

Gabriela de Sousa Lopes

**Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas
para ultrapassar mecanismos de resistência**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

Gabriela de Sousa Lopes

**Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas
para ultrapassar mecanismos de resistência**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

Gabriela de Sousa Lopes

**Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas
para ultrapassar mecanismos de resistência**

Atesto a originalidade do trabalho,

Gabriela de Sousa Lopes

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a
orientação da Professora Doutora Rita Catarino

Porto, 2022

RESUMO

Os taxanos foram introduzidos na terapêutica antineoplásica há mais de três décadas, mas continuam a ser dos fármacos mais usados no tratamento de diversos tumores malignos. Apresentam um mecanismo de ação único, sendo agentes estabilizadores dos microtúbulos. No entanto, os taxanos clássicos apresentam algumas limitações relacionadas com a sua baixa hidrossolubilidade, toxicidade e aparecimento de resistências. O melhor conhecimento da relação estrutura-atividade destes fármacos e dos mecanismos moleculares envolvidos no aparecimento de fenómenos de resistência permitiu que, ao longo dos últimos anos, tenham sido apresentadas estratégias para ultrapassar as referidas limitações. Assim, foram desenvolvidas novas formas de vectorização destas moléculas e sintetizados novos taxanos.

A investigação nesta área permitiu já a introdução no mercado de algumas novas formulações de taxanos (as quais apresentam menor toxicidade do que as iniciais) – caso do Abraxane® e do Genexol-PM®, e a avaliação de muitas outras (incluindo alguns novos taxanos), as quais se encontram atualmente em fase de ensaios pré-clínicos e clínicos. Estes novos taxanos e/ou novas formas de vectorização que aguardam aprovação pelas entidades reguladoras têm revelado várias vantagens, nomeadamente a possibilidade de administração por via oral, a mais reduzida toxicidade e a capacidade de atuar em tumores que se revelam resistentes aos taxanos clássicos.

Este trabalho de revisão narrativa da literatura científica incidirá na abordagem das formulações mais recentes de taxanos, realçando as estratégias mais promissoras para ultrapassar as limitações associadas à terapêutica atual com estes fármacos e apontando possíveis áreas de evolução futura.

Palavras-chave: taxanos, taxanos e nano, taxanos e multirresistência, novos taxanos, taxanos e direcionamento, taxanos orais, taxanos e análogos.

ABSTRACT

Taxanes were introduced in anticancer therapy more than three decades ago, but they continue to be one of the most used drugs in the treatment of various malignant tumors. They have a unique mechanism of action, being microtubule stabilizing agents. However, classical taxanes have some limitations related to their low water solubility, toxicity and emergence of resistance. The better knowledge of the structure-activity relationship of these drugs and the molecular mechanisms involved in the emergence of resistance phenomena has allowed, over the last few years, to present strategies to overcome these limitations. Thus, new ways of targeting these molecules were developed and new taxanes were synthesized.

Research in this area has already allowed the introduction on the market of some new formulations of taxanes (which have less toxicity than the initial ones) – such as Abraxane® and Genexol-PM®, and the evaluation of many others (including some new taxanes), which are currently undergoing pre-clinical and clinical trials. These new taxanes and/or new forms of vectoring that are awaiting approval by the regulatory authorities have revealed several advantages, namely the possibility of oral administration, the lowest toxicity and the ability to act on tumors that prove to be resistant to classical taxanes.

This narrative review of the scientific literature will focus on the approach of the most recent formulations of taxanes, highlighting the most promising strategies to overcome the limitations associated with current therapy with these drugs and pointing out possible areas for future evolution.

Keywords: taxanes, taxanes and nano, taxanes and multi-resistance, new taxanes, taxanes and targeting, oral taxanes, taxanes and analogues.

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer à Professora Doutora Rita Catarino pelo seu profissionalismo, orientação e disponibilidade que sempre demonstrou no decorrer da realização desta dissertação.

À minha família, pela educação e valores que me transmitem, por toda a motivação e paciência que depositam em mim e nas minhas capacidades em todos os momentos da minha vida.

Aos meus amigos e colegas de trabalho que me apoiaram neste percurso e que contribuíram para que este objetivo final fosse atingido com sucesso.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

A todos, muito obrigada!

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	V
ABSTRACT	VI
AGRADECIMENTOS	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
ÍNDICE DE TABELAS	X
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XI
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 OBJETIVOS	5
1.2 METODOLOGIA	5
II. DESENVOLVIMENTO.....	6
2.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	6
2.1.1 Taxanos na terapêutica antineoplásica atual.....	6
2.1.2 Formas de vectorização aprovadas	11
2.1.3 Formas de vectorização não aprovadas	16
2.1.4 Mecanismos de resistência	19
2.1.5 Estratégias para ultrapassar resistências	24
2.1.6 Novos taxanos.....	26
III. CONCLUSÃO.....	34
IV. BIBLIOGRAFIA	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Genealogia dos taxanos diterpenos, retirado de (Schneider <i>et al.</i> , 2021).....	3
Figura 2 – Estrutura química do taxano, retirada de (Murugan <i>et al.</i> , 2015)	6
Figura 3 – Estrutura química da Bacatina III, adaptado de (Zhao <i>et al.</i> , 2022)	7
Figura 4 – Mecanismo de ação dos taxanos, retirado de (Lemstrova <i>et al.</i> , 2016)	8
Figura 5 – Estrutura química do paclitaxel, retirado de (Barbuti <i>et al.</i> , 2015).....	9
Figura 6 – Estrutura química do Docetaxel, retirado de (Ojima <i>et al.</i> , 2018)	10
Figura 7 – Estrutura química do Cabazitaxel, retirado de (Churchill <i>et al.</i> , 2015)	11
Figura 8 – Estrutura química do Taxoprexin [®] , adaptado de (Yared <i>et al.</i> , 2012)	18
Figura 9 – Estrutura química do Opaxio [®] , retirado de (Yared <i>et al.</i> , 2012).....	18
Figura 10 – Estrutura química do SB-T-1214, retirado de (Ojima <i>et al.</i> , 2018)	27
Figura 11 – Estrutura química do Ortataxel, retirado de (Ojima <i>et al.</i> , 2018)	28
Figura 12 – Estrutura química do Larotaxel, retirado de (Ren <i>et al.</i> , 2018)	29
Figura 13 – Estrutura química do Nonataxel, retirado de (Ojima <i>et al.</i> , 2018).....	30
Figura 14 – Estrutura química do Lx2-32c, adaptado de (Lv <i>et al.</i> , 2017)	30
Figura 15 – Estrutura química do Milataxel, adaptado de (Ojima <i>et al.</i> , 2016)	31

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Mecanismos de resistência aos taxanos, adaptada de (Maloney *et al.*, 2020) 24

Tabela 2 – Novos taxanos - estudos desenvolvidos e vantagens clínicas..... 32

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

LISTA DE ABREVIATURAS

Bcl-2 Linfoma de células B2, do inglês *B-cells Lymphoma 2*

DHA Ácido Docosahexaenóico

EMA Agência Europeia de Medicamentos, do inglês *European Medicines Agency*

FDA Administração Federal de Alimentos e Medicamentos, do inglês *Food and Drug Administration*

LRP1 Proteína-1 relacionada ao recetor de lipoproteína de baixa densidade, do inglês, *low-density lipoprotein receptor-related protein-1*

MDR-1 Gene que confere resistência-1 a múltiplos fármacos, do inglês *Multi-Drug Resistance 1*

MRP-7 Proteína que confere resistência-7 a múltiplos fármacos, do inglês *Multidrug Resistance Protein 7*

NCI Instituto Nacional do Cancro dos Estados Unidos da América, do inglês *Nacional Cancer Institute*

NSCLC Cancro de Pulmão de Células Não Pequenas, do inglês *Non-Small Cell Lung Cancer*

P-gp Glicoproteína P, do inglês *P-glycoprotein*

PTX Paclitaxel

PTX-DSF Ns Nanocristais de Paclitaxel e Dissulfiram estabilizados por β -lactoglobulina, do inglês *Paclitaxel-Disulfiram Nanococrystals*

SNC Sistema Nervoso Central

I. INTRODUÇÃO

O cancro trata-se de uma doença específica onde são formadas novas células de maneira descontrolada, sendo estas imunes à morte, podendo atacar outros tecidos. (Sharifi-Rad *et al.*, 2021)

Em todo o mundo, as doenças oncológicas constituem um importante problema de saúde pública. Em 2018, as doenças de foro oncológico foram responsáveis por aproximadamente 9,6 milhões de mortes sendo que estes números deverão duplicar em 2040. (Ilbawi, 2020) A nível global, está a ser investida uma grande quantidade de recursos para a prevenção, diagnóstico e tratamento do cancro. Os compostos naturais têm oferecido novas pistas para novas estruturas moleculares com atividade anticancerígena cujos análogos sintetizados mostraram melhores perfis de eficácia e toxicidade. (Murugan *et al.*, 2015)

Entre 15-20% dos casos de cancro, estão associados a fenómenos de autoimunidade, inflamação crônica ou infeção, podendo a inflamação aparecer antes da formação do tumor. Os exemplos mais proeminentes incluem doença inflamatória intestinal, hepatite crônica, gastrite induzida por *Helicobacter Pylori* ou inflamação da bexiga induzida por esquistossomose, o que por sua vez aumenta o risco de cancro colón-retal, cancro de fígado, estômago ou bexiga, respetivamente. (Sharifi-Rad *et al.*, 2021)

Estão identificados alguns fatores de risco (associados à probabilidade de um indivíduo vir a sofrer esta doença), que podem ser classificados em: fatores de risco modificáveis (estilo de vida e comportamentos); fatores de risco não modificáveis (genética, idade, sexo e etnia) e fatores de risco ambientais (exposição a substâncias químicas, radiação ou doenças infecciosas). (Sharifi-Rad *et al.*, 2021)

O tratamento das doenças oncológicas tem sofrido uma grande evolução quer ao nível dos procedimentos cirúrgicos e de radioterapia, quer ao nível do arsenal terapêutico disponível. Em todas as situações em que o tumor é sólido e se encontra limitado a cirurgia e/ou a radioterapia continuam a ser a escolha de eleição. A quimioterapia desempenha um papel fundamental nos casos em que existe metastização, nos tumores circulantes (caso das

leucemias e linfomas) e, por vezes, como adjuvante pré e/ou pós cirurgia. (Sigworth *et al.*, 2022)

A maioria dos agentes quimioterápicos tradicionais interagem diretamente com o DNA da célula cancerígena (mostardas nitrogenadas, nitrosureias, complexos de platina, agentes intercalantes como as antraciclinas, etc.). A principal limitação destes compostos assenta na sua toxicidade para as células normais. (Peng *et al.*, 2018)

