

OS IMPACTOS DA RAPAMICINA NOS FATORES RELACIONADOS À LONGEVIDADE

THE IMPACTS OF RAPAMYCIN ON LONGEVITY-RELATED FACTORS

PERIN, Mayara Sayuri Shinohara^{1,*}; LEONARDI, Desiree Aparecida^{1,*}; MELLO, Lucas da Silva^{1,*}; ORTEGA, Manoela Marques²

¹Graduandos do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco;

²Professora do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco

mayara.sperin@yahoo.com

desiree.leonardi@mail.usf.edu.br

*os autores contribuíram igualmente para o estudo

RESUMO

A rapamicina (RAPA) é uma substância imunossupressora investigada devido ao seu potencial papel na regulação do envelhecimento e na inibição do crescimento de células tumorais. As células senescentes caracterizam-se pela cessação da divisão e frequentes alterações em comportamento e função, desencadeadas por diversos fatores, como danos ao DNA, estresse oxidativo e agentes externos. Essas células desempenham funções cruciais em processos biológicos, como envelhecimento, reparo de tecidos, supressão de tumores e resposta ao estresse. Entretanto, o acúmulo excessivo de células senescentes associa-se ao envelhecimento e a doenças relacionadas à idade. A autofagia, um processo de autodegradação e reciclagem celular, desempenha papel fundamental na manutenção da saúde celular e adaptação ao estresse, eliminando componentes danificados. A relação entre autofagia e senescência reside no fato de que a autofagia contribui para a remoção de organelas e proteínas danificadas, prevenindo a senescência. Ambos os processos são regulados pela proteína mTOR e podem ser modulados quimicamente por meio da RAPA. Estudos indicaram que a RAPA pode aumentar a longevidade em camundongos, com resultados variados dependendo do momento de início do tratamento e da linhagem do animal. A RAPA parece influenciar as vias de sinalização associadas à longevidade, afetando o transcriptoma e direcionando a degradação de proteínas para a autofagia. No entanto, observaram-se reduções em vias de proteção contra o estresse, indicando maior sensibilidade ao estresse oxidativo em animais tratados com RAPA. Uma pesquisa adicional revelou que a monoterapia entérica com RAPA reduziu danos pulmonares em camundongos idosos, embora não tenha afetado a carga bacteriana em um modelo de infecção por *Streptococcus pneumoniae*. Em câncer de mama, a RAPA reduziu transcritos relacionados à sinalização do receptor de estrogênio, sugerindo impacto específico em subtipos de câncer. A via mTOR, alvo principal da RAPA, varia entre subtipos de câncer de mama, e linhagens com expressão elevada de *ESR1* apresentaram redução no crescimento celular com tratamento de RAPA. Além disso, a RAPA reduziu a sinalização do *VEGF* em camundongos, essencial para a vascularização tumoral. Experimentos *in vitro* mostraram angiogênese inibida na combinação de vinblastina e RAPA. Em estudos com animais, a RAPA aumentou a expressão de *P53* e *SMAD3*, ligados à regulação do ciclo celular e supressão tumoral. A via mTOR, embora crucial para processos como apoptose e regeneração tecidual, pode afetar negativamente a microbiota intestinal. Estudos sugerem que doses baixas de RAPA podem ser eficazes no tratamento de câncer de bexiga, atuando diretamente no tumor ou modulando a função das células T, similar a estratégias de imunoterapia. A RAPA

também demonstrou benefícios no ambiente tumoral, promovendo a produção de células T de memória em associação com vacinas de RNA. Adicionalmente, a RAPA demonstrou a capacidade de inibir a replicação do vírus HIV-1 em células linfoides T CD4⁺ e células humanas WE17/10. Em resumo, os estudos indicam que a RAPA pode prolongar a vida e atenuar doenças em modelos animais, apresentando perspectivas interessantes para futuras pesquisas sobre envelhecimento e tratamento do câncer em humanos.

Palavras-chave: Rapamicina, longevidade, via de sinalização mTOR.

