	Estudo in vitro	Linhagens MDA-MB-231 e Caco-2	Redução da respiração mitocondrial, aumento da secreção de citocinas e produção de ROS
(Santos <i>et al.</i> , 2024)	PLA ₂ -MjTX-II (Fosfolipase A ₂)	Avaliar os efeitos antimetastáticos e antiangiogênicos da MjTX-II em células de câncer de pulmão	Estudo in vitro e ex vivo	Células A549, BEAS-2B e HUVECs	Inibição da migração, invasão e angiogênese, aumento da produção de ROS e alterações no ciclo celular
(Frihling <i>et al.</i> , 2022)	BmPLA ₂ (Fosfolipase A ₂)	Caracterizar a BmPLA ₂ e avaliar sua atividade anticâncer	Estudo in vitro	Células Caco-2, RD e NCI-H292	Inibição do crescimento celular, seletividade para células cancerígenas

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora estudos recentes tenham demonstrado resultados promissores no uso de toxinas provenientes de serpentes para aplicações contra o câncer. Pesquisas como as de *Santos et al.* (2024) e *Frihling et al.* (2022) indicaram que essas substâncias apresentam grande potencial em impedir a formação de metástases com baixa toxicidade para células saudáveis. Além disso, *Vivas-Ruiz et al.* (2023) abordaram mecanismos inovadores relacionados à bioenergética mitocondrial, destacando a capacidade dessas toxinas em potencializar a eficácia de medicamentos quimioterápicos convencionais. *Azevedo et al.* (2022), *Oliveira et al.* (2024) e *Sasovsky et al.* (2024) observaram que componentes específicos de venenos de serpentes conseguem bloquear processos críticos nas células tumorais, como adesão, migração e invasão. Paralelamente, trabalhos realizados por *Silva et al.* (2015) e *Proleón et al.* (2022) evidenciaram reduções significativas da viabilidade celular após tratamento com essas toxinas, enquanto *Azevedo et al.* (2016) e *Guimarães et al.* (2017) comprovaram que componentes como PLA₂ e SVMP induzem diretamente a apoptose em células cancerosas.

Essas descobertas reforçam a diversidade e o potencial terapêutico dessas proteínas - especificamente as fosfolipases A₂ (PLA₂) e as metaloproteases (SVMP), que são o foco do presente trabalho. Entretanto, a aplicação clínica ainda enfrenta uma série de desafios, entre os quais destacam-se o risco de toxicidade sistêmica e a instabilidade dessas proteínas em meio biológico. A continuidade das pesquisas sobre essas toxinas é essencial para que possam ser utilizadas com segurança e eficácia em tratamentos clínicos contra o câncer. São necessários estudos mais detalhados para esclarecer melhor seus mecanismos moleculares de ação, além de desenvolver formas de reduzir a toxicidade e estabilizar essas substâncias para uso clínico.

REFERÊNCIAS

- AKHTAR, B. et al. Mechanistic insights of snake venom disintegrins in cancer treatment. **European Journal of Pharmacology**, v. 899, p. 174022, maio 2021.
- AZEVEDO, F. V. P. V. et al. A New Approach to Inhibiting Triple-Negative Breast Cancer: In Vitro, Ex Vivo and In Vivo Antiangiogenic Effect of BthTx-II, a PLA₂-Asp-49 from *Bothrops jararacussu* Venom. **Biomolecules**, v. 12, n. 2, p. 258, abr. 2022.
- AZEVEDO, F. V. P. V. et al. Human breast cancer cell death induced by BnSP-6, a Lys-49 PLA₂ homologue from *Bothrops pauloensis* venom. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 82, p. 671–677, jan. 2016.
- BIALVES, T. S. et al. Snake venom, a potential treatment for melanoma. A systematic review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 231, p. 123367, mar. 2023.
- CHRISTENSEN, S.; PURSLOW, P. P. The role of matrix metalloproteinases in muscle and adipose tissue development and meat quality: A review. **Meat Science**, v. 119, p. 138–146, set. 2016.
- COSTA, H. C.; GUEDES, T. B.; BERNILS, R. S. Lista de Répteis do Brasil: padrões e tendências. **Herpetologia Brasileira**, vol. 10, nº3, jan. 2022. DOI: 10.5281/zenodo.5838950
- COSTĂCHESCU, B. et al. Current and Emerging Approaches for Spine Tumor Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 24, p. 15680, 10 dez. 2022.
- DENNIS, E. A. et al. Phospholipase A2 Enzymes: Physical Structure, Biological Function, Disease Implication, Chemical Inhibition, and Therapeutic Intervention. **Chem Rev**, v. 111, p. 6130–85, 2011.
- FRIHLING, B. E. F. et al. Purification, Characterization and Evaluation of the Antitumoral Activity of a Phospholipase A2 from the Snake *Bothrops moojeni*. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 15, n. 6, p. 724, jul. 2022.
- GUIMARÃES, D.O. et al. In vitro antitumor and antiangiogenic effects of Bothropoidin, a metalloproteinase from *Bothrops pauloensis* snake venom. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 97, p. 770–777, abr. 2017.
- GUTIÉRREZ, J. et al. A Comprehensive View of the Structural and Functional Alterations of Extracellular Matrix by Snake Venom Metalloproteinases (SVMPs): Novel Perspectives on the Pathophysiology of Envenoming. **Toxins**, v. 8, n. 10, p. 304, 22 out. 2016.
- GUTIÉRREZ, J.; LOMONTE, B. Phospholipases A2: Unveiling the secrets of a functionally versatile group of snake venom toxins. **Toxicon**, v. 62, p. 27–39, 2013.
- GUO, X. et al. Emerging anticancer potential and mechanisms of snake venom toxins: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 131990–131990, 1 maio 2024.
- HAMAD, M. et al. Potential Uses of Isolated Toxin Peptides in Neuropathic Pain Relief: A Literature Review. **World Neurosurgery**, v. 113, p. 333-347.e5, 1 maio 2018.