Um outro grupo de antineoplásicos importante são os fármacos designados de antimitóticos, dado interferirem com a mitose. (Chabner, 2013) Os fármacos que interrompem a função normal da tubulina (componente importante do citoesqueleto celular que desempenha um papel vital na sobrevivência e no crescimento das células, dado que participa no transporte e motilidade celular e na mitose) estão entre os agentes anticancerígenos mais potentes e de espectro mais amplo na clínica e têm vindo a ser usados na terapêutica de vários tipos de neoplasias. (Roy *et al.*, 2015) Os antimitóticos podem ser divididos em duas categorias principais: agentes destabilizadores de microtúbulos e agentes estabilizadores, com base na dinâmica dos mesmos. Entre os destabilizadores destacam-se a colchicina e os alcalóides da vinca, que inibem a polimerização e diminuem a massa dos microtúbulos. Como estabilizadores, destacam-se os taxanos que aumentam a massa de polímero e induzem a formação de feixes de microtúbulos nas células. Ambas as classes funcionam interrompendo o equilíbrio dinâmico dos microtúbulos, originando a paragem mitótica através do bloqueio do ciclo celular na transição metáfase-anáfase, levando assim à apoptose celular. (Roy *et al.*, 2015)

O primeiro representante da classe dos taxanos (paclitaxel) foi descoberto em 1971 (no decurso de um programa de triagem de extratos de plantas usando modelos tumorais, conduzido pelo Instituto Nacional do Cancro dos Estados Unidos da América (NCI, do inglês, *Nacional Cancer Institute*) e introduzido na clínica na década de 1990 (Taxol®). (Sigworth *et al.*, 2022)

A família dos taxanos diterpenos consiste em mais de 550 géneros individuais e é classificada em 4 subfamílias distintas: taxanos clássicos, secotaxanos, abeotaxanos e ciclotaxanos, sendo

que os 3 últimos são referidos como taxanos “não clássicos” – Figura 1. No total, estas 4 subfamílias contêm 11 carboesqueletos diferentes. Os taxanos clássicos, embora em maior número, não possuem grande variabilidade estrutural e apresentam todos o carboesqueleto I. Em contraste, os ciclotaxanos são a subfamília mais diversificada podendo apresentar 5 carboesqueletos distintos (II, VII, VIII, IX e XI). Os secotaxanos e os abeotaxanos juntos compõem os outros 5 carboesqueletos (III, IV, V, VI e X). (Schneider *et al.*, 2021)

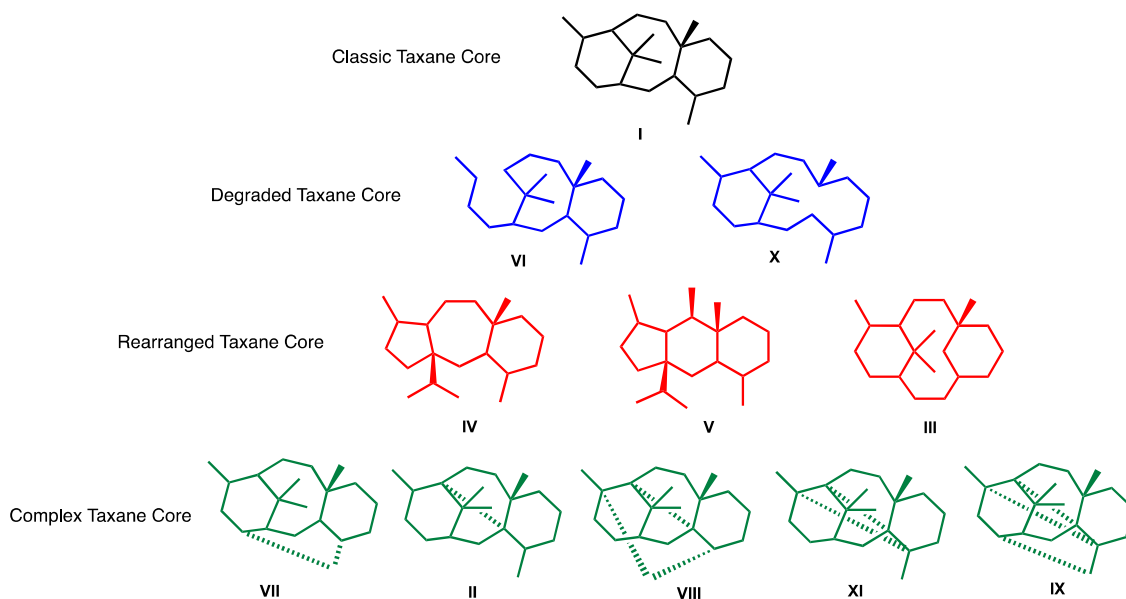


Figura 1 – Genealogia dos taxanos diterpenos, retirado de (Schneider *et al.*, 2021)

O paclitaxel pertence à subfamília clássica dos taxanos, sendo esta a mais estudada. Quanto aos taxanos não clássicos, têm recebido relativamente pouca atenção e são, portanto, menos conhecidos. (Schneider *et al.*, 2021)

Atualmente, para além do paclitaxel, encontram-se comercializados dois outros fármacos desta classe: o docetaxel (Taxotere®), obtido semi-sinteticamente da *Taxus Baccata* (árvore do teixo europeu) na década de 1980 e o cabazitaxel, (Jevtana®). Para além disso destacam-se também algumas novas formas de veiculação do paclitaxel - caso do nab-paclitaxel (Abraxane®). (da Costa *et al.*, 2020)

Os taxanos são usados na terapêutica de neoplasias altamente prevalentes como é o caso dos cânceros de pulmão, mama, próstata, estômago, esôfago, bexiga, pâncreas, melanomas, sarcoma de Kaposi, ovário, cabeça e pescoço, (da Costa *et al.*, 2020) mesmo após a introdução de moléculas mais direccionadas para determinadas células cancerígenas (caso dos anticorpos monoclonais). (Sharifi-Rad *et al.*, 2021)

Embora os taxanos apresentem uma ampla aplicação clínica, estão associados a vários efeitos secundários como por exemplo reações de hipersensibilidade devido à necessidade de dissolvê-los em solventes como o Cremophor EL ou o polissorbato 80. Esta associação é feita pois os taxanos são altamente hidrófobos, pelo que requerem veículos adequados de forma a serem distribuídos de maneira eficaz nos tecidos tumorais. (Barbuti *et al.*, 2015) Estão também associados a fenómenos de resistência devido à sua super expressão da glicoproteína P (P-gp, do inglês *P-glycoprotein*) ou da β -tubulina. (Nobili *et al.*, 2012) Mais especificamente, o paclitaxel induz resistência a múltiplos fármacos através da manipulação de mecanismos celulares, incluindo: super expressão dos transportadores ABC, alterações nas regiões de ligação à tubulina e mutações na mesma, alteração na expressão de citocinas (interleucina 6) e ainda uma redução das funções das proteínas significativas para a apoptose (Bcl-2 e p53). (Barbuti *et al.*, 2015)

Estas limitações têm impulsionado a descoberta de novas moléculas de taxanos com o objetivo de aumentar a seletividade, eficácia e penetração no Sistema Nervoso Central (SNC, do inglês, *Central Nervous System*) de maneira a diminuir a toxicidade e o desenvolvimento de resistências. (Yared *et al.*, 2012)

De forma a melhorar os resultados foram abordadas novas estratégias desde a administração intra peritoneal, terapia combinada, formulações com nanopartículas, etc. (Levit *et al.*, 2021)

O desenvolvimento de nanomedicamentos veio integrar novos recursos de design melhorado onde se torna possível ultrapassar limitações relacionadas com os efeitos secundários do princípio ativo e/ou entregar o fármaco nas células alvo ou órgãos específicos de uma forma mais eficaz e controlada. (Ganta *et al.*, 2016)

1.1 Objetivos

O tema em questão foi escolhido pela importância que os taxanos e os seus derivados apresentam relativamente à terapêutica de doenças oncológicas.

Este trabalho de revisão narrativa da literatura científica tem como objetivo principal avaliar as estratégias mais recentes para ultrapassar as limitações dos taxanos atualmente comercializados, nomeadamente no que respeita aos fenómenos de resistência e toxicidade. Assim, houve uma preocupação em abordar novos análogos em fase de estudos pré-clínicos, novas formas de vectorização destas moléculas e debater diferentes estratégias para ultrapassar os mecanismos de resistência já existentes.

1.2 Metodologia

Tendo por base o objetivo estabelecido, e tratando-se de uma revisão narrativa, procedeu-se à recolha de artigos científicos e outras publicações relevantes, num período temporal compreendido entre outubro de 2012 e julho de 2022. Foram utilizadas as bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect*. A estratégia de pesquisa utilizada resultou da combinação de palavras-chave “taxanes”, “multiresistance”, “nanoparticles”, “oral taxanes”, “mechanisms of action”, “novel taxanes” recorrendo a operadores booleanos tais como “AND” e “OR”. A pesquisa foi limitada a artigos científicos publicados nos últimos 10 anos e escritos em inglês ou português, tendo-se obtido um total de 338 resultados. Efetuou-se posteriormente uma análise preliminar dos resumos/abstracts tendo-se excluído 289 artigos que não se relacionavam com o tema do trabalho. 52 publicações foram incluídas dado terem sido consideradas relevantes.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1 Resultados e Discussão

2.1.1 Taxanos na terapêutica antineoplásica atual

O paclitaxel (aprovado pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos - FDA, do inglês *Food and Drug Administration*, nos Estados Unidos em 1992) foi o primeiro representante de uma nova classe de antineoplásicos - os taxanos. (Maloney *et al.*, 2020) (Flores *et al.*, 2013) Os taxanos, obtidos a partir das cascas do teixo do Pacífico (*Taxus Brevifolia Nutt.*), apresentam um elevado peso molecular e uma estrutura química complexa – Figura 2, sendo englobados numa vasta e variada classe de hidrocarbonetos que apresentam quatro unidades de isopreno (C_5H_8) – pseudoalcalóides diterpênicos. (Sharifi-Rad *et al.*, 2021)

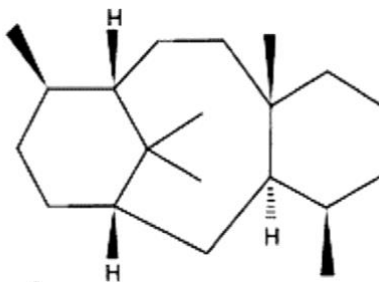


Figura 2 – Estrutura química do taxano, retirada de (Murugan *et al.*, 2015)

Os taxanos biologicamente ativos, apresentam uma estrutura central tetracíclica chamada bacatina III (Figura 3), altamente oxigenada e esterificada, onde se destacam quatro anéis centrais denominados de anel A (ciclohexeno), anel B (ciclooctano), anel C (ciclohexano) e anel D (oxetano). (Murugan *et al.*, 2015)