ABSTRACT

Rapamycin (RAPA) is an immunosuppressive substance under investigation due to its potential role in regulating aging and inhibiting the growth of tumor cells. Senescent cells, characterized by halted division and frequent alterations in behavior and function triggered by factors like DNA damage, oxidative stress, and external agents, play crucial roles in biological processes such as aging, tissue repair, tumor suppression, and stress response. However, the excessive accumulation of senescent cells is associated with aging and age-related diseases. Autophagy, a process of self-degradation and cellular recycling, plays a fundamental role in maintaining cellular health and adapting to stress by eliminating damaged components. The relationship between autophagy and senescence lies in autophagy's contribution to removing damaged organelles and proteins, preventing senescence. Both processes are regulated by the mTOR protein and can be chemically modulated through RAPA. Studies indicate that RAPA can extend longevity in mice, with varied results depending on the timing of treatment initiation and the animal's lineage. RAPA appears to influence longevity-associated signaling pathways, affecting the transcriptome and directing protein degradation towards autophagy. However, reductions in stress protection pathways have been observed, indicating increased sensitivity to oxidative stress in animals treated with RAPA. Additional research revealed that enteral monotherapy with RAPA reduced lung damage in elderly mice, although it did not affect bacterial load in a *Streptococcus pneumoniae* infection model. In breast cancer, RAPA reduced transcripts related to estrogen receptor signaling, suggesting a specific impact on cancer subtypes. The mTOR pathway, the primary target of RAPA, varies among breast cancer subtypes, and lineages with elevated ESR1 expression showed reduced cellular growth with RAPA treatment. Additionally, RAPA reduced VEGF signaling in mice, crucial for tumor vascularization. In vitro experiments demonstrated inhibited angiogenesis in the combination of vinblastine and RAPA. In animal studies, RAPA increased the expression of P53 and SMAD3, linked to cell cycle regulation and tumor suppression. While mTOR is crucial for processes like apoptosis and tissue regeneration, its inhibition can negatively impact intestinal microbiota. Studies suggest that low doses of RAPA may be effective in treating bladder cancer by acting directly on the tumor or modulating T-cell function, akin to immunotherapy strategies. RAPA also demonstrated benefits in the tumor microenvironment, promoting the production of memory T cells in association with RNA vaccines. Additionally, RAPA exhibited the ability to inhibit the replication of HIV-1 in CD4⁺ T lymphocytes and human cells WE17/10. In summary, studies indicate that RAPA can extend life and mitigate diseases in animal models, offering intriguing prospects for future research on aging and cancer treatment in humans.

Keywords: Rapamycin, longevity, mTOR signaling pathway.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento, um fenômeno que costumava ser compreendido de forma limitada, com seu início conhecido, mas não sua causa, começou a ser mais elucidado a partir de estudos realizados desde a década de 40. Teorias como a de Ligação Cruzada de Johan Bjorsten em 1942, e a Teoria dos Radicais Livres de Denham Harman, 1956 (JIN, KUNLIN. 2010), contribuíram para revelar que o envelhecimento está relacionado ao aumento progressivo da probabilidade de desenvolvimento de células cancerígenas.

No nível molecular, o envelhecimento se manifesta como uma redução da funcionalidade do organismo, resultando no aumento da quantidade de células. Isso ocorre devido a diversos fatores, como doenças congênitas, estresse oxidativo e o encurtamento dos telômeros causado pela ação de radicais livres, incluindo o ânion superóxido, hidroxila e lipoperoxila. Além do encurtamento dos telômeros, os radicais livres causam danos ao DNA, afetando células e tecidos. O acúmulo de danos no material genético e a diminuição da capacidade de reparo genômico estão entre as principais causas relacionadas ao envelhecimento e ao câncer (SILVA,WALLISON; FERRARI, CARLOS. 2011).

A Rapamicina (RAPA) é um macrólido ou macrolídeo pertencente ao grupo de antibióticos de amplo espectro, descoberto em 1960 em amostras de solo da Ilha de Páscoa, sendo produzido pela bactéria gram-positiva *Streptomyces hygroscopicus* (SALIDO-VALLEJO, RAFAEL, et al. 2016). A RAPA possui propriedades antifúngicas, atividade imunoestimulante e ação antienvelhecimento. Recentemente, sua capacidade de reduzir a rejeição de órgãos transplantados em pacientes humanos foi observada com o uso do medicamento conhecido nas clínicas como Sirolimus ou Rapamune (PARTRIDGE, LINDA, et al. 2020).

Descobriu-se que a RAPA atua inibindo a via de sinalização denominada mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), uma proteína quinase serina-treonina que desempenha um papel fundamental na regulação de processos fisiológicos, incluindo crescimento, proliferação e sobrevivência celular (WONG, MICHAEL, 2013). A via mTOR responde a sinais ambientais e metabólicos, desempenhando um papel essencial em processos celulares, como o crescimento, resposta imunológica, metabolismo e autofagia, sendo composta por dois complexos principais, mTORC1 e mTORC2, que regulam funções específicas (WEBER, JASON; GUTMANN, DAVID. 2012). O mTORC1 atua na inibição pela RAPA e outros análogos, enquanto o mTORC2 interage com componentes do citoesqueleto e regula outras proteínas quinases (WONG, MICHAEL, 2013). Além disso, a via mTOR está envolvida em diversas doenças, incluindo câncer, diabetes e distúrbios metabólicos. Assim, inibidores seletivos da via mTOR, como a RAPA, podem ser desenvolvidos para tratamentos relacionados ao envelhecimento.

