

A participação dos canais de potássio Kv11.1 na progressão do câncer colorretal: uma revisão integrativa de literatura

Kv11.1 potassium channels participation in colorectal cancer progression: an integrative literature review

DOI:10.34117/bjdv7n11-215

Recebimento dos originais: 12/10/2021

Aceitação para publicação: 13/11/2021

Diogo Leonardo Santos Silva

Graduando em Ciências Biológicas, Centro de Educação e Saúde-UFCG, Campus Cuité-PB, CEP: 58175-000

E-mail: diogo.leonardo@estudante.ufcg.edu.br

Alécia Coura Tomaz

Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Centro de Ciências Exatas e da Natureza-UFPB, Campus I, João Pessoa-PB, CEP: 58051-900

E-mail: aleciatomaz@hotmail.com

Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo

Professor Ensino Básico, Técnico e Tecnológico da Escola Técnica de Saúde - Centro de Ciências da Saúde - UFPB, Campus I, João Pessoa-PB, CEP: 58051-900

E-mail: carmem.figueiredo@academico.ufpb.br

Gláucia Veríssimo Faheina Martins

Professora Adjunta da Unidade Acadêmica de Saúde, Centro de Educação em Saúde-UFCG, Campus Cuité-PB, CEP: 58175-000

E-mail: glaucia.verissimo@professor.ufcg.edu.br

RESUMO

O câncer colorretal, em nível mundial, é um dos tipos de neoplasias malignas mais frequentes que acometem homens e mulheres. Alguns tipos de canais iônicos são desregulados no câncer colorretal, incluindo o canal de potássio, subtipo Kv11.1. A superexpressão destes canais ocorre em casos de câncer colorretal. Além disso, vários estudos registrados na literatura demonstraram que estes canais iônicos estão associados com a promoção de diversos eventos carcinogênicos. Sendo assim, foi objetivo deste trabalho identificar o papel dos canais Kv11.1 no processo de progressão do câncer colorretal. Metodologicamente, foi realizada uma revisão integrativa de literatura, fundamentada em artigos selecionados no portal de dados do PubMed, utilizando simultaneamente os seguintes descritores em Ciências da Saúde: “*potassium channel*” e “*colorectal cancer*”, sendo conectados pelo operador booleano “AND”. Os filtros de busca aplicados foram: artigos com estruturas textuais completas e gratuitas, publicados no período de 2010 a 2020. A partir disso, foram selecionados 07 artigos, publicados na língua inglesa, com relação direta com a temática para o processo de síntese qualitativa

das informações. Os eventos relacionados à progressão tumoral no câncer colorretal em que os canais Kv11.1 participam são: angiogênese tumoral, proliferação celular, metástase, e em alguns casos, participa do processo de resistência cancerígena à platina. Diante disso, conclui-se que, a participação dos canais Kv11.1 é fisiologicamente necessária em diversos processos que contribuem para a progressão tumoral do câncer colorretal. Sendo assim, a terapia baseada na inibição destes canais é considerada como atrativa para estudos farmacológicos.

Palavras-chave: canais Kv11.1, câncer colorretal, canais de potássio, canais iônicos, neoplasias malignas

ABSTRACT

Colorectal cancer, worldwide, is one of the most frequent types of malignant neoplasms that affect men and women. Some types of ion channels are dysregulated in colorectal cancer, including the potassium channel, subtype Kv11.1. Overexpression of these channels occurs in cases of colorectal cancer. Furthermore, several studies reported in the literature have shown that these ion channels are associated with the promotion of several carcinogenic events. Therefore, the objective of this work was to identify the role of Kv11.1 channels in the colorectal cancer progression process. Methodologically, an integrative literature review was carried out, based on selected articles in the PubMed data portal, using simultaneously the following descriptors in Health Sciences: “*potassium channel*” and “*colorectal cancer*”, being connected by the Boolean operator “AND”. The search filters applied were: articles with complete and free textual structures, published from 2010 to 2020. From this, 07 articles were selected, published in English, with direct relation to the theme for the qualitative synthesis process of the information. The events related to tumor progression in colorectal cancer in which Kv11.1 channels participate are: tumor angiogenesis, cell proliferation, metastasis, and in some cases, participate in the process of cancer resistance to platinum. Therefore, it is concluded that the participation of Kv11.1 channels is physiologically necessary in several processes that contribute to tumor progression of colorectal cancer. Therefore, therapy based on the inhibition of these channels is considered attractive for pharmacological studies.