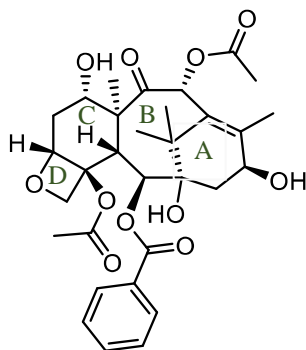


Figura 3 – Estrutura química da Bacatina III, adaptado de (Zhao *et al.*, 2022)

Para além do paclitaxel, encontram-se atualmente comercializados mais dois taxanos: o docetaxel (aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos – EMA, do inglês *European Medicines Agency*) em 1995 e em 1996 pela FDA e o cabazitaxel (aprovado pela FDA em 2010 e pela EMA em 2011). (EMA, 2011) (Škubník *et al.*, 2021)

Como já foi referido, os taxanos englobam-se dentro da classe de antineoplásicos anti-mitóticos, interferindo com os microtúbulos. Estas estruturas apresentam-se como tubos ocos formados pela heterodimerização da α e β tubulina, o que resulta em protofilamentos polares. Estes auxiliam a célula numa variedade de funções incluindo a manutenção da integridade estrutural, o transporte, a migração e também na mitose, sendo estes um constituinte principal dos fusos mitóticos. (Bumbaca *et al.*, 2018)

Os microtúbulos criam uma estrutura que promove a forma e a polarização da célula de maneira a que exista o transporte de organelos, vesículas celulares e tráfego de proteínas. A sua função mais importante resume-se à formação de fibras fusiformes para separar os cromossomas durante a mitose. Ora, os taxanos atuam através da ligação a um dos principais componentes dos microtúbulos, a β -tubulina, inibindo a migração, interrompendo assim a dinâmica dos mesmos, uma vez que os taxanos vão aumentar a união dos microtúbulos

estáveis, particularmente dos heterodímeros da tubulina, que por sua vez irão bloquear a progressão do ciclo celular promovendo o processo de despolimerização, levando a uma inibição da fase G2/M do ciclo celular e eventualmente conduzindo à apoptose das células e à prevenção da replicação celular – Figura 4. (Kamath *et al.*, 2014; Bai *et al.*, 2019; Sharifi-Rad *et al.*, 2021)

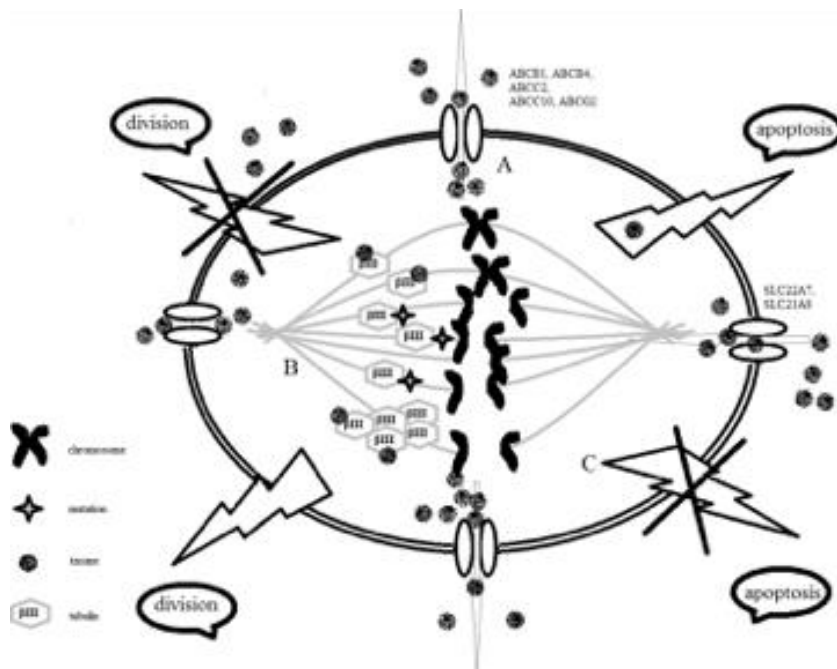


Figura 4 – Mecanismo de ação dos taxanos, retirado de (Lemstrova *et al.*, 2016)

i. Paclitaxel (Taxol®)

Na estrutura do paclitaxel (Figura 5) destaca-se a cadeia lateral em C-13 apresentando um grupo éster, a qual é considerada essencial para a atividade antitumoral do mesmo (dado que representa a parte da molécula com mais afinidade para estabelecer ligação com os microtúbulos). (Sharifi-Rad *et al.*, 2021) Na interação do paclitaxel com a tubulina também participam directamente o grupo benzoato em C-2 e o anel oxetano. Este composto apresenta uma fraca solubilidade em solução aquosa, o que obrigou a que nas primeiras formulações se recorresse a um óleo de rícino polietoxilado§ – Cremophor EL por forma a adjuvar na

dissolução desta molécula altamente hidrofóbica. No entanto, este solvente é responsável por reações de hipersensibilidade e por toxicidade. (Sharifi-Rad *et al.*, 2021)

Atualmente, encontram-se aprovadas outras formas de veiculação do paclitaxel, as quais serão debatidas com maior pormenor no sub-capítulo 2.1.2.

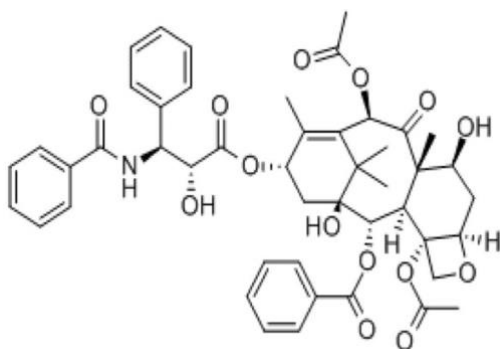


Figura 5 – Estrutura química do paclitaxel, retirado de (Barbuti *et al.*, 2015)

ii. Docetaxel (Taxotere®)

O docetaxel – Figura 6 – (análogo semi-sintético do paclitaxel) foi descoberto em 1986 em resposta à procura de uma molécula mais solúvel e fácil de obter relativamente ao paclitaxel. (Picard *et al.*, 2015)

O docetaxel difere apenas em duas posições na cadeia lateral C-13 comparativamente à estrutura química do paclitaxel, mas o que realmente lhe confere o dobro da potência quando comparado ao seu análogo é o facto de apresentar o dobro da afinidade para os locais de fixação da tubulina, promovendo uma maior estabilização dos microtúbulos. (Joerger, 2016)

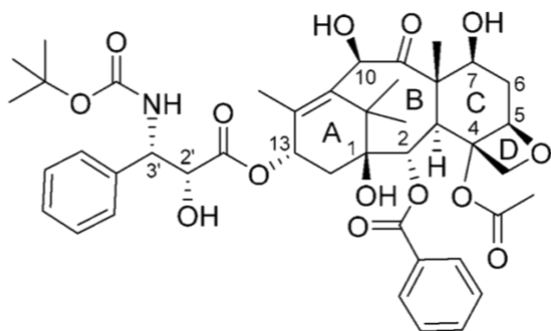


Figura 6 – Estrutura química do Docetaxel, retirado de (Ojima *et al.*, 2018)

Este taxano apresenta, tal como o paclitaxel, uma baixa hidrossolubilidade, facto que obriga ao uso de um adjuvante de solubilização – neste caso o polissorbato 80. Tal como o Cremophor-EL, também o polissorbato 80 se encontra associado a reacções de hipersensibilidade. Para além disso, os fenómenos de toxicidade associados ao uso de docetaxel incluem neutropenia, distúrbios gastrointestinais, alterações das unhas, alopecia, entre outros. (Joerger, 2016)

iii. Cabazitaxel (Jevtana®)

O cabazitaxel (Figura 7) é um derivado semi-sintético do docetaxel e foi concebido de modo a fornecer mais vantagens clínicas que o docetaxel na maneira em que apresenta atividade em modelos resistentes aos taxanos convencionais. O facto desta molécula se revelar ativa contra tumores refratários e resistentes é atribuída à sua fraca afinidade para a P-gp. (Yared *et al.*, 2012)

Uma outra vantagem do cabazitaxel é a sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que se pode justificar pela introdução de dois grupos metoxilo em C-7 e C-10. (Yared *et al.*, 2012; Joerger, 2016)

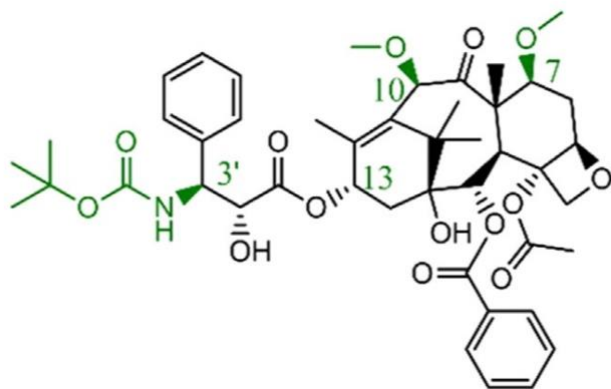


Figura 7 – Estrutura química do Cabazitaxel, retirado de (Churchill *et al.*, 2015)

As principais limitações dos taxanos enquadram-se no facto de determinadas células tumorais apresentarem elevada resistência a estes fármacos, na toxicidade sistêmica associada aos tratamentos e ainda na baixa biodisponibilidade oral destas moléculas. Estes fatores obrigam, na maior parte das situações, à associação dos taxanos com outros fármacos de maneira a melhorar a eficácia terapêutica e os resultados do paciente. (Levit *et al.*, 2021)

Muitas dessas limitações têm vindo a ser superadas com a exploração de novas formas de vectorização destes fármacos, como por exemplo, o encapsulamento das moléculas em nanocarregadores. Esta estratégia permite um melhor controlo das propriedades farmacocinéticas, ou seja, possibilita um controlo da velocidade de libertação do fármaco, aumentando o tempo de semi-vida e, diminuindo a sua interação com o tecido saudável. (Levit *et al.*, 2021)

2.1.2 Formas de vectorização aprovadas

A vectorização de agentes quimioterápicos, especialmente em tumores, diminui drasticamente a ocorrência de efeitos secundários já reconhecidos tanto a nível do SNC como também no sistema nervoso periférico. (da Costa *et al.*, 2020)

Ora, nos últimos anos foi testemunhado muito progresso envolvendo abordagens de nanotecnologia para aumentar as estratégias de vectorização. (Levit *et al.*, 2021)