- HANAHAHAN, D.; WEINBERG, ROBERT A. Hallmarks of cancer: the next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, mar. 2011.
- HERRERA, C. *et al.* Tissue Localization and Extracellular Matrix Degradation by PI, PII and PIII Snake Venom Metalloproteinases: Clues on the Mechanisms of Venom-Induced Hemorrhage. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 4, p. e0003731, 24 abr. 2015.
- LARONHA, H.; CALDEIRA, J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. **Cells**, v. 9, n. 5, p. 1076, 26 abr. 2020.
- LAZAROVICI, P.; MARCINKIEWICZ, C.; LELKES, P. I. From Snake Venom's Disintegrins and C-Type Lectins to Anti-Platelet Drugs. **Toxins**, v. 11, n. 5, 27 maio 2019.
- SANTOS, L.C. *et al.* PLA2-MjTX-II from *Bothrops moojeni* snake venom exhibits antimetastatic and antiangiogenic effects on human lung cancer cells. **Toxicon**, p. 107742–107742, 1 maio 2024.
- MARIA, D. A. *et al.* Antiproliferative effect of the jararhagin toxin on B16F10 murine melanoma. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 1, 18 nov. 2014.
- MARINHO, A. D. *et al.* Three snake venoms from *Bothrops* genus induced apoptosis and cell cycle arrest in K562 human leukemic cell line. **Toxicon**, v. 238, p. 107547–107547, 6 dez. 2023.
- MARQUES, R. *et al.* Species richness and distribution patterns of the snake fauna of Rio Grande do Norte state, northeastern Brazil. **Anais Da Academia Brasileira De Ciencias**, v. 93, n. suppl 3, 1 jan. 2021.
- MARVI, M. V. *et al.* Phospholipases in Gliomas: Current Knowledge and Future Perspectives from Bench to Bedside. **Biomolecules**, v. 13, n. 5, p. 798–798, 7 maio 2023.
- MESSADI, E. Snake Venom Components as Therapeutic Drugs in Ischemic Heart Disease. **Biomolecules**, v. 13, n. 10, p. 1539–1539, 18 out. 2023.
- NACHTIGALL, P. G. *et al.* Differences in PLA2 Constitution Distinguish the Venom of Two Endemic Brazilian Mountain Lanceheads, *Bothrops cotiara* and *Bothrops fonscai*. **Toxins**, v. 14, n. 4, p. 237, 25 mar. 2022.
- NEELUM, A.Y. *et al.* Recent advances of SIRT1 and implications in chemotherapeutics resistance in cancer. **American Journal of Cancer Research**, v. 11, n. 11, p. 5233, 15 nov. 2021.
- OCHOA-MOSQUERA, J.; MONTOYA-GÓMEZ, A.; JIMÉNEZ-CHARRIS, E. Snake venom toxins as potential therapeutic agents in the treatment of prostate cancer. **Molecular Biology Reports**, v. 51, n. 1, 14 nov. 2024.
- OFFOR, B. C.; PIATER, L. A. Snake venom toxins: Potential anticancer therapeutics. **Journal of Applied Toxicology**, 12 set. 2023.
- OLAoba, O. T. *et al.* Snake Venom Metalloproteinases (SVMs): A structure-function update. **Toxicon: X**, v. 7, p. 100052, 1 set. 2020.