Pesquisas demonstraram que a administração de RAPA aumentou significativamente a sobrevida e reduziu o avanço da doença em experimentos realizados com camundongos portadores da síndrome de Leigh, uma doença genética rara e progressiva que afeta o sistema nervoso central, caracterizada por danos nas áreas do cérebro que controlam funções motoras e respiratórias (JOHNSON, SIMON et al, 2013; JOHNSON, SIMON et al.,2015).

O PRESENTE estudo tem como objetivo a revisão crítica e análise da eficácia da RAPA em camundongos (*in vivo*) focando principalmente no envelhecimento e estudos clínicos em andamento e humanos.

METODOLOGIA

Pesquisa baseada em revisão bibliográfica sobre os efeitos da RAPA em células tumorais e associadas à longevidade. A pesquisa foi realizada nos banco de dados PubMed, Aging, MBoC e Nature. Foram incluídos artigos entre os anos de 1996 a 2023. Foram selecionados artigos que apresentam informações adequadas dentro da proposta de pesquisa sobre a RAPA. Os critérios de exclusão foram definidos a partir da data da publicação, pesquisas de fontes não confiáveis, informações incompletas. Por se tratar de um estudo com dados disponíveis publicamente, não foram usadas identidades de pacientes, portanto, não houve a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. As palavras chaves utilizadas para a pesquisa foram “Rapamicina”, “Envelhecimento”, “Longevidade” e “mTOR”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

RAPA *versus* longevidade

Senescência é um termo usado para descrever o processo de envelhecimento celular ou o estado de células que entram em um estado de parada permanente de divisão celular. Essas células senescentes não se dividem mais e frequentemente exibem mudanças em seu comportamento e função. A senescência celular pode ocorrer devido a vários fatores, como dano ao DNA, estresse oxidativo, danos causados por agentes externos, como radiação, ou como parte de respostas a sinais do ambiente celular. As células senescentes desempenham um papel importante em vários processos biológicos, incluindo o envelhecimento, a reparação de tecidos, a supressão de tumores e a resposta ao estresse. No entanto, quando há um acúmulo excessivo de células senescentes, isso pode contribuir para o envelhecimento dos tecidos e órgãos, bem como para o desenvolvimento de doenças relacionadas à idade. Em resumo, a senescência é o estado em que as células param de se dividir e frequentemente exibem características específicas, desempenhando um papel fundamental no envelhecimento e em várias respostas celulares (SANTANA, AGATHA; GONTIJO, ANDRESSA. 2022)

A autofagia é um processo celular de autodegradação e reciclagem, essencial para a manutenção da saúde celular e a adaptação a condições de estresse. Durante a autofagia, a célula elimina seus próprios componentes danificados, organelas envelhecidas e proteínas defeituosas, envolvendo-as em vesículas chamadas autofagossomos e, em seguida, degradando esses componentes. A autofagia ajuda a remover resíduos celulares e protege as células contra o acúmulo de danos, contribuindo para a longevidade celular (BARROS, RAFAEL, 2023) A conexão entre a autofagia e a senescência está relacionada ao fato de que a autofagia desempenha um papel na eliminação de organelas e proteínas danificadas que podem levar à senescência celular. Quando a autofagia não é eficaz na remoção desses componentes danificados, as células podem entrar em senescência como uma forma de evitar a replicação de DNA defeituosa e proteger o organismo contra potenciais problemas, como o desenvolvimento de câncer. Ainda, ambos os processos celulares são naturalmente regulados pela proteína

mTOR e pode ser modulada quimicamente com o uso de RAPA (LEAL, ANGÉLICA et al., 2022)

Harrison et al. (2009) foram os primeiros a demonstrar que a RAPA aumentou a longevidade de ratos UM-HET-3 quando o tratamento com RAPA foi iniciado aos 19 meses de idade com aumento de 9% na longevidade dos ratos machos e 14% nas fêmeas. Resultados similares foram observados por Miller et al. (2011) em ratos machos e fêmeas UM-HET3 alimentados com RAPA iniciada aos 9 meses de idade. De maneira interessantes, Zhang et al. (2013) observaram apenas um aumento modesto na longevidade de ratos C57BL/6 quando a alimentação com RAPA foi iniciada aos 19 meses de idade. A longevidade das fêmeas aumentou apenas 6% e não houve efeito significativo na longevidade dos ratos machos.