As nanopartículas providenciam um controlo maximizado de parâmetros como o tamanho e a seleção de materiais, incluindo a combinação de fármacos mais vantajosa à terapêutica, tornando-as numa abordagem diferenciada capaz de melhorar a entrega de agentes quimioterápicos. Com a seleção apropriada do polímero, os nanocarregadores permitem uma libertação controlada do fármaco, e um melhor ajuste das propriedades físico-químicas da formulação de forma a garantir a estabilidade durante a fase de armazenamento e administração. (Levit *et al.*, 2021)

O recurso à nanotecnologia permite também o transporte seletivo do fármaco para o órgão, tecido ou célula onde a sua atividade é necessária. (Zhao *et al.*, 2012)

As ferramentas da nanotecnologia incluem micelas, lipossomas, polímeros, esteróides, péptídeos, ácido hialurónico, folato, ácidos gordos, antigénios, dendrímeros, nanotubos e vários tipos de nanopartículas. A vectorização pode ser passiva com encapsulamento supramolecular (ligações fármaco/vetor fracas) ou ativa (ligações fármaco/vetor covalentes que são clivadas seletivamente no local alvo). (Zhao *et al.*, 2012)

Outra forma de se obter o direcionamento do fármaco consiste em ligar as nanopartículas a moléculas específicas (que são fixadas na superfície da partícula) e que apresentam uma grande afinidade apenas para os marcadores específicos do tumor. Por exemplo, colocar um fragmento de anticorpo capaz de se ligar a um recetor específico localizado na superfície da célula cancerígena. (Škubník *et al.*, 2021)

Numa abordagem mais recente, toda a superfície da nanopartícula é revestida com diferentes membranas, como por exemplo membranas de células cancerígenas, tornando viável este método para o uso de vacinação. (Škubník *et al.*, 2021) Também é possível desenvolver membranas híbridas, por exemplo, partículas constituídas por membranas de eritrócitos e plaquetas, o que permite prolongar o tempo de circulação das nanopartículas no sangue. (Škubník *et al.*, 2021) Por último, foi comprovado que nanopartículas compostas por

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

membranas de macrófagos, apresentam uma maior capacidade de direcionamento para células de melanoma B16. (Škubník *et al.*, 2021)

Neste sub-capítulo abordar-se-à as diferentes formas de vectorização de taxanos desenvolvidas e comercializadas.

i. Nanopartículas poliméricas

Nab-paclitaxel (Abraxane®)

O nab-paclitaxel (aprovado pela 1ª vez em 2005 pela FDA e em 2008 pela EMA) foi desenvolvido na tentativa de reduzir a toxicidade associada às formulações convencionais de taxanos causadas pela presença de solventes como o Cremophor-EL e o polissorbato 80 (os quais se encontram associados a reações de hipersensibilidade aguda levando estas à morte em alguns casos). (Joerger, 2016; Sibaud *et al.*, 2016)

O nab-paclitaxel utiliza a proteína mais abundante no plasma – a albumina, como veículo de entrega do fármaco. A preparação desta formulação envolve, um processo de homogeneização de alta pressão da proteína albumina do soro numa concentração semelhante à que se encontra no sangue com o paclitaxel, originando uma suspensão coloidal de nanopartículas. (Yared *et al.*, 2012; Barbuti *et al.*, 2015)

A nanotecnologia utiliza as propriedades naturais da albumina para potencializar a captação seletiva do paclitaxel em tumores e para direcionar o fármaco diretamente para as células cancerígenas. Isto permite um aumento na concentração de fármaco ativo no tumor, melhor eficácia e segurança em comparação com os taxanos convencionais. (Mustacchi *et al.*, 2015)

PICN®

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

O PICN® (do inglês, *paclitaxel injection concentrate for nanodispersion*) é uma formulação desenvolvida na Índia, pela empresa Sun Pharma Advanced Research Company. A formulação é constituída por nanopartículas lipídicas poliméricas de 100-110 nm de diâmetro formadas por paclitaxel, polivinilpirrolidona, sulfato de colesterol e sulfato caprílico. Encontra-se aprovado apenas na Índia, desde 2014, sendo utilizado no tratamento de neoplasias da mama. Em estudos de fase II e III demonstrou eficácia e toxicidade equivalente ao Abraxane®. (Sofias *et al.*, 2017; Gallego-Jara *et al.*, 2020)

ii. Micelas poliméricas

Genexol-PM®

O Genexol-PM®, também conhecido como Cynviloq®, é uma formulação desenvolvida originalmente pela Samyang Biopharmaceuticals Corporation, que foi numa primeira fase aprovada na Coreia do Sul para o tratamento de cancro de pulmão. Em 2015, o Genexol-PM® foi adquirido pela firma NantPharma, a qual detem à data os direitos de distribuição desta formulação na Europa, Austrália e continente americano. (Sofias *et al.*, 2017)

Trata-se de uma nanoformulação de paclitaxel em forma de micelas poliméricas, feita com o intuito de melhorar a solubilidade do fármaco, que consiste num copolímero anfifílico de baixo peso molecular. (Škubník *et al.*, 2021; Lei *et al.*, 2022)

O Genexol-PM® demonstrou resultados semelhantes ao Abraxane (nomeadamente no que respeita à bioequivalência) – estudo TRIBECA. (Sofias *et al.*, 2017)

Nanoxel®

O Nanoxel® é uma formulação semelhante ao Genexol-PM®, mas em que o fármaco incorporado nas micelas poliméricas é o docetaxel. (Škubník *et al.*, 2021) Foi aprovado pela

Índia em 2008, sendo utilizado para o tratamento de diversos tipos de cancro, como o da mama, ovário e sarcoma de Kaposi. Apresenta baixa toxicidade e um bom direccionamento para o tumor. (Gallego-Jara *et al.*, 2020)

Paclical®

O paclical® (desenvolvido pela Oasmia Pharmaceutical AB na Suécia) é uma formulação polimérica de paclitaxel que contém um tensioativo XR17 formulado à base de derivados de retinóides e que facilita a veiculação deste fármaco altamente hidrófobo. Num estudo de fase III foi demonstrada uma maior eficácia da associação paclical/carboplatina, em relação à associação taxol/carboplatina. (Sofias *et al.*, 2017) Em 2015, esta formulação recebeu aprovação para uso no Cazaquistão, no tratamento de determinadas neoplasias, em associação com a carboplatina. Hoje em dia está disponível no mercado europeu comercializado como Apealea®. Existe ainda a mesma formulação para uso específico em cães, comercializada sob a marca Paccal Vet®. (Sofias *et al.*, 2017; Škubník *et al.*, 2021)

iii. Lipossomas

Lipusu®

Outra forma de aumentar a solubilidade dos taxanos é a sua encapsulação em lipossomas ou micelas como é o caso do Lipusu® (aprovada em 2006 pelo Luye Pharmaceutical Co. na China). Esta trata-se da primeira formulação lipossomal comercializada do paclitaxel com um núcleo lipídico que contém lecitina e colesterol, utilizada para o tratamento de cancro do ovário e da mama. Ao contrário do paclitaxel, o Lipusu® não induz choque anafilático e apresenta elevada distribuição em praticamente todos os órgãos. (Škubník *et al.*, 2021)

iv. Outras formulações

O Liporaxel® (DHP-107) é uma emulsão oral constituída por paclitaxel, monoleína, tricaprilina e Tween 80. Após administração oral, esta formulação interage com os ácidos biliares, formando espontaneamente uma espécie de micelas. (Sofias *et al.*, 2017) Encontrase aprovada na Coreia do Sul desde 2016 para o tratamento de cancro gástrico. (Gallego-Jara *et al.*, 2020; Lei *et al.*, 2022)

2.1.3 Formas de vectorização não aprovadas

Além das formulações atualmente aprovadas já mencionadas anteriormente, outras encontram-se ainda em fase de estudo, sendo elas:

i. LEP-ETU®

O LEP-ETU® (*Liposome Entrapped Paclitaxel Easy to Use*) foi desenvolvido pela empresa NeoPharm, que posteriormente se fundiu com a Insys Therapeutics Inc, e é uma formulação constituída por lipossomas formados por dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, colesterol e cardiolipina. Recebeu autorização por parte da FDA para o tratamento de neoplasias gástricas e cancro do ovário como medicamento órfão. (Sofias *et al.*, 2017) Em 2010, o LEP-ETU® foi submetido a um estudo clínico de fase II para o tratamento de cancro da mama avançado, mas os resultados do estudo não foram tornados públicos.

ii. SB05 (EndoTAG-1)

O SB05 (desenvolvido pela Medigene AG, uma empresa alemã) é uma formulação lipossomal catiónica constituída por lipossomas de cerca de 200 nm contendo uma mistura de dois fosfolípidos: dioleoil-3-trimetilamonio propano e dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina. É um novo agente de direccionamento, capaz de conduzir o fármaco até às células endoteliais

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

vasculares recentemente formadas. (Lei *et al.*, 2022) Esta formulação exerce propriedades antiangiogénicas contra a vasculatura tumoral, sítio onde são formados, de forma rápida, novos vasos sanguíneos. Encontra-se de momento na fase III dos ensaios clínicos em neoplasias pancreáticas e da mama. (Sofias *et al.*, 2017; Škubník *et al.*, 2021)

iii. PTX-LDE

Refere-se a uma formulação lipossomal de paclitaxel isenta da proteína PTX-LDE onde os lipossomas contêm fosfatidilcolina, colesterol e trioleína. Mimetiza partículas de lipoproteína de baixa densidade e encontra-se na fase II dos ensaios clínicos. (Škubník *et al.*, 2021)

iv. Conjugados fármaco-polímero

DHA-paclitaxel, Taxoprexin[®]:

Taxoprexin[®] (Figura 8) trata-se de um pró-fármaco constituído por ácido docosaheptaenóico (DHA) ligado ao PTX (DHA-paclitaxel). Foi elaborado este pró-fármaco com base na hipótese de que os ácidos gordos naturais são avidamente absorvidos pelos tumores de modo a serem usados como fontes de energia. Nos estudos conduzidos com a Taxoprexin[®] verificou-se um aumento do índice terapêutico do DHA-PTX em relação ao PTX. A administração ocorre por via intravenosa com uma infusão de 2 horas. (Yared *et al.*, 2012; Mosca *et al.*, 2021)

Esta molécula tem vindo a ser testada em diversos ensaios clínicos, entre os quais estudos de fase III em melanoma maligno metastático e em tumores sólidos resistentes à quimioterapia, mas também em ensaios de fase II no cancro gastroesofágico. (Yared *et al.*, 2012)