Keywords: Kv11.1 channels, colorectal cancer, potassium channels, ion channels, malignant neoplasms

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma das neoplasias malignas que mais acometem pessoas, independente do sexo (FIORE *et al.*, 2013). Dentre os tipos de cânceres mais comuns, o câncer colorretal ocupa o terceiro lugar do tipo de neoplasias malignas que mais acometem os homens e o segundo lugar das neoplasias que mais afetam mulheres (MURATORI *et al.*, 2016). Em 2020, foi estimado, aproximadamente, quase 2 milhões de novos casos de câncer colorretal no mundo, sendo que cerca de mais de 900 mil pessoas morreram devido à esta doença (OMS, 2020).

Em relação à fisiopatologia da doença, o câncer colorretal compreende as neoplasias malignas que se desenvolvem em determinadas regiões do intestino grosso, como o colón e/ou no reto (DA SILVA; ERRANTE, 2017). A maioria dos casos de CCR está relacionada com o surgimento de lesões benignas (pólipos) nas paredes do intestino grosso (INCA, 2020). No CCR é estimado que mais de 70% de todos os casos diagnosticados para a doença são classificados como esporádicos, ou seja, não estão relacionados com nenhuma transmissão genética de caráter hereditário (DA SILVA; ERRANTE, 2017).

No ocidente, o câncer colorretal é considerado como um dos tipos de cânceres mais comuns devido, principalmente, ao grande consumo de determinados alimentos que podem contribuir para o surgimento desta neoplasia maligna, como por exemplo, carnes, lipídeos, bem como carboidratos. Referente à faixa etária mais afetada, a doença acomete principalmente indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, portadores de hábitos alimentares que contribuem para o processo carcinogênico (DA SILVA; ERRANTE, 2017).

O câncer colorretal é provocado devido ao acúmulo de mutações no material genético geradas ao decorrer da vida, sendo que existem muitas evidências científicas que apontam para a dieta, bem como a ausência da prática de exercícios físicos, como fatores relacionados com o desenvolvimento deste tipo de câncer (MELLO *et al.*, 2020). Além disso, segundo Fiore e colaboradores (2013, p. 583), “a progressão do CCR está associada com fatores genéticos, como por exemplo, a ausência dos genes supressores tumorais e de mecanismos de reparo do genoma, bem como a ativação de oncogenes”.

Genes que codificam canais iônicos, geralmente, apresentam expressão de modo desregulado durante a carcinogênese. A superexpressão dos canais de potássio (K^+), da família éter-à-go-go, já foi relatada em estudos anteriores em diversos tipos de neoplasias malignas, dentre as quais está o câncer colorretal (FIORE *et al.*, 2013). Foi demonstrado que o hERG1 atua de maneira peculiar nas células cancerosas, modulando principalmente a sinalização intracelular desencadeada pela adesão celular (PETRONI *et al.*, 2020).

Os canais Kv11.1, cuja ativação ocorre por voltagem (MURATORI *et al.*, 2016), são considerados como sendo um dos grupos de canais iônicos mais desregulados durante um processo cancerígeno (IORIO *et al.*, 2020b) e durante a progressão tumoral, os canais de potássio Kv11.1 são superexpressos (PILLOZZI *et al.*, 2018). Estes canais modulam as vias de sinalização intracelular desencadeadas pela adesão mediada por integrina, tanto

em cânceres sólidos, como o colorretal, pancreático, gástrica e mamária, como também nas leucemias (IORIO *et al.*, 2020b)

Com base nas evidências científicas descritas na literatura sobre a importância dos canais iônicos em processos carcinogênicos, foi objetivo desta revisão, identificar o papel dos canais de potássio, subtipo Kv11.1, no processo de progressão do câncer colorretal.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com caráter qualitativo, realizada em setembro de 2020, fundamentada em artigos científicos selecionados no portal de dados do PubMed, vinculado ao NCBI (*National Center for Biotechnology Information*).