No estudo realizado por Brown-Borg et al (1996), os autores demonstraram que o tratamento com RAPA iniciado aos 4 meses de idade aumentou a longevidade tanto dos ratos machos quanto das fêmeas C57BL/6 a um nível semelhante ao observado nos ratos UM-HET3; a longevidade aumentou 11% nos machos e 16% nas fêmeas C57BL/6. Nos estudos com ratos UM-HET3 e C57BL/6, a dose de RAPA 14 partes por milhão (ppm) e a composição da dieta foram as mesmas. Assim, os ratos C57BL/6 parecem necessitar de um período mais longo de exposição para um aumento na longevidade semelhante ao observado nos ratos UM-HET3. Além disso, foi demonstrado em estudos anteriores que o metabolismo e a eliminação de drogas são elevados nos ratos C57BL/6 em comparação com outras linhagens de ratos (SIU, ERIC; TYNDALE, RACHEL. 2007).

Um estudo mais recente identificou as vias de sinalização envolvidas nos efeitos da longevidade pela RAPA. Assim, foi verificado o transcriptoma do fígado dos animais aos 25 meses e alimentados com RAPA desde os 4 meses de idade. Poucas alterações (<300 transcritos) foram observadas no transcriptoma dos camundongos machos; entretanto, um número maior de transcritos foi observado nos camundongos fêmeas (> 4.500) (Fok et al., 2014). Os autores observaram que os animais machos alimentados com RAPA se segregaram em dois grupos: um grupo que é quase idêntico aos machos controle (RAPA-1) e um segundo grupo (RAPA-2) com mudança no transcriptoma (>4.000 transcrições), sendo que destes, 40% apresentaram similaridade com os camundongos fêmeas. Desta forma, 13 vias foram alteradas em machos Rapa-2 e fêmeas após RAPA. Os autores demonstraram que a RAPA direcionou a degradação de proteínas para a autofagia, sendo este um fator no processo de envelhecimento (COHEN, EHUD et al., 2006; MORIMOTO, RICARDO. 2008). Por outro lado, as alterações observadas na redução de vias envolvidas na proteção de células/tecidos contra o estresse (resposta ao estresse oxidativo mediada por *NRF2*), bem como níveis reduzidos de transcritos de várias enzimas antioxidantes, foram surpreendentes e sugerem que os animais alimentados com RAPA são mais sensíveis ao estresse, incluindo o estresse oxidativo. Pesquisas nas últimas duas décadas têm demonstrado que quase todas as manipulações que aumentam a longevidade também resultam em maior resistência ao estresse, como a restrição calórica, modelos de camundongos anões (BROWN-BORG, HOLLY et al., 1996) e muitas mutações longevas em *C. elegans* (BOKOV, ALEX et al., 2004). Por fim, a via mais afetada pela RAPA foi a função mitocondrial. Indicando que é necessário estudos mais aprofundados sobre o efeito da RAPA/mTOR na função mitocondrial.

Um estudo conduzido utilizando monoterapia entérica com rapamicina (eRAPA) em camundongos C57BL/6 idosos, com idades entre 22 e 24 meses, e infectados com

Streptococcus pneumoniae, o principal agente bacteriano responsável pela pneumonia adquirida, evidenciou que a eRAPA reduziu os danos pulmonares nos animais tratados. No entanto, não houve uma diminuição significativa na carga bacteriana nem nas respostas de quimiocinas e citocinas (HINOJOSA, CECILIA et al., 2012). A avaliação da exacerbação da doença foi realizada mediante a sobrevida ao longo do tempo, quantificação da carga bacteriana nos pulmões e no sangue, e exames anatomopatológicos pulmonares com inclusão de parafina (SHIVSHANKAR, POOJA et al., 2011).

RAPA versus estudos no câncer

De maneira interessante, no estudo de Fok et al. (2014) acima, foram observadas vias relacionadas ao efeito antitumoral da RAPA, como a sinalização do receptor de estrogênio, na qual os transcritos para *Esr1* e o coativador *Sra1* foram significativamente reduzidos, enquanto o transcrito para *Spen*, um inibidor de *Sra1*, aumentou significativamente. *ESR1* é um gene que codifica o receptor de estrogênio alfa ($ER-\alpha$), uma proteína que se liga ao hormônio estrogênio e auxilia na mediação dos efeitos do estrogênio no organismo. *Sra1* é o acrônimo para "Steroid receptor RNA activator 1", que se refere a uma molécula de RNA não codificante que atua como um co-ativador de receptores esteróides, incluindo o *ESR1*. É importante ressaltar que um estudo verificou que linhagens de câncer de mama com expressão aumentada do gene *ESR1* e tratadas com RAPA demonstraram que a pode ser eficaz no tratamento de cancro de mama ER-positivo (CHANG, SHARON et al., 2007).