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

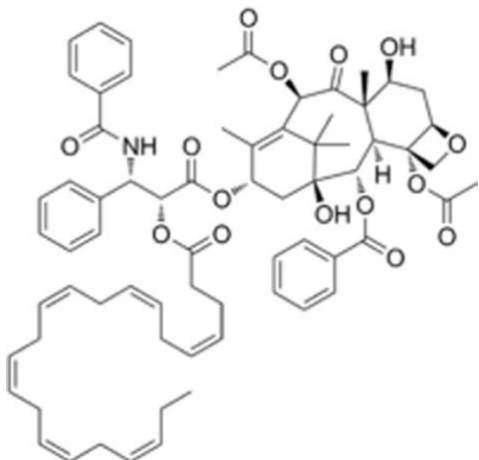


Figura 8 – Estrutura química do Taxoprexin[®], adaptado de (Yared *et al.*, 2012)

PTX polyglumex (PPX) (Opaxio[®]):

O PTX polyglumex, atualmente conhecido por Opaxio[®] (Figura 9), é um novo conjugado polimérico biodegradável de paclitaxel com ácido α -poli-L-glutâmico. Foi projetado com o objetivo de aumentar a solubilidade do PTX hidrofóbico e a sua permeabilidade seletiva do tumor, de maneira a minimizar a exposição do tecido saudável ao fármaco livre. Esta nova formulação é desprovida de Cremophor-EL, tornando desnecessária a pré-medicação com esteroides e anti-histamínicos. (Yared *et al.*, 2012; Mosca *et al.*, 2021)

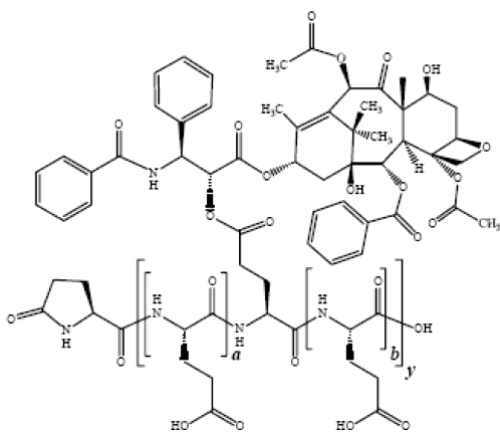


Figura 9 – Estrutura química do Opaxio[®], retirado de (Yared *et al.*, 2012)

ModraDoc001:

ModraDoc001 é uma formulação à base de docetaxel capaz de aumentar a biocompatibilidade, desenvolvida a partir duma dispersão de docetaxel em polivinilpirrolidona-K30 e laurilsulfato de sódio. (Flores *et al.*, 2013)

ANG-1005:

O Angiopep-2 (AP-2) tem sido usado como um sistema para entrega de fármacos baseado em peptídeos, fornecendo assim uma plataforma não invasiva e flexível para o transporte de moléculas biologicamente ativas para o SNC. O AP-2 é um péptido com 19 aminoácidos, capaz de se ligar a um recetor específico - a proteína-1 relacionada ao recetor de lipoproteína de baixa densidade (LRP1, do inglês, *low-density lipoprotein receptor-related protein-1*).

A LRP1 é altamente expressa em células endoteliais microvasculares cerebrais e em determinadas células tumorais, estando diretamente relacionada a capacidade invasiva dos tumores. Foram feitos ensaios clínicos com um conjugado do AP-2 com PTX (ANG-1005) e este revelou-se eficaz contra cancro do ovário, reduzindo drasticamente os tumores metastáticos dentro e fora do cérebro. (Ojima *et al.*, 2016)

2.1.4 Mecanismos de resistência

Embora os taxanos tenham logrado uma grande evolução no que diz respeito a terapias cancerígenas, a resistência que estes aportam é algo frequente até aos dias de hoje. (Maloney *et al.*, 2020)

Compreender esses mecanismos de resistência tem sido um tópico usual de investigação nas últimas décadas pois embora existam numerosos relatos em modelos pré-clínicos, poucos são os estudos que abordam os efeitos desses fármacos *in vivo* no tecido do paciente. (Gjyzezi *et al.*, 2020)

Esta resistência é multifatorial, o que envolve uma variedade de genes e mecanismos que trabalham isoladamente ou em conjunto com outros fatores de modo a inibir o mecanismo de ação do taxano. (Maloney *et al.*, 2020)

Os mecanismos de resistência aos taxanos mais comuns encontram-se compilados na Tabela 1. Um dos mais comuns relaciona-se com as enzimas metabolizadoras, nomeadamente as enzimas do citocromo P450. Estas enzimas são responsáveis pela degradação de mais de 60% dos fármacos atualmente comercializados, incluindo o paclitaxel e o docetaxel. Embora estas enzimas estejam presentes quer nos tecidos saudáveis, quer nos malignos, foi observada uma regulação positiva em tecidos cancerosos, o que pode ser um fator importante na patogénese de vários tumores. Isto pode implicar que exista uma diminuição da eficácia do fármaco ou o desenvolvimento de resistência, dado que limita, as concentrações intracelulares do fármaco. (Maloney *et al.*, 2020)

A resistência também pode resultar de alterações no transporte do fármaco. O transporte do fármaco é mediado pelas proteínas transportadoras ABC que se encontram presentes ao longo da membrana das células e desempenham um papel crucial quer na entrada, quer no efluxo dos fármacos. Este transporte é dependente de energia e utiliza a hidrólise do ATP para poder reencaminhar os respetivos substratos ao longo da membrana celular. Quando se verifica uma expressão superior destes transportadores (o que ocorre em diversos tecidos tumorais), existe um maior efluxo dos fármacos (nomeadamente dos taxanos) para o meio extracelular, levando a uma diminuição da eficácia terapêutica. Existem algumas subclasses destes transportadores, porém quando nos referimos ao paclitaxel, é notável a sub-família B, membro 1 (ABCB1), bem como a subfamília C, membro 10 (ABCC10), particularmente importantes na multirresistência. (Barbuti *et al.*, 2015)

A proteína transportadora ABCB1, também denominada P-gp é uma fosfoglicoproteína codificada pelo gene MDR-1 que se encontra naturalmente ao nível do fígado, intestino, rins, placenta e barreira hematoencefálica e que transporta essencialmente substratos hidrofóbicos. (Barbuti *et al.*, 2015) Em vários tecidos neoplásicos verifica-se um excesso na sua expressão, o que se traduz num aumento do efluxo do fármaco, que por sua vez irá diminuir significativamente a sua concentração intracelular. O paclitaxel e o docetaxel são substratos da P-gp. (Zhao *et al.*, 2015; Das *et al.*, 2021) Já a subfamília C é constituída por várias bombas transportadoras de substratos lipofílicos aniónicos e reguladores de canais iónicos encontrando-se em vários órgãos como o pâncreas, pulmões, fígado, pele, cérebro e coração. (Barbuti *et al.*, 2015) A ABCC10, também designada de proteína de resistência a múltiplos fármacos 7 (MRP-7, do inglês *Multidrug Resistance Protein 7*) assume igualmente um papel muito importante na resistência aos taxanos (nomeadamente ao PTX).

Relativamente à expressão da subunidade de tubulina, podem ocorrer mutações pontuais que induzem a alterações na dinâmica dos microtúbulos, e se podem traduzir igualmente no aparecimento de resistências. Exemplificando, o paclitaxel liga-se na parte de trás da alça M na β -tubulina e interage com as alças H1-S2 da β -tubulina adjacente. (Bumbaca *et al.*, 2018) No caso de existirem diferentes formas de tubulina, estas poderão apresentar afinidades diferentes aos taxanos, e a resposta antimetabólica poderá ser, nalguns casos, reduzida.

Existem múltiplos isótopos da tubulina, β I-, β II-, β III-, β IVa- e o β V, sendo que o β III é o mais associado à resistência aos taxanos. (Matesanz *et al.*, 2014) Em oposição aos microtúbulos compostos por vários isótopos de tubulina, os microtúbulos que apenas contêm tubulina β III apresentam uma dinâmica diferenciada pela positiva que se observa posteriormente numa troca superior de dímeros com as extremidades dos microtúbulos. Isto leva a que uma maior concentração de fármaco seja necessária para se poder ligar a esses microtúbulos e ocorrer uma estabilização. Assim, um excesso de β III pode interromper a dinâmica dos microtúbulos, tornando-se num mecanismo de resistência associado aos taxanos, nomeadamente o docetaxel, paclitaxel e o cabazitaxel. (Maloney *et al.*, 2020)

Também têm sido associadas resistências ao paclitaxel, por exemplo no cancro do ovário, devido a mutações no isótopo β I. (Bumbaca *et al.*, 2018)

Os tumores sólidos apresentam regiões hipóxicas com baixo teor de O₂, o que os torna resistentes tanto à radioterapia como à quimioterapia. (Wang *et al.*, 2020)

A resposta celular a baixos níveis de oxigénio (hipóxia), induz processos responsáveis pela sobrevivência da célula, proliferação, autofagia e respetiva paragem, o que pode contribuir para mecanismo de resistência. A regulação positiva do fator de indução de hipóxia (HIF1- α), é observada em vários tipos de neoplasias e recentemente tem sido associada a desenvolvimento de resistência à terapêutica com taxanos. O HIF1- α é capaz de alterar proteínas e vias de proliferação incluindo ciclinas que intervêm no ciclo celular (TGF- β e JNK) e reduz também a eficácia que o taxano apresenta em induzir a paragem mitótica, originando a apoptose. De forma a poder garantir a sua sobrevivência em condições de oxigénio adversas, as células tumorais também diminuem os seus mecanismos pro apoptóticos naturais, o que leva a uma diminuição da apoptose mediada pelo taxano. Uma regulação em excesso de HIF1- α também induz a expressão de proteínas relacionadas com a transição epitelial-mesenquimal (EMT), que por sua vez diminui a quantidade de fármaco, aumentando assim a resistência à apoptose outrora induzida pelo taxano.

A hipóxia por si só não se encontra integrada num mecanismo de resistência específico dos taxanos, mas uma vez que a sua existência leva à ativação de outros mecanismos já estabelecidos, também foi considerada. (Maloney *et al.*, 2020)

Além dos mecanismos já mencionados, ainda se incluem alterações nas características de crescimento, uma produção disfuncional da proteína p53 (gene supressor tumoral), mutações espontâneas e uma supra expressão do gene Bcl-2 (linfoma de células B2). (Zhao *et al.*, 2015)

Relativamente ao gene Bcl-2, a supra expressão que o PTX lhe induz está associada à proteína X (BAX). Estas alterações são responsáveis pelo desencadeamento da apoptose mitocondrial, causada a partir da rutura do potencial de membrana e consequente libertação do citocromo C desde a mitocôndria para o citoplasma. Pacientes que apresentavam uma única variante de nucleotídeo da sequência Bcl-2, mostraram uma resistência elevada ao PTX. Desta forma, ficou comprovado que a sequência da proteína antiapoptótica Bcl-2 pode atuar como um indicador de resistência ao PTX, o que indica que um conhecimento prévio

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

das sequências genómicas do Bcl-2 se trata duma mais valia para melhorar a sobrevivência do paciente. (Gallego-Jara *et al.*, 2020)

A super expressão da proteína Tau em células de cancro da mama é identificada como um indicador de uma potencial resistência à terapia à base do uso de taxanos. Tau trata-se de uma das proteínas associadas aos microtúbulos, que por sua vez também se liga ao microtúbulo através do mesmo sítio de ligação que a β -tubulina. Estudos *in vitro* em microtúbulos neuronais confirmaram que o PTX aumenta a montagem dos microtúbulos, ora da mesma forma, também se evidenciou que a proteína Tau promove a polimerização e estabilização dos microtúbulos neuronais. Sabendo que esta proteína no cérebro humano consiste em 6 diferentes isoformas, foi mostrado que algumas isoformas específicas se ligam de maneira mais eficaz e com maior estabilidade aos microtúbulos neuronais do que outras. Então, diversos isótopos de tubulina que existem em diferentes células levam a formação de microtúbulos estruturalmente distintos em células de diferentes tecidos.