Este presente estudo foi conduzido a partir das seguintes etapas: 1 – definição dos questionamentos da pesquisa; 2 – busca dos artigos científicos no portal de dados; 3 – coleta dos dados; 4 – atribuição do nível de evidência científica; 5 – discussão dos resultados; 6 – apresentação da revisão. Estas etapas foram adaptadas a partir do estudo de Souza, Silva e Carvalho (2010).

Para esta investigação da literatura, foram estabelecidos os seguintes questionamentos de pesquisa: “Como os canais de potássio Kv11.1 contribuem para a progressão do câncer colorretal?” e “Quais são os eventos induzidos pelos canais Kv11.1 no câncer colorretal?”.

Foram selecionados os seguintes descritores em Ciências da Saúde na plataforma DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): “*potassium channel*” e “*colorectal cancer*”. Para a busca dos artigos, foram utilizados simultaneamente ambos os descritores, sendo estes conectados pelo operador booleano “AND”, garantindo o encontro da literatura que apresentasse relação com a temática abordada neste estudo.

Os filtros de busca utilizados foram: artigos que apresentavam estruturas textuais completas e gratuitas disponíveis na plataforma de pesquisa, bem como estudos científicos datados do intervalo de dez anos (2010-2020).

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: estudos cujo título apresente relação direta com os objetivos da pesquisa, estudos que após leitura dos resumos apresentaram relação direta com os objetivos da pesquisa, estudos que após a leitura na íntegra apresentassem relação direta com os objetivos da pesquisa, estudos disponíveis na íntegra com disponibilidade gratuita, estudos de diversas metodologias (coorte, relato de caso, relato de experiência, ensaios clínicos, estudos epidemiológicos, entre outros).

Os critérios de exclusão estabelecidos foram: revisões de literatura, trabalhos de conclusão de curso, cartilhas e outros materiais que não são artigos científicos (resumos, resumos expandidos, trabalhos completos), artigos em idiomas de difícil compreensão (japonês, chinês, entre outros).

Posterior à seleção dos estudos, foram extraídas as seguintes informações do material bibliográfico selecionado: título, autoria, o tipo de metodologia para a etapa de análise do nível de evidência científica, bem como as informações necessárias para responder aos questionamentos desta pesquisa.

A categorização do nível de evidência científica ocorreu a partir das recomendações de Oxford Centre para medicina baseada em evidências (OXFORD, 2009) (Tabela 1):

Tabela 1. Recomendações de Oxford Centre para medicina baseada em evidências para categorização do nível de evidência científica.

Nível de evidência científica	Tipo de estudo
1a	Revisões sistemáticas (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados
1b	Ensaio clínico controlado e randomizado individual
1c	Resultados do tipo “tudo ou nada”
2a	Revisões sistemáticas (com homogeneidade) de estudos de coorte
2b	Estudo de coorte individual
2c	“Resultados” de pesquisa; estudos ecológicos
3a	Revisões sistemáticas (com homogeneidade) de estudo de caso-controle individual
3b	Estudo de caso-controle individual
4	Série de casos (e estudos de coorte e caso-controle de baixa qualidade)
5	Opinião de especialista sem avaliação crítica explícita ou com base na fisiologia

Fonte: Oxford, 2009.

A partir disso, as informações referentes à etapa de seleção dos artigos foram organizadas utilizando adaptação do fluxograma Prisma para revisões sistemáticas (PRISMA, 2020). As tabelas e o quadro utilizados neste estudo foram construídos através do Microsoft Word 2010.