Ainda, os autores também observaram que a sinalização do *VEGF*, que controla a função vascular e angiogênese necessária para a progressão do câncer foi diminuída (transcritos para *Vegfa* e *Flt1*, o receptor *VEGF-1*, foram reduzidos) nos camundongos tratados com RAPA. Guba et al. (2002) demonstraram que a RAPA inibe o crescimento e a migração de tumores adenocarcinoma, diminuindo a produção e sinalização do *VEGF*. De fato, por meio de um ensaio de membrana corioalantóide, que envolve a implantação de células tumorais na membrana extraembrionária do embrião de galinha em desenvolvimento, observou-se angiogênese inibida em linhagens celulares de neuroblastoma humano implantadas (GI-LI-N, HTLA-230, SH-SY5Y e ACN) em combinação de vinblastina com RAPA, após um período de 72 horas. Esse efeito inibitório foi observado em concentrações variando de 0-4 nmol/L para a vinblastina e de 0-100 nmol/L para a RAPA (MARIMPIETRI, DANILO et al., 2007).

Finalmente, foi verificado que a expressão de *P53* e *SMAD3* aumentou nos animais tratados com RAPA. O *P53* é um conhecido supressor de tumores que controla o ponto de verificação G1/S no ciclo celular e induz a reparação de danos no DNA. O *SMAD3* é um elemento regulatório descendente da via Tgf- β que foi demonstrado como inibidor do crescimento celular (MASSAGUÉ, JOAN et al., 2005).

Na verdade, foi verificado que a via de sinalização alvo principal de RAPA é a mTOR, possibilitando através da sua ativação uma estimulação da apoptose, autofagia e lentidão na proliferação de células quando avaliado na terapia de doenças catabólicas, como em diversos tipos de câncer (VERLI, MÁRCIO et al., 2020). Desempenhando importante papel na ativação do mTORC1 que correlaciona a mediação na regulação da síntese proteica e no tratamento de hipertrofia muscular através de estímulos de força/sobrecarga mecânica (YAMADA, ANDRÉ et al., 2017).

Entretanto, como a microbiota intestinal é modulada pela mTOR e esta apresenta efeito

inibitório pela ação de RAPA e resveratrol, ambos capazes de inibir mTORC1, foi observado alteração no metabolismo e agravamento da obesidade e diabetes do tipo II (JUNG, MI-JA et al., 2016). É importante observar também que a via mTOR desempenha um papel na diferenciação e no direcionamento de células T ativadas, o que o torna relevante em abordagens terapêuticas contra o câncer (SVATEK, ROBERT et al., 2019). Desta forma, doses baixas de RAPA podem ser um tratamento eficaz para câncer de bexiga através de efeitos diretos sobre o tumor e/ou indiretamente através da modulação da função das células T equivalente a estratégias de imunoterapia (PEDICORD, VIRGINIA, et al. 2015).

O uso da RAPA (Everolimus) em conjunto com outros tratamentos para o câncer de mama, como a terapia hormonal, visa modular a via mTOR hiperativa para reduzir o crescimento e a disseminação neoplásica. É crucial destacar que a ativação da via mTOR pode variar entre os distintos subtipos de câncer de mama, não sendo universalmente presente em todos os casos. Nesse contexto, evidências de estudos sugerem que a RAPA pode oferecer benefícios particulares em subgrupos específicos de pacientes, especialmente quando combinada com agentes anticancerígenos sinérgicos, como o trans-resveratrol, conforme demonstrado em estudos *in vitro* (REIS, LEIDIANA. 2022). Essa abordagem pode contribuir para a inibição da proteína mTORC1, impedindo sua regulação positiva pela ativação de AKT e autofagia, fatores que promovem a morte das células tumorais (REIS, LEIDIANA. 2022). Outros estudos relataram que a RAPA promoveu respostas na alterações autofágicas após infecções por influenza que induziram no aumento de apoptose nas células infectantes e agravaram, o dano tecidual (SUN, YANG et al., 2012). Em contraste, a RAPA inibiu o crescimento de *Chlamydia pneumoniae*, um patógeno respiratório obrigatório e intracelular, o principal agente causador de pneumonia (YAN, YING et al., 2010).