A correlação entre o papel crítico dos isótopos de tubulina e as distintas funções intracelulares de algumas células reforça a possibilidade de que algumas das questões em aberto no que diz respeito ao cancro e respetivos tratamentos associados também possam estar ligadas à resposta única aos isótopos de tubulina quando há interação com agentes cancerígenos e proteínas celulares. (Feizabadi *et al.*, 2022)

Tabela 1– Mecanismos de resistência aos taxanos, adaptada de (Maloney *et al.*, 2020)

Mecanismo	Tipos de neoplasia	Taxano	Referências bibliográficas
Enzimas metabolizadoras (citocromo P450 e derivados)	Ovário; Mama	PTX Docetaxel	(Maloney <i>et al.</i> , 2020)
Transporte mediado por proteínas (MDR1; ABCC10; ABCC5; SLCO)	Ovário; Mama; Próstata; Pulmão; Nasofaríngeo; NSCLC	PTX Docetaxel Cabazitaxel	(Maloney <i>et al.</i> , 2020)
Isótopos da tubulina (βI-; βII-; βIII-; βIVa-; βV)	Mama; Ovário; Próstata; Pâncreas; Nasofaríngeo; NSCLC	PTX Docetaxel Cabazitaxel	(Maloney <i>et al.</i> , 2020)
Moléculas de sinalização (Bcl-XL; Bcl-2; Mcl-1; PLK1; GRK5)	Ovário; Próstata; Nasofaríngeo; NSCLC; Pâncreas; Mama	PTX Docetaxel Cabazitaxel	(Maloney <i>et al.</i> , 2020)
Super expressão da proteína Tau	Cancro da mama	PTX	(Feizabadi <i>et al.</i> , 2022)

2.1.5 Estratégias para ultrapassar resistências

De maneira a ultrapassar o mecanismo de resistência associado ao transportador ABCB1, pesquisadores descobriram que quando aplicada uma pré-dosagem de um inibidor deste transportador, como é o caso dos inibidores de quinase, em junção com o paclitaxel ou outros substratos do ABCB1 verifica-se uma atividade antitumoral eficaz. (Barbuti *et al.*, 2015) Inicialmente foram estudados alguns inibidores, designados de inibidores de 1ª geração (caso do bloqueador dos canais de cálcio – verapamilo e do imunossupressor – ciclosporina A).

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

Estas moléculas apresentam a capacidade de inibir várias proteínas transportadoras (ABCB1/MDR1/P-gp), e embora tenham revelado vantagens quando associadas ao PTX, demonstraram igualmente problemas de toxicidade. Outras moléculas, tais como o valspodar (inibidores de 2^a geração) foram alvo de avaliação, tendo revelado menores problemas de toxicidade, mas os estudos clínicos não comprovaram a sua eficácia. Atualmente estão a ser estudados alguns inibidores de 3^a geração – caso do tariquidar – com resultados promissores em ensaios clínicos de fase III. (Barbuti *et al.*, 2015)

Outra forma envolvendo o transportador ABCB1, está relacionada com os substituintes das posições C3' e C3'N das moléculas de taxanos. A citar que pelo menos um grupo não aromático nessas posições significa uma alta capacidade de superar resistência adquirida e uma baixa probabilidade de desenvolver resistência ao fármaco. Por outro lado, a presença de grupos fenilo nessas mesmas posições leva a uma baixa capacidade de superar resistência adquirida e uma elevada probabilidade de desenvolver nova resistência. (Jelínek *et al.*, 2018)

Relativamente ao ABCC10, verificou-se que o masitinib (inibidor da tirosina quinase) consegue reverter a multirresistência associada a este transportador pois em pequenas concentrações não tóxicas leva a uma diminuição do efluxo de PTX, e, quando administrados em conjunto são capazes de inibir significativamente o crescimento de tumores. (Barbuti *et al.*, 2015)

O dissulfiram, um fármaco inibidor de várias enzimas e usado tipicamente para tratamento de alcoolismo, foi incorporado em nanopartículas de PTX puro para construir nanocristais de paclitaxel e dissulfiram (PTX-DSF Ns) estabilizados por β -lactoglobulina com o objetivo de reverter a resistência mediada por taxóides. (Barbuti *et al.*, 2015)

A associação de um taxano, nomeadamente o PTX com o dissulfiram, pode então ser facilitada pelas formulações com nanopartículas, aumentando assim a apoptose e os respetivos efeitos terapêuticos. (Mohammad *et al.*, 2018)

Sendo que as proteínas da família Bcl-2 desempenham um papel fundamental na determinação do destino celular, diminuindo ou aumentando a permeabilidade mitocondrial e controlando a libertação do citocromo C, foi testada também uma solução para este

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

problema de resistência. Utilizar simultaneamente PTX e siRNA (molécula envolvida no mecanismo de controlo da expressão de genes) direcionado para a Bcl-2 num sistema de nanopartículas catiónico projetado para incorporar fármacos hidrófobos no núcleo e se ligar carregado negativamente, demonstrou capacidade de regular negativamente a expressão da Bcl-2 e aumentar a citotoxicidade contra células cancerígenas da mama. (Wang *et al.*, 2015)

2.1.6 Novos taxanos

Os taxanos convencionais geraram grandes avanços na terapia anticancerígena, no entanto a sua utilidade tornou-se dificultada pelas suas limitações clínicas como referido anteriormente. Revela-se então necessário desenvolver novos agentes taxóides com menos efeitos colaterais, propriedades farmacológicas superiores e atividade melhorada contra as diversas classes de tumores, especialmente contra aqueles que já adquiriram multirresistência. (Ren *et al.*, 2018)

De todos os novos taxanos em desenvolvimento, o taxanos orais têm vindo a ser alvo de maior atenção. As vantagens dos taxanos orais incluem maior conveniência para o paciente, prescindibilidade de transportador ativo e a não ocorrência de reações alérgicas, um aumento da biodisponibilidade, perfil de toxicidade diminuído, melhor eficácia e atividades em tumores que expressam o gene de resistência a múltiplos fármacos. (Lei *et al.*, 2022)

SB-T-1214:

O SB-T-1214 (Figura 10) é um taxóide de nova geração que resultou de um vasto estudo da relação estrutura-atividade do PTX conduzido por Ojima e seus colaboradores. (Ojima *et al.*, 2008) O referido estudo revelou que: a) o grupo fenilo em C3' não é essencial para a potência antineoplásica, b) modificações em C10, bem como a substituição do grupo fenilo em C3' por grupos alquilo ou alquenilo originava compostos cerca de duas vezes mais potentes do que o PTX em estudos envolvendo linhas de células neoplásicas mamárias resistentes a múltiplos fármacos. (Ojima *et al.*, 2008) Este composto exibiu, também, eficácia notável

contra um xenoinxerto multirresistente de tumor do cólon. Neste último estudo, conduzido em ratos, esta molécula induziu uma completa remissão do tumor (enquanto que o PTX não demonstrou qualquer eficácia). (Ojima *et al.*, 2016)

O SB-T-1214 é metabolizado por ação da CYP 3A4, uma isoenzima do citocromo P450, através de reações de hidroxilação do grupo isobutenilo em C3'. (Ojima *et al.*, 2018)

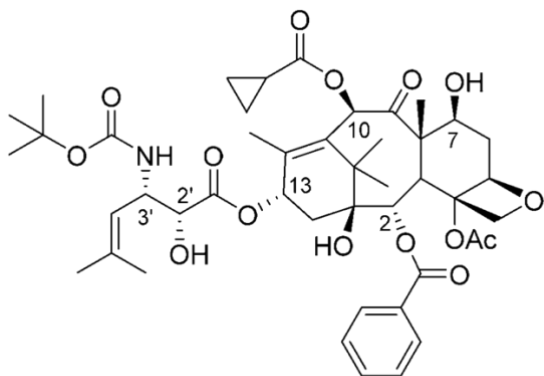


Figura 10 – Estrutura química do SB-T-1214, retirado de (Ojima *et al.*, 2018)

Com o objetivo de diminuir a toxicidade deste composto e aumentar a sua especificidade, Ahmad e colaboradores desenvolveram uma formulação de SB-T-1214 conjugado com o ácido docosahexanoico (DHA), a qual foi testada em modelos de tumores do colon, pâncreas e ovários (estudos conduzidos em ratos) com resultados promissores. (Ahmad *et al.*, 2019)

No entanto, até à data não existe registo de estudos em humanos envolvendo esta molécula.

SB-T-101131, Ortataxel:

O ortataxel (Figura 11) é um análogo do paclitaxel, (Flores *et al.*, 2013) que mostrou exibir alta atividade contra várias linhas celulares de tumor humano. Tem vindo a ser estudado no tratamento de diversas neoplasias tais como cancro da mama, ovários, linfomas, cancro do

pulmão, glioblastoma e cancro renal. (Flores *et al.*, 2013; Lei *et al.*, 2022) Foi o primeiro taxóide a demonstrar atividade por via oral, encontrando-se disponível quer para administração IV, quer para administração oral.