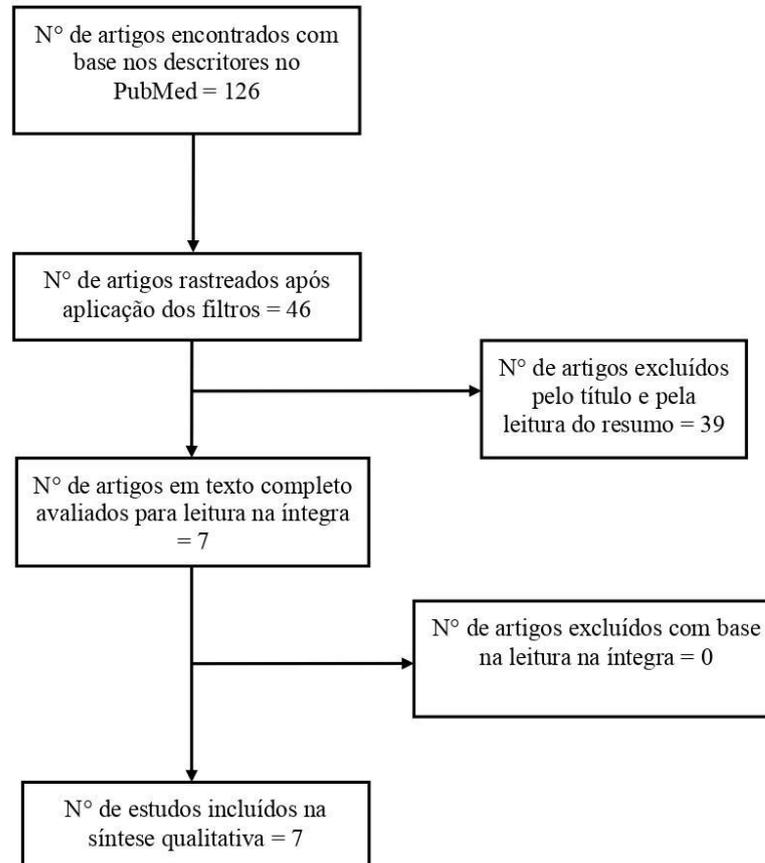
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Os dados obtidos mediante o método executado e descrito anteriormente foram organizados de modo que proporcionasse ao leitor, uma percepção clara e objetiva da

pesquisa. O processo de seleção dos artigos na plataforma de pesquisa encontra-se representado na figura 1.

Figura 1. Representação esquemática do método de busca realizado nesta pesquisa de acordo com adaptações realizadas no fluxograma Prisma 2009.



Fonte: autores, 2020.

Inicialmente, a etapa de busca na plataforma utilizando os descritores selecionados gerou um resultado de 126 artigos. Mediante isto, foram aplicados os filtros de busca, resultando em uma amostra de 46 artigos. Posteriormente, foi realizado um refinamento com os 46 artigos a partir do título e da leitura do resumo das obras, resultando na exclusão de 39 artigos. Sequencialmente, houve a leitura na íntegra dos 07 estudos científicos selecionados na etapa anterior, sendo todos considerados aptos ao processo de síntese qualitativa.

3.2 APRESENTAÇÃO DO MATERIAL CIENTÍFICO SELECIONADO

As informações referentes a identificação e categorização do nível de evidência científica dos estudos selecionados para a síntese qualitativa encontram-se abaixo descritas na tabela 2.

Tabela 2. Apresentação dos artigos selecionados para a síntese qualitativa.

Nº	Título	Nível de evidência científica	Principais achados/ desfecho	Autoria
1	hERG1 channels modulate integrin signaling to trigger angiogenesis and tumor progression in colorectal cancer	3b	Canais Kv11.1 modulam a angiogênese tumoral. Além disso, o bloqueio dos canais Kv11.1 pode inibir a angiogênese tumoral	CROCIANI <i>et al.</i> , 2013
2	Characterization of hERG1 channel role in mouse colorectal carcinogenesis	3b	Superexpressão de Kv11.1 determina as lesões pré-cancerígenas no trato gastrointestinal superior em camundongos	FIORE <i>et al.</i> , 2013
3	Clarithromycin inhibits autophagy in colorectal cancer by regulating the hERG1 potassium channel interaction with PI3K	2b	Claritromicina potencializou o efeito citotóxico do 5-fluoracil contra câncer colorretal	PETRONI <i>et al.</i> , 2020
4	hERG1 and HIF-2 α Behave as Biomarkers of Positive Response to Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Patients	2b	Kv11.1 e fator indutor de hipóxia α possibilita saber se o paciente pode ser tratado com bevacizumabe	IORIO <i>et al.</i> , 2020a
5	The combined activation of KCa3.1 and inhibition of Kv11.1/hERG1 currents contribute to overcome Cisplatin resistance in colorectal cancer cells ^{2b}	3b	Inibição de Kv11.1 e ativação de KCa3.1 por meio do efeito do Riluzol aumentou a captação de cisplatina em células de CCR	PILLOZZI <i>et al.</i> , 2017
6	hERG1 positivity and Glut-1 negativity identifies high-risk TNM stage I and II colorectal cancer patients, regardless of adjuvant chemotherapy	2b	Superexpressão de Kv11.1 e expressão negativa de glut-1 é um biomarcador prognóstico para pacientes com CCR radicalmente ressecados	MURATORI <i>et al.</i> , 2016
7		3b		IORIO <i>et al.</i> , 2020b

