

PAPEL DOS GENES CIRCADIANOS BMAL1 E CLOCK NA TUMORIGÊNESE E NA PROGRESSÃO DO CÂNCER DE PULMÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

3º CONGRESSO ALAGIPE DE CÂNCER DE PULMÃO, 3ª edição, de 01/08/2025 a 02/08/2025
ISBN dos Anais: 978-65-5465-159-2

CARVALHO; Mariana Pereira ¹, SILVA; Jaiurte Gomes Martins da ²

RESUMO

Introdução: As neoplasias de pulmão são mencionadas como extremamente relevantes na prática médica atual, principalmente por apresentarem a maior taxa de morbimortalidade no mundo em 2022. Estudos apontam que a interrupção do ciclo circadiano é um dos seus principais fatores de risco. Os ritmos circadianos, responsáveis por regular mecanismos fisiológicos, intracelulares e imunológicos, estão suscetíveis a perturbações. Tais danos podem ocasionar perdas na homeostasia e desencadear, ao longo do tempo, morbidades como o câncer. O complexo BMAL1-CLOCK, formado por dois genes do relógio biológico, tem atuação em processos moleculares, o que parece torná-lo relevante para a análise da carcinogênese. **Objetivo:** Analisar o papel dos genes circadianos BMAL1 e CLOCK no desenvolvimento e na progressão do câncer de pulmão. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa, na qual as estratégias de busca foram combinações dos descritores “BMAL1 CLOCK”, “PER CRY”, “Lung Neoplasms”, “Small Cell Lung Carcinoma” e “Non-Small-Cell Lung Carcinoma” com o operador booleano “AND” nas bases de dados BVS, PubMed, Scopus e ScienceDirect. Foram estabelecidos e aplicados critérios de inclusão (artigos relevantes à temática, cuja publicação ocorreu nos últimos 10 anos) e critérios de exclusão (trabalhos de revisão, indisponíveis integralmente na base de dados e/ou duplicatas).

Resultados/discussão: Foram identificados 4.489 artigos. Destes, foram excluídos 4.483 após a aplicação dos critérios. Por mais que os genes BMAL1 e CLOCK sejam expressos em conjunto, suas ações e papéis tumorigênicos foram relatados separadamente nos artigos. CLOCK, diferentemente dos demais genes circadianos, teve sua expressão aumentada em tumores pulmonares, sugerindo uma atuação na progressão do câncer, principalmente em associação ao gene ARNTL2/BMAL2. Tal correlação genética contribuiu para o crescimento clonal e maior formação de colônias, influenciados pela proteína Smoc2, assim como para o aparecimento de fatores pró-metastáticos como a via de transdução WNT da família 5a (WNT5a), a interleucina 11 (IL-11) e o ligante 5 da quimiocina do tipo CXC (CXCL5). No entanto, o BMAL1 teve um papel dúbio mais pronunciado. A perda de BMAL1 foi citada como influente no maior número de tumores e diminuição da sobrevida global, além de ocasionar aumento na transformação e progressão cancerígena. Isso pode ser atestado por seu papel supressor do oncogene c-Myc e sua associação à proteína de regulação do ciclo celular p53. Entretanto, a superexpressão de BMAL1 regulou positivamente o gene UHRF1, cuja ação promoveu a proliferação, invasão e migração celular, da mesma forma que a desfosforilação de BMAL1 em Ser42. Ademais, tais efeitos no crescimento tumoral foram agravados pela mutação BMAL1 S42a, atestando que a remodelação circadiana tem ações ainda mais desfavoráveis ao paciente. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que os genes circadianos, mesmo expressos juntos, podem influenciar de maneira diferente a tumorigênese, sem atuação rigidamente definida, já que possuem diversos sítios de ação. Além disso, podem sofrer mutações e ser influenciados por outros fatores, como pelo complexo, também circadiano, PER-CRY. Sob esse viés, torna-se essencial que futuros estudos aprofundem a descrição de suas funções, subtipos, mutações e interações em nível molecular.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinogênese, Fenômenos Cronobiológicos, Neoplasias Pulmonares,

¹ Universidade Federal de Alagoas, mariana.carvalho@arapiraca.ufal.br

² Universidade Federal de Alagoas, jaiurte.silva@arapiraca.ufal.br