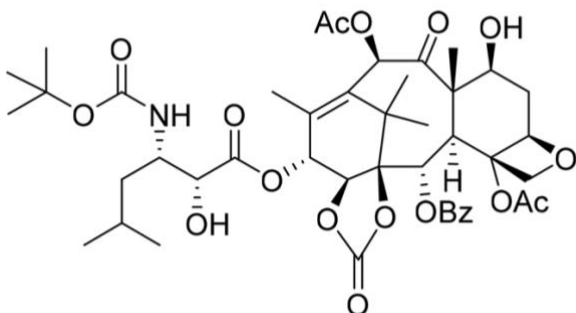


Figura 11 – Estrutura química do Ortataxel, retirado de (Ojima *et al.*, 2018)

Ao longo dos últimos anos foram conduzidos vários estudos de fase II, nos quais foi possível estudar a ação desta molécula no tratamento de glioblastomas recorrentes (NCT01989884), no cancro da mama resistente a outros taxanos (NCT00044525), no NSCLC resistente a outros taxanos (NCT00054314 e NCT00044538), em tumores renais avançados (NCT00044564) e em linfomas não-Hodgkin agressivos (NCT00044551). (Lei *et al.*, 2022)

Atualmente o ortataxel está a ser estudado em mais dois ensaios clínicos de fase II: NCT00039169 – envolvendo pacientes com cancro renal avançado e NCT00039156 – avaliando a ação do fármaco em pacientes com linfoma não-Hodgkin refratário. (Silvani *et al.*, 2019; Lei *et al.*, 2022)

XRP9881, Larotaxel:

O larotaxel (Figura 12) é um taxóide semi-sintético de nova geração com um modo de ação semelhante aos taxanos convencionais, no entanto, apresenta algumas vantagens em dados pré-clínicos e clínicos sobre os mesmos. Estruturalmente, o larotaxel é caracterizado pela presença de um anel de 3 membros nas posições C-7/C-8 da fração bacatina III. Este anel faz

com que esta molécula minimize o reconhecimento pela P-gp (o que torna o larotaxel potencialmente mais ativo face a tumores resistentes a múltiplos fármacos) e facilita a passagem da barreira hematoencefálica. A sua toxicidade e eficácia também se tornam mais previsíveis. (Ren *et al.*, 2018)

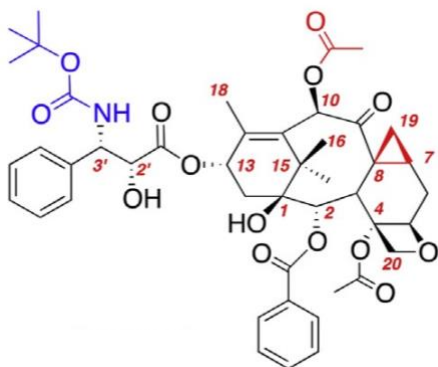


Figura 12 – Estrutura química do Larotaxel, retirado de (Ren *et al.*, 2018)

A atividade antineoplásica do larotaxel tem vindo a ser estudada em vários estudos de fase II e de fase III, em monoterapia e em terapêutica combinada com outros antineoplásicos (caso da cis-platina), no tratamento de cancro da mama de alto risco localizado (NCT00485979), cancro da mama metastizado (NCT00081796; NCT00386685), cancro pancreático avançado (NCT00417209) e cancro da bexiga e ureteres avançado (NCT00625664). (Lei *et al.*, 2022)

Nonataxel:

O nonataxel (Figura 13) é um taxóide não aromático com atividade em determinadas neoplasias da mama e ovário, bem como em neoplasias de pulmão de células não pequenas (NSCLC, do inglês *non-small-cell lung cancer*). (Ojima *et al.*, 2018)

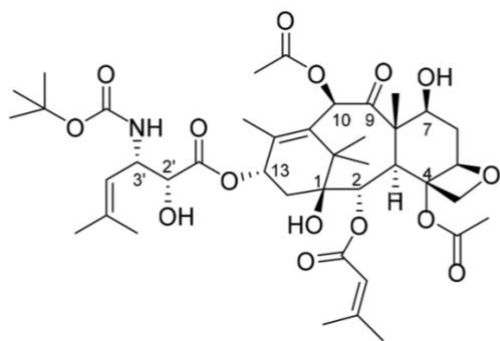


Figura 13 – Estrutura química do Nonataxel, retirado de (Ojima *et al.*, 2018)

Lx2-32c:

Lx2-32c (Figura 14) trata-se de um novo taxano que foi semi-sintetizado a partir de cefalimanina. Sendo um novo agente estabilizador de microtúbulos, pode atuar como um potencial antineoplásico contra o cancro da próstata pois tem capacidade de induzir a apoptose celular e capacidade de prender as células do cancro da próstata na fase G2/M do ciclo celular. Além disto mostrou também atividade robusta contra vários tipos de cancro *in vivo* e *in vitro*, incluindo alguns resistentes ao PTX e ainda uma afinidade de ligação à tubulina mais forte do que a do docetaxel. (Zhou *et al.*, 2012; Lv *et al.*, 2017)

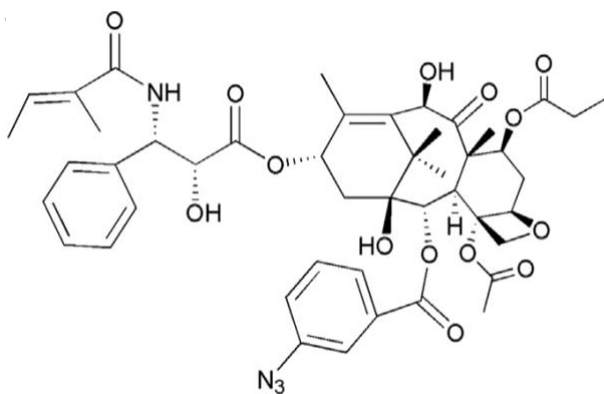


Figura 14 – Estrutura química do Lx2-32c, adaptado de (Lv *et al.*, 2017)

MAC-321, Milataxel:

O milataxel (Figura 15) é um análogo do docetaxel que demonstrou ser comparável ao PTX em modelos tumorais *in vitro* e *in vivo*. Encontra-se disponível em forma oral e intravenosa. (Flores *et al.*, 2013) Esta molécula foi avaliada em três estudos de fase II conduzidos nos Estados Unidos: NCT00063427 - envolvendo 45 pacientes com cancro cólon retal avançado; NCT00063219 - no qual foi avaliada a eficácia desta molécula administrada IV e isoladamente no tratamento de NSCLC refratário à terapêutica com quelantes da platina (48 pacientes) e NCT00685204 - envolvendo 90 pacientes com mesoteliomas. (Ojima *et al.*, 2016; Lei *et al.*, 2022) Apesar dos resultados pré-clínicos promissores, o milataxel falhou em demonstrar eficácia no cancro cólon retal, mas provou ser eficaz em pacientes com NSCLC refratário à platina. (Ojima *et al.*, 2016) As conclusões retiradas do estudo envolvendo pacientes com mesoteliomas ainda não são conhecidas. (Lei *et al.*, 2022)

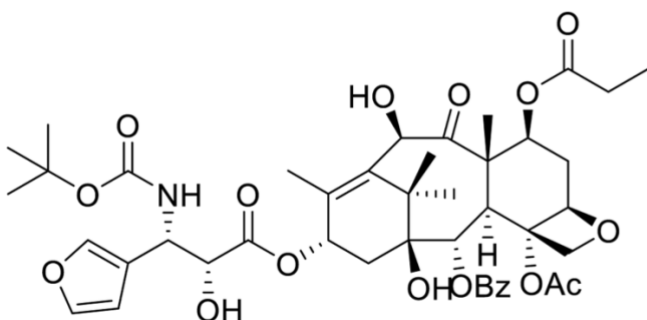


Figura 15 – Estrutura química do Milataxel, adaptado de (Ojima *et al.*, 2016)

A Tabela 2 apresenta os taxanos mais promissores, indicando os principais estudos desenvolvidos e as vantagens clínicas apresentadas.

Tabela 2 – Novos taxanos - estudos desenvolvidos e vantagens clínicas

Nome da molécula	Fase de estudo atual	Neoplasias associadas	Vantagens/Conclusões dos ensaios clínicos	Referências Bibliográficas
Larotaxel (XRP9881)	Fase III	Cancro de uretra Cancro do pâncreas Cancro da mama CPNPC	Capacidade de minimizar o reconhecimento pela P-gp Toxicidade e eficácia mais previsíveis	(Ojima <i>et al.</i> , 2016; Ren <i>et al.</i> , 2018)
Nonataxel	Pré-clínicos	Cancro da mama, ovário e pulmão	Maior potência que o PTX e docetaxel.	(Ojima <i>et al.</i> , 2018)
Ortataxel (SB-T-101131)	Fase II	Cancro da mama metastático Glioblastoma recorrente Cancro pâncreas Cancro da próstata NSCLC	Elevada atividade contra várias linhas celulares de tumor humano Oralmente ativo Maior tolerabilidade Atravessa a barreira hematoencefálica	(Otová <i>et al.</i> , 2012; Flores <i>et al.</i> , 2013; Ojima <i>et al.</i> , 2016)
Milataxel (MAC-321)	Fase II	NSCLC	Disponível oralmente e para aplicação intravenosa	(Ojima <i>et al.</i> , 2016)
SB-T-1214	Pré-clínicos	Tumor de cólon, mama, pâncreas e ovários	Completa remissão do tumor nos estudos com xenoenxertos de tumor do cólon Diminuição dos tumores da mama, pâncreas e ovários	(Ojima <i>et al.</i> , 2008; Ojima <i>et al.</i> , 2016; Ojima <i>et al.</i> , 2018; Ahmad <i>et al.</i> , 2019)
Lx2-32c	Pré-clínicos	Cancro da próstata e da mama	Suprime o crescimento de células tumorais mamárias resistentes ao PTX Inibe o crescimento de tumores prostáticos apresentando uma ação semelhante ao docetaxel	(Zhou <i>et al.</i> , 2012) (Lv <i>et al.</i> , 2017)

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

			Mais potente que o docetaxel no que diz respeito à sua ligação à tubulina	
--	--	--	---	--

III. CONCLUSÃO

Apesar dos enormes avanços que a terapêutica antineoplásica tem vindo a sofrer nos últimos anos, os taxanos mantêm-se como um dos grupos de fármacos mais usado, com um sucesso clínico indiscutível. No entanto, apresentam algumas limitações relacionadas com a sua baixa solubilidade, toxicidade, e aparecimento de tumores multirresistentes.

Como forma de ultrapassar estes problemas têm vindo a ser desenvolvidos novos taxanos (através de processos de semi-síntese e de modificação molecular) e novos sistemas de vectorização destes fármacos. Têm também vindo a ser estudadas diversas associações dos taxanos a outros antineoplásicos, nomeadamente a fármacos mais específicos para o tratamento de determinados tumores (caso dos fármacos anticorpos monoclonais anti-HER 2, direccionados para o tratamento de determinadas neoplasias mamárias).

Vários dos taxanos mais recentes, têm demonstrado ser uma mais valia no que respeita à biodisponibilidade oral e à sua atividade face a linhagens tumorais resistentes aos taxanos clássicos. No entanto, a grande maioria ainda revela problemas de toxicidade e alguns, embora apresentem resultados muito promissores nos ensaios pré-clínicos, acabam por falhar nos ensaios clínicos. Tal, tem comprometido a aprovação de novos taxanos pelas principais entidades reguladoras (EMA e FDA). Ainda assim, à data decorrem vários ensaios clínicos de fase II e III, que se espera virem a contribuir para um avanço terapêutico efetivo.