<p>KV11.1Potassium Channel and the Na⁺/H⁺ Antiporter NHE1 Modulate Adhesion-Dependent Intracellular pH in Colorectal Cancer Cells</p>		<p>Kv11.1 e antiporter NHE1 deNa⁺ / H⁺ modulou a motilidade das células cancerígenas colorretais desencadeada pela adesão dependente da integrina β1</p>	
---	--	--	--

Fonte: autores, 2020.

Dentre os 07 estudos selecionados para a síntese qualitativa, 04 estudos receberam a categorização de nível 3b de evidência científica (estudos de caso-controle), e 03 estudos foram classificados como nível 2b de evidência científica (estudo de coorte individual).

3.3 SÍNTESE QUALITATIVA

As informações obtidas do processo de síntese qualitativa encontram-se compactadas e apresentadas abaixo no quadro 1.

Quadro 1. Compactação das informações extraídas para o processo de síntese qualitativa, referente ao papel dos canais Kv11.1 na progressão do CCR.

<ul style="list-style-type: none"> ● Promoção de angiogênese; ● Proliferação e progressão de células cancerígenas; ● Metástase; ● Resistência farmacológica das células cancerígenas à platina.

Fonte: autores, 2020.

No câncer colorretal, os canais Kv11.1 atuam com agente modulador de vias de sinalização intracelular promovidas pela adesão de integrinas (CROCIANI *et al.*, 2013; IORIO *et al.*, 2020b). Para isso, os canais Kv11.1 associam-se às integrinas, formando um complexo macromolecular na membrana da célula (IORIO *et al.*, 2020b; PETRONI *et al.*, 2020). Posteriormente, ocorre o recrutamento da subunidade de p85, resultando na modulação da via de sinalização PI3K/AKT (PETRONI *et al.*, 2020).

Por meio da sinalização da integrina, os canais Kv11.1 induzem o aumento da expressão do fator A de crescimento endotelial vascular, resultando na promoção do processo angiogênico (CROCIANI *et al.*, 2013; FIORE *et al.*, 2013; IORIO *et al.*, 2020a). Um estudo demonstrou que os canais Kv11.1, não atuam apenas na indução de angiogênese tumoral, mas também na proliferação e progressão das células neoplásicas no câncer colorretal (FIORE *et al.*, 2013). Além disso, alguns estudos relataram que, a sinalização desencadeada pela adesão celular à matriz extracelular está associada também à metástase de células cancerígenas de câncer colorretal (IORIO *et al.*, 2020a; IORIO *et al.*, 2020b).

Outro estudo relatou que a superexpressão dos canais Kv11.1 está relacionada com o desenvolvimento da resistência farmacológica à cisplatina no câncer colorretal. No estudo, os autores demonstraram que na linhagem celular cancerígena HCT-116, a inibição da expressão dos canais Kv11.1 resulta em aumento da captação de cisplatina dependente dos canais ativados por cálcio do tipo $KCa_{3.1}$. Além disso, os autores demonstraram que a ativação simultânea de $KCa_{3.1}$ e bloqueio de Kv11.1 pode promover potencialização da atividade pró-apoptótica da cisplatina contra a linhagem HCT-116 *in vitro* (PILLOZZI *et al.*, 2018).