Um estudo Alemão foi conduzido empregando RAPA combinada com vacinas de RNA para demonstrar que a inibição da via mTOR resulta no aumento da diferenciação de células de memória T CD8+ específicas, ativadas por reconhecimento do antígeno. O estudo utilizou ratas fêmeas com até 8 semanas de idade. A linhagem celular de melanoma B16-F10 expressava o gene da ovalbumina de galinha (B16-OVA). Para a construção da vacina, uma sequência de RNA restrita ao H2-K da ovalbumina, que codifica o epítipo OVA 257-264, foi gerada *in vitro* a partir de um vetor e administrada por via intraperitoneal. Os camundongos receberam doses de 600 µg/kg. Os resultados do estudo indicaram que a vacina de RNA associada à RAPA evidenciou que a inibição da via mTOR contribui para a produção de células T de memória, promovendo efeitos benéficos no ambiente tumoral (DIKEN, MUSTAFA et al., 2013).

Um estudo publicado em 2002 demonstrou que o tratamento com RAPA em células linfoides T CD4+ e células WE17/10 humanas, por um período de até 72 horas, resultou na inibição da replicação e propagação do vírus HIV-1. Essa inibição foi observada em comparação com uma linhagem celular não tratada e outra linhagem celular tratada com o composto, em concentrações crescentes variando de 0,0011 a 110 nM (ROY, JOCELYN, 2002).

RAPA versus estudos clínicos

Em seres humanos, a RAPA tem sido extensivamente empregada no tratamento de pacientes submetidos a transplantes renais, uma vez que demonstra a capacidade de retardar o desenvolvimento e a progressão da rejeição crônica do enxerto renal. Contudo, é importante destacar que a hiperlipidemia e restrições de dosagem podem atuar como limitantes dos potenciais

efeitos terapêuticos da substância (SAUNDERS, RICHARD et al., 2001).

Um estudo clínico utilizando RAPA e placebo iniciou-se em 2020 nos Estados Unidos da América e a data prevista para término será em 2023, denominado de Avaliação Participativa (de) Envelhecimento (com) RAPA (para) Estudo de Longevidade (PEARL). O ensaio consiste na participação de 150 pacientes em um estudo de coorte, com idades variáveis entre 50 e 85 anos, separados em Coorte 1 e Coorte 2, e seu objetivo consiste em testar o efeito da RAPA sobre a longevidade humana. Para o grupo de Coorte 1, serão administrados oralmente 5 mg de RAPA por semana, e para o grupo de Coorte 2, serão administrados oralmente 10 mg de RAPA por semana e por um período total de 2 anos (SHARP, ZELTON; STRONG, RANDY, 2023). Antecipa-se que os resultados deste ensaio sejam favoráveis, considerando que a administração entérica da RAPA através da formulação eRAPA, em associação com o estudo de Paul Hasty (2014), demonstrou influenciar a carcinogênese nas Criptas de Lieberkühn em camundongos *ApcMin/+* (portadores do gene da polipose adenomatosa coli - *APC* - que apresentam neoplasia intestinal múltipla - MIN). Essas criptas são glândulas tubulares localizadas entre a parede do intestino delgado e grosso. Os resultados indicaram uma extensão significativa na vida útil de camundongos geneticamente heterogêneos, incluindo modelos selvagens (HASTY, PAUL et al., 2014).

Para avaliar a eficácia da eRAPA no tratamento de tumores malignos, um estudo adicional foi conduzido utilizando a eRAPA seguida por terapias com dextrano sulfato de sódio, transformando os modelos de camundongo *ApcMIN/+* em um modelo de câncer colorretal. Os resultados demonstraram que a eRAPA preveniu o desenvolvimento de tumores nesse tipo de câncer (PARIHAR, MANISH et al., 2012).

As evidências apresentadas neste estudo sugerem que a RAPA pode ser empregada como um agente anti-envelhecimento, seja isoladamente ou em combinação, além de ser uma opção no tratamento de células tumorais. No entanto, apesar dos benefícios observados, um estudo recente revelou efeitos contrários, indicando que a administração crônica de eRAPA reduziu a expectativa de vida em camundongos (*db/db*), um modelo de camundongos com diabetes tipo 2, devido à inflamação supurativa (SATARANATARAJAN, KAVITHALAKSHMI et al., 2015).