No que respeita ao desenvolvimento de novos sistemas de vectorização, os avanços têm sido maiores, permitindo, não só a administração oral de vários taxanos, como também uma entrega mais seletiva do fármaco nas células tumorais (com maior eficácia e diminuição dos efeitos secundários).

O conhecimento cada vez mais profundo dos vários mecanismos moleculares envolvidos nos processos de resistência a esta classe de fármacos tem também contribuído para orientar a investigação nesta área. Neste campo, a capacidade de monitorização dos níveis individuais de determinadas proteínas ou genes em tumores como biomarcadores auxilia na correlação de mecanismos específicos com a resposta à quimioterapia ou destacando-os como potenciais

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

futuros alvos de inibição terapêutica. Uma vez que cada tumor é único, um plano de tratamento mais individualizado pode reverter a resistência ou preveni-la completamente.

Considerando o envelhecimento da população e o crescente número de diagnósticos de cancro, a aprovação de novos taxanos e/ou novas formulações é, ainda, uma necessidade urgente, pelo que esta área continua a ser alvo, na atualidade, de investigação contínua.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Bai, S., Zhang, B. Y. e Dong, Y. (2019). Impact of taxanes on androgen receptor signaling. *Asian J Androl*, 21(3), pp. 249-252.
- Barbuti, A. M. e Chen, Z. S. (2015). Paclitaxel Through the Ages of Anticancer Therapy: Exploring Its Role in Chemoresistance and Radiation Therapy. *Cancers (Basel)*, 7(4), pp. 2360-2371.
- Bumbaca, B. e Li, W. (2018). Taxane resistance in castration-resistant prostate cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Acta Pharm Sin B*, 8(4), pp. 518-529.
- Chabner, B. L., Dan (2013). Harrison's Manual of Oncology McGraw-Hill Education, pp. 608.
- Churchill, C. D., Klobukowski, M. e Tuszynski, J. A. (2015). Elucidating the mechanism of action of the clinically approved taxanes: a comprehensive comparison of local and allosteric effects. *Chem Biol Drug Des*, 86(5), pp. 1253-1266.
- da Costa, R. *et al.* (2020). Taxane-induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives. *Br J Pharmacol*, 177(14), pp. 3127-3146.
- Das, T. *et al.* (2021). Therapeutic strategies to overcome taxane resistance in cancer. *Drug Resistance Updates*, 55, pp. 100754.
- EMA. (2011). Jevtana [Em linha]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jevtana-epar-product-information_pt.pdf> [Consultado em 17.08.2022].
- Feizabadi, M. S. e Castillon, V. J. (2022). The Effect of Tau and Taxol on Polymerization of MCF7 Microtubules In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), pp. 677.

- Flores, J. P. e Saif, M. W. (2013). Novel oral taxane therapies: recent Phase I results. *Clin Investig (Lond)*, 3(4), pp. 333-341.
- Gallego-Jara, J. *et al.* (2020). A Compressive Review about Taxol(®): History and Future Challenges. *Molecules*, 25(24), pp. 5986.
- Ganta, S. *et al.* (2016). Formulation development of a novel targeted theranostic nanoemulsion of docetaxel to overcome multidrug resistance in ovarian cancer. *Drug Deliv*, 23(3), pp. 968-980.
- Gjyrezi, A. *et al.* (2020). Taxane resistance in prostate cancer is mediated by decreased drug-target engagement. *J Clin Invest*, 130(6), pp. 3287-3298.
- Ilbawi, A. V., C. (2020). WHO Report on cancer [Em linha]. Disponível em <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240001299>> [Consultado em 12-08-2022/].
- Jelínek, M. *et al.* (2018). Substituents at the C3' and C3'N positions are critical for taxanes to overcome acquired resistance of cancer cells to paclitaxel. *Toxicol Appl Pharmacol*, 347, pp. 79-91.
- Jing, Y. R., Zhou, W. e Wang, X. Y. (2020). T-13 and T-26, the novel taxanes with improved oral bioavailability in rats. *Sci Rep*, 10(1), pp. 3211.
- Joerger, M. (2016). Treatment regimens of classical and newer taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol*, 77(2), pp. 221-233.
- Kamath, K. *et al.* (2014). Mechanisms of inhibition of endothelial cell migration by taxanes. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 71(1), pp. 46-60.
- Lei, L., Wang, X.-J. e Tang, S.-C. (2022). Novel taxanes in development: hopes or hypes? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, pp. 103727.

- Lemstrova, R., Melichar, B. e Mohelnikova-Duchonova, B. (2016). Therapeutic potential of taxanes in the treatment of metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 78(6), pp. 1101-1111.
- Levit, S. L. e Tang, C. (2021). Polymeric Nanoparticle Delivery of Combination Therapy with Synergistic Effects in Ovarian Cancer. *Nanomaterials (Basel)*, 11(4), pp. 1048.
- Lv, G. *et al.* (2017). Lx2-32c, a novel semi-synthetic taxane, exerts antitumor activity against prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7(1), pp. 52-58.
- Maloney, S. M. *et al.* (2020). Mechanisms of Taxane Resistance. *Cancers (Basel)*, 12(11), pp. 3323.
- Matesanz, R. *et al.* (2014). Taxanes with high potency inducing tubulin assembly overcome tumoural cell resistances. *Bioorg Med Chem*, 22(18), pp. 5078-5090.
- Mohammad, I. S., He, W. e Yin, L. (2018). A Smart Paclitaxel-Disulfiram Nanococrystals for Efficient MDR Reversal and Enhanced Apoptosis. *Pharm Res*, 35(4), pp. 77.
- Mosca, L. *et al.* (2021). Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resistance Updates*, 54, pp. 100742.
- Murugan, K. *et al.* (2015). TaxKB: a knowledge base for new taxane-related drug discovery. *BioData Min*, 8, pp. 19.
- Mustacchi, G. e De Laurentiis, M. (2015). The role of taxanes in triple-negative breast cancer: literature review. *Drug Des Devel Ther*, 9, pp. 4303-4318.
- Nobili, S. *et al.* (2012). Overcoming tumor multidrug resistance using drugs able to evade P-glycoprotein or to exploit its expression. *Med Res Rev*, 32(6), pp. 1220-1262.
- Ojima, I. *et al.* (2016). Taxane anticancer agents: a patent perspective. *Expert Opin Ther Pat*, 26(1), pp. 1-20.

- Ojima, I. *et al.* (2018). Quest for Efficacious Next-Generation Taxoid Anticancer Agents and Their Tumor-Targeted Delivery. *J Nat Prod*, 81(3), pp. 703-721.
- Otová, B. *et al.* (2012). Second-generation taxanes effectively suppress subcutaneous rat lymphoma: role of disposition, transport, metabolism, in vitro potency and expression of angiogenesis genes. *Invest New Drugs*, 30(3), pp. 991-1002.
- Peng, Y. *et al.* (2018). A multifunctional nanoplatform for cancer chemo-photothermal synergistic therapy and overcoming multidrug resistance. *Biomater Sci*, 6(5), pp. 1084-1098.
- Picard, M. e Castells, M. C. (2015). Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 49(2), pp. 177-191.
- Ren, S. *et al.* (2018). Synthesis and biological evaluation of novel larotaxel analogues. *Eur J Med Chem*, 156, pp. 692-710.
- Roy, A. *et al.* (2015). A highly tumor-targeted nanoparticle of podophyllotoxin penetrated tumor core and regressed multidrug resistant tumors. *Biomaterials*, 52, pp. 335-346.
- Schneider, F. *et al.* (2021). The Chemistry of Nonclassical Taxane Diterpene. *Acc Chem Res*, 54(10), pp. 2347-2360.
- Sharifi-Rad, J. *et al.* (2021). Paclitaxel: Application in Modern Oncology and Nanomedicine-Based Cancer Therapy. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, pp. 3687700.
- Sibaud, V. *et al.* (2016). Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol*, 26(5), pp. 427-443.
- Sigworth, E. A. *et al.* (2022). Development of a bayesian toxo-equivalence model between docetaxel and paclitaxel. *iScience*, 25(4), pp. 104045.
- Silvani, A. *et al.* (2019). Multicenter, single arm, phase II trial on the efficacy of ortataxel in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*, 142(3), pp. 455-462.

- Škubník, J. *et al.* (2021). Current Perspectives on Taxanes: Focus on Their Bioactivity, Delivery and Combination Therapy. *Plants (Basel)*, 10(3), pp. 10-569.
- Sofias, A. M. *et al.* (2017). The battle of "nano" paclitaxel. *Adv Drug Deliv Rev*, 122, pp. 20-30.
- Wang, C. *et al.* (2020). Gene/paclitaxel co-delivering nanocarriers prepared by framework-induced self-assembly for the inhibition of highly drug-resistant tumors. *Acta Biomater*, 103, pp. 247-258.
- Wang, J. *et al.* (2015). Paclitaxel tumor priming promotes delivery and transfection of intravenous lipid-siRNA in pancreatic tumors. *J Control Release*, 216, pp. 103-110.
- Yared, J. A. e Tkaczuk, K. H. (2012). Update on taxane development: new analogs and new formulations. *Drug Des Devel Ther*, 6, pp. 371-384.
- Zhao, M. *et al.* (2015). Abraxane, the Nanoparticle Formulation of Paclitaxel Can Induce Drug Resistance by Up-Regulation of P-gp. *PLoS One*, 10(7), pp. e0131429.
- Zhao, P. e Astruc, D. (2012). Docetaxel nanotechnology in anticancer therapy. *ChemMedChem*, 7(6), pp. 952-972.
- Zhao, Z. *et al.* (2022). Identification and Optimization of a Novel Taxanes Extraction Process from *Taxus cuspidata* Needles by High-Intensity Pulsed Electric Field. *Molecules*, 27(9), pp. 27-3010.
- Ahmad, G. *et al.* (2019). DHA-SBT-1214 Taxoid Nanoemulsion and Anti-PD-L1 Antibody Combination Therapy Enhances Antitumor Efficacy in a Syngeneic Pancreatic Adenocarcinoma Model. *Mol Cancer Ther*, 18(11), pp. 1961-1972.
- Ojima, I. *et al.* (2008). Design, synthesis, and biological evaluation of new-generation taxoids. *J Med Chem*, 51(11), pp. 3203-3221.

Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência

Zhou, Q. *et al.* (2012). Lx2-32c, a novel taxane derivative, exerts anti-resistance activity by initiating intrinsic apoptosis pathway in vitro and inhibits the growth of resistant tumor in vivo. *Biol Pharm Bull*, 35(12), pp. 2170-2179.