Em relação ao prognóstico do CCR, em um estudo coorte realizado com 162 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica para câncer colorretal em estágio I-III, foi relatado que a superexpressão de Kv11.1 e a ausência de expressão da proteína transportadora de glicose Glut-1, estão relacionados ao mau prognóstico no CCR ressecável cirurgicamente, sendo o prognóstico pior nos estágios I e II em comparação os casos clínicos de câncer colorretal em estágio III (MURATORI *et al.*, 2016).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os canais de potássio, subtipo Kv.11.1, estão envolvidos em diversos eventos celulares e moleculares necessários para o processo de progressão do câncer colorretal, com por exemplo, angiogênese, proliferação e progressão de células cancerígenas, metástase, bem como resistência à platina.

Sendo assim, devido a participação dos canais de potássio, subtipo Kv11.1, na progressão do câncer colorretal, estes canais iônicos são considerados vias atrativas para estudos farmacológicos com potencial anticâncer, pois o bloqueio da expressão destas proteínas de membrana pode ocasionar a inibição das principais atividades carcinogênicas do CCR.

Em relação às contribuições promovidas por este estudo, destacam-se a atualização da literatura existente sobre o tema, bem como a disseminação de conhecimento científico sobre processos fisiológicos essenciais para a progressão do CCR que são induzidos pela superexpressão dos canais Kv11.1. Além disso, julga-se que estas contribuições podem fornecer evidências científicas para melhorar o manejo clínico da doença.

REFERÊNCIAS

CROCIANI, O. *et al.* hERG1 channels modulate integrin signaling to trigger angiogenesis and tumor progression in colorectal cancer. **Scientific Reports**, v. 3, n. 3308, p. 1-13, 2013. DOI: 0.1038/srep03308.

DA SILVA, M.; ERRANTE, P. R. Câncer colorretal: fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 13, n. 33, p. 133-140, 2016.

FIORE, A. *et al.* Characterization of hERG1 channel role in mouse colorectal carcinogenesis. **Cancer Medicine**, v. 2, n. 5, p. 583-594, 2013. DOI: 10.1002/cam4.72.

INCA (Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva). **O que é câncer?**. Brasil: Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>. Acesso em: 04 jun. 2021.

IORIO, J. *et al.* hERG1 and HIF-2 α behave as biomarkers of positive response to bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients. **Translational Oncology**, v. 13, n. 3, p. 100740, 2020a. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.01.001.

IORIO, J. *et al.* KV11. 1 potassium channel and the Na⁺/H⁺ antiporter NHE1 modulate adhesion-dependent intracellular pH in colorectal cancer cells. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 848, 2020b. DOI: 10.3389/fphar.2020.00848.

MELLO, M. R. S. P. *et al.* Clinical evaluation and pattern of symptoms in colorectal cancer patients. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 57, n. 2, p. 131-136, 2020. DOI: 10.1590/S0004-2803.202000000-24.

MURATORI, L. *et al.* hERG1 positivity and Glut-1 negativity identifies high-risk TNM stage I and II colorectal cancer patients, regardless of adjuvant chemotherapy. **OncoTargets and Therapy**, v. 9, p. 6325-6332, 2016. DOI: 10.2147/OTT.S114090.

OMS (Organização Mundial da Saúde). **Colorectal cancer**. Suíça: Genebra, 2020. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf. Acesso em: 05 jul. 2021.

OXFORD. **Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence**. Inglaterra: Oxford, 2009. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>. Acesso em: 04 jul. 2021.

PETRONI, G. *et al.* Correction: Clarithromycin inhibits autophagy in colorectal cancer by regulating the hERG1 potassium channel interaction with PI3K. **Cell Death & Disease**, v. 11, n. 209, 2020. DOI: 10.1038/s41419-020-2407-2.

PILLOZZI, S. *et al.* The combined activation of K_{Ca} 3.1 and inhibition of K_v 11.1/hERG1 currents contribute to overcome Cisplatin resistance in colorectal cancer cells. **British Journal of Cancer**, v. 118, n. 2, p. 200-212, 2018. DOI: 10.1038/bjc.2017.392.

PRISMA. **PRISMA Flow Diagram**, 2021. Disponível em: <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>. Acesso em: 30 nov. 2020.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010. DOI: 10.1590/s1679-45082010rw1134.