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a eficácia da RAPA na extensão da sobrevivência de camundongos juntamente com o estímulo à imunidade em pacientes com câncer, conforme observado por Ehninger (2014). Um estudo conduzido por Bitto et al. (2016) revelou que uma dose elevada de RAPA (126 ppm) administrada ao longo de apenas três meses resultou em um aumento significativo na expectativa de vida de camundongos machos e fêmeas, atingindo 39% e 45%, respectivamente. Esses resultados indicam que a RAPA pode conferir benefícios mesmo quando administrada por um curto período no final da vida, sugerindo que a administração contínua da substância pode não ser necessária para obter efeitos benéficos em camundongos. Embora a RAPA seja reconhecida como um agente potente com propriedades comprovadas como inibidor do complexo mTOR e um tratamento significativo para retardar o envelhecimento e tratar doenças relacionadas à idade, são necessários estudos adicionais em seres humanos. Essas investigações são cruciais para estabelecer se a RAPA pode ser administrada como um medicamento isolado ou em combinação, particularmente em tratamentos contra o câncer e doenças associadas à longevidade ao longo da vida humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARROS, Rafael dos Santos. O efeito do tratamento com rapamicina em órgãos linfoides de camundongos propensos à senescência acelerada. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2023.
2. BITTO, A. et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *Elife*, v. 5, e16351, 23 ago. 2016.
3. BOKOV, A.; CHAUDHURI, A.; RICHARDSON, A. The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing Dev*, v. 125, p. 811-826, 2004.
4. BROWN-BORG, H. M. et al. Dwarf mice and the ageing process. *Nature*, v. 384, p. 33, 1996.
5. CACCAMO, A. et al. Molecular interaction between mammalian target of rapamycin (mTOR), beta-amyloid, and Tau: effects on cognitive impairments. *J Biol Chem*, v. 285, p. 13107–13120, 2010.
6. COHEN, E. et al. Opposing activities protect against age-onset proteotoxicity. *Science*, v. 313, p. 1604–1610, 2006.
7. CHANG, S. B. et al. Rapamycin inhibits proliferation of estrogen-receptor-positive breast cancer cells. *J Surg Res*, v. 138, p. 37–44, 2007.
8. DE ABREU VERLI, M. V. et al. O complexo proteico mTOR, a hipertrofia muscular e a terapia do câncer: uma revisão da literatura. *International Journal of Development Research*, v. 10, n. 05, p. 35833-35837, 2020.
9. DIKEN, M. et al. mTOR inhibition improves antitumor effects of vaccination with antigen-encoding RNA. *Cancer Immunol Res*, v. 1, n. 6, p. 386-392, dez, 2013.
10. EHNINGER, D.; NEFF, F.; XIE, K. Longevity, aging and rapamycin. *Cell Mol Life Sci*, v. 71, n. 22, p. 4325-4346, nov. 2014.
11. FOK, W. C. et al. Mice fed rapamycin have an increase in lifespan associated with major changes in the liver transcriptome. *PLoS One*, v. 9, n. 1, e83988, Jan 7, 2014.
12. GUBA, M. et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*, v. 8, p. 128–135, 2002.
13. HARRISON, D. E. et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, v. 460, p. 392–395, 2009.
14. HASTY, P. et al. eRapa restores a normal life span in a FAP mouse model. *Cancer Prev Res (Phila)*, v. 7, n. 1, p. 169–178, jan. 2014.
15. HINOJOSA, C. A. et al. Enteric-delivered rapamycin enhances resistance of aged mice to pneumococcal pneumonia through reduced cellular senescence. *Exp Gerontol*, v. 47, n. 12, p. 958-965, dezembro de 2012.
16. JIN, K. Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis*, v. 1, n. 2, p. 72-74, 1 out. 2010.
17. JOHNSON, S. C. et al. mTOR inhibition alleviates mitochondrial disease in a mouse model of Leigh syndrome. *Science*, v. 342, n. 6165, p. 1524-1528, 20 dez. 2013.
18. JOHNSON, S. C. et al. Dose-dependent effects of mTOR inhibition on weight and mitochondrial disease in mice. *Frontiers in Genetics*, v. 6, 2015.
19. JUNG, M. J. et al. Chronic repression of mTOR complex 2 induces changes in the gut microbiota of diet-induced obese mice. *Nature Scientific Reports*, v. 6, p. 1-10, 2016.
20. LEAL, A. S. et al. Os diversos aspectos da imunossenescência: uma revisão sistemática.

- Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 3, p. 15553-15584, 2022.
21. MARIMPIETRI, D. et al. Combined Therapeutic Effects of Vinblastine and Rapamycin on Human Neuroblastoma Growth, Apoptosis, and Angiogenesis. *Clin Cancer Res*, v. 13, n. 13, p. 3977–3988, 1 jul. 2007.
 22. MASSAGUÉ, J.; SEOANE, J.; WOTTON, D. Smad transcription factors. *Genes Dev*, v. 19, p. 2783–2810, 2005.
 23. MILLER, R. A. et al. Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 66, p. 191–201, 2011.
 24. MORIMOTO, R. I. Proteotoxic stress and inducible chaperone networks in neurodegenerative disease and aging. *Genes Dev*, v. 22, p. 1427–1438, 2008.
 25. PARIHAR, M. et al. Rapamycin Extends Life Span in ApcMin/+ Colon Cancer FAP Model. *Clinical Colorectal Cancer*, v. 20, n. 1, p. e61-e70, 2021.
 26. PARTRIDGE, L.; FUENTEALBA, M.; KENNEDY, B. K. The quest to slow ageing through drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, v. 19, p. 513–532, 2020.
 27. PEDICORD, V. A. et al. Friends not foes: CTLA-4 blockade and mTOR inhibition cooperate during CD8+ T cell priming to promote memory formation and metabolic readiness. *J Immunol*, v. 194, n. 5, p. 2089-2098, 1 mar. 2015.
 28. REIS, L. R. Avaliação do potencial de lipossomas para codelivery de rapamicina e trans-resveratrol na terapia do câncer de mama. Araraquara, 2022. Editora Universidade Estadual Paulista (Unesp).
 29. ROY, J. et al. The immunosuppressant rapamycin represses human immunodeficiency virus type 1 replication. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 46, n. 11, p. 3447-3455, Nov 2002.
 30. SALIDO-VALLEJO, R.; GARNACHO-SAUCEDO, G.; VÉLEZ, A. Elucidation of the mTOR Pathway and Therapeutic Applications in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr*, v.107, n 5, p. 379-390, jun. 2016.
 31. SANTANA, Agatha; GONTIJO, Andressa. Os efeitos de rapamicina e metformina associados à longevidade humana: uma revisão de literatura. 2022.
 32. SATARANATARAJAN, K. et al. Rapamicina aumenta a mortalidade em ratos db/db, um modelo de rato com diabetes tipo 2. *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 71, n. 7, p. 850–857, 2015.
 33. SAUNDERS, R. N.; METCALFE, M. S.; NICHOLSON, M. L. Rapamycin in transplantation: a review of the evidence. *Kidney Int*, v. 59, n. 1, p. 3-16, Jan 2001.
 34. SHARP, D. Z.; STRONG, R. Rapamycin, the only drug that has been consistently demonstrated to increase mammalian longevity. An update. *Exp Gerontol*, v. 176, p. 112166, Jun 1, 2023.
 35. SHIVSHANKAR, P. et al. Cellular senescence increases expression of bacterial ligands in the lungs and is positively correlated with increased susceptibility to pneumococcal pneumonia. *Aging Cell*, v. 10, n. 5, p. 798-806, outubro de 2011.
 36. SILVA, W.J.M.; FERRARI, C.KB.. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 14, n. 3, p. 441-451, 2011.
 37. SIU, E.C, TYNDALE, R.F. Characterization and comparison of nicotine and cotinine metabolism in vitro and in vivo in DBA/2 and C57BL/6 mice. 2007 *Mol Pharmacol* 71: 826–834.
 38. SUN, Y. et al. Inhibition of autophagy ameliorates acute lung injury caused by avian influenza A H5N1 infection. *Sci Signal*, v. 5, n. 212, ra16, Feb 21, 2012.

39. SVATEK, R. S. et al. Rapamycin prevents surgery-induced immune dysfunction in patients with bladder cancer. *Câncer Immunology Research*, v. 7, n. 3, p. 466-475, 2019.
40. TORRE, L. A. et al. Estatísticas Globais de Câncer, 2012. *CA Cancer J Clin*, v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015.
41. WONG, M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways in neurological diseases. *Biomed J*, v. 36, n. 2, p. 40-50, mar.-abr. 2013.
42. WEBER, J. D.; GUTMANN, D. H. Deconvoluting mTOR biology. *Cell Cycle*, v. 11, n. 2, p. 236-248, 15 jan. 2012.
43. YAMADA, A. K. et al. Treinamento de força/sobrecarga mecânica e sinalização do complexo 1 do alvo da rapamicina em mamíferos na hipertrofia muscular em diferentes modelos experimentais: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Movimento*, v. 25, n. 1, p. 168-182, 2017.
44. YAN, Y. et al. A rapamicina pode inibir o desenvolvimento de *Chlamydia pneumoniae*, o que pode contribuir parcialmente para a prevenção da reestenose intra-stent. *Drogas Cardiovasculares Ther*, v. 24, p. 189–195, 2010.
45. ZHANG, Y. et al. Rapamycin Extends Life and Health in C57BL/6 Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013.