OLIVEIRA, A. L. *et al.* The Chemistry of Snake Venom and Its Medicinal Potential. **Nature Reviews Chemistry**, v. 6, n. 6, p. 1–19, 10 jun. 2022.

OLIVEIRA, V. Q. *et al.* Antiangiogenic properties of BthMP, a P-I metalloproteinase from *Bothrops moojeni* snake venom by VEGF pathway in endothelial cells. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 706, p. 149748, 2024.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. **British Medical Journal**, [S. l.], v. 372, n. 71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PROLEÓN, A. *et al.* Functional, immunological characterization, and anticancer activity of BaMtx: A new Lys49- PLA2 homologue isolated from the venom of Peruvian *Bothrops atrox* snake (Serpentes: Viperidae). **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 206, p. 990–1002, maio 2022.

SAMPAT, G. H. *et al.* Unraveling snake venom phospholipase A2: an overview of its structure, pharmacology, and inhibitors. **Pharmacological Reports**, 6 nov. 2023.

SASOVSKY, D. J. *et al.* Comparative in vitro and in silico analysis of the ability of basic Asp49 phospholipase A2 and Lys49-phospholipase A2-like myotoxins from *Bothrops diporus* venom to inhibit the metastatic potential of murine mammary tumor cells and endothelial cell tubulogenesis: Asp49 vs Lys49 phospholipases A2: Inhibition of metastasis and angiogenesis. **Chemico-Biological Interactions**, v. 402, p. 111217, 27 ago. 2024.

SILVA, A.; GONÇALVES, F.; MARQUES, S. Venom of Viperidae: A Perspective of its Antibacterial and Antitumor Potential. **Current drug targets** (Print), v. 23, n. 2, p. 126–144, 1 fev. 2022.

SILVA, C. *et al.* Antitumor potential of the myotoxin BthTX-I from *Bothrops jararacussu* snake venom: evaluation of cell cycle alterations and death mechanisms induced in tumor cell lines. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 21, n. 1, 3 nov. 2015.

TASOULIS, T.; ISBISTER, G. A Review and Database of Snake Venom Proteomes. **Toxins**, v. 9, n. 9, p. 290, 18 set. 2017. DOI: 10.3390/toxins9090290.

URRA, F.; ARAYA-MATURANA, R. Targeting Metastasis with Snake Toxins: Molecular Mechanisms. **Toxins**, v. 9, n. 12, p. 390, 30 nov. 2017.

UZAIR, B. *et al.* Snake Venom as an Effective Tool Against Colorectal Cancer. **Protein & Peptide Letters**, v. 25, n. 7, p. 626–632, 6 set. 2018.

VIVAS-RUIZ, D. E. *et al.* Pictolysin-III, a Hemorrhagic Type-III Metalloproteinase Isolated from *Bothrops pictus* (Serpentes: *Viperidae*) Venom, Reduces Mitochondrial Respiration and Induces Cytokine Secretion in Epithelial and Stromal Cell Lines. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 5, p. 1533–1533, 18 maio 2023.

WAHEED, H.; MOIN, S. F.; CHOUDHARY, M. I. Snake Venom: From Deadly Toxins to Life-saving Therapeutics. **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 17, 4 jul. 2017.

WALDUM, H.; SLUPPHAUG, G. Correctly identifying the cells of origin is essential for tailoring treatment and understanding the emergence of cancer stem cells and late metastases. **Frontiers in oncology**, v. 14, p. 1369907, out. 2024.

WEINSTEIN, S. A. Snake venoms: A brief treatise on etymology, origins of terminology, and definitions. **Toxicon**, v. 103, p. 188–195, 1 set. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Cancer Burden growing, Amidst Mounting Need for Services**. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>>. Acesso em: out. 2024.

ZHU, S. *et al.* Matrix metalloproteinases targeting in prostate cancer. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 42, n. 9, p. 275–287, 28 maio 2024.

SCHÖNTHAL, A. H. *et al.* Preclinical studies of a novel snake venom-derived recombinant disintegrin with antitumor activity: A review. **Biochemical Pharmacology**, v. 181, p. 114149, 1 nov. 2020.

