

BIOSSENSOR: UMA EVOLUÇÃO BIOTECNOLÓGICA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER

BIOSSENSOR, A BIOTECHNOLOGICAL EVOLUTION TO DIAGNOSE CANCER

JOÃO JÚLIO DORNAS DE OLIVEIRA **NAZARETH**¹, LETÍCIA PAIS DOS SANTOS **GENOVES**¹, LETÍCIA LUIZA LOBO **ARAGOSO**¹, LETÍCIA LAGARES E DABIEN **HADDAD**¹, MARIA EDUARDA ALBUQUERQUE **ROCHA**¹, LAMARA LAGUARDIA VALENTE **ROCHA**²

1. Acadêmico do curso de graduação do curso Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais; 2. Doutora em Biologia Celular e Estrutural e professora titular do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

* Rua Conde de Linhares 678 apto 101, Cidade Jardim, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP 30380-030. lamara.laguardia@gmail.com

Recebido em 29/09/2020. Aceito para publicação em 22/12/2020

RESUMO

O câncer é um processo complexo que envolve diversos fatores para seu crescimento e que tem uma taxa de sobrevivência ainda baixa, os biossensores são nanotecnologias que reconhecem os biomarcadores e propiciam um diagnóstico e prognóstico precoce dessa doença. O trabalho tem por objetivo fornecer informação sobre os biossensores, como ele representam uma biotecnologia revolucionária para a humanidade e sua efetividade para detectar o câncer em estágios precoces. Esse trabalho é uma revisão integrativa de 14 artigos do SciELO, PubMed, Google Acadêmico, NCBI e NIH, usando as palavras-chave "biossensores", "diagnóstico de câncer", "tumor" e "biomarcadores", sendo os artigos publicados entre 2006 e 2019 e baseado na pergunta: "Como o biossensor se mostra uma revolução no diagnóstico do câncer?". Os biossensores são um desenvolvimento importante que se mostram eficientes e mais efetivos que as técnicas comuns de triagem para detecção do câncer, além disso, os biossensores representam um avanço na medicina por serem uma maneira de detectar o câncer precocemente de forma menos invasiva e de aumentar taxa de sobrevida, mas ainda precisam de investimento e estudos para serem aperfeiçoados. Os biomarcadores são muito eficientes - sensíveis e específicos - menos invasivos e uma maneira mais rápida para diagnosticar o câncer do que os métodos usuais.

PALAVRAS-CHAVE: Biossensores, diagnóstico de câncer, tumor; biomarcadores.

ABSTRACT

Cancer is a complex process that involves a diversity of factors for its growth and it still has a low rate of survival, biosensors are nanotechnologies that recognize the biomarkers and provide diagnosis and prognosis of early stages of this disease. To provide information about the biosensors, how they

represent a revolutionary biotechnology for humanity and its effectiveness to detect cancer in early stages. Integrative review of 14 articles from SciELO, PubMed, Google Scholar, NCBI and NIH, using as keywords "biosensors", "cancer diagnosis", "tumor" and "biomarkers" and articles published between 2006 and 2019 and based on the question: "How do the biosensors show themselves as an evolution to diagnose cancer?". The biosensors are an important development, they are efficient and more effective than the common trial techniques to detect cancer, besides that, the biosensors represent a breakthrough in medicine because they are a way to detect cancer in early stages in a less invasive way and to increase survival rates, but they still need investments and more studies to be enhanced. The biosensors are very efficient - sensitive and specific - less invasive and a fastest way to diagnose cancer than the usual methods.

KEYWORDS: Biosensors, cancer diagnosis; tumor; biomarkers.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença multifatorial que inclui o crescimento desordenado de células tumorais em diversos estágios e representa a segunda maior causa de mortes globalmente, atualmente estão registrados mais de 200 tipos de câncer. De acordo com as estimativas da Organização Mundial da Saúde em 2018, 1 em cada 6 mortes foram causadas pelo câncer totalizando 9,6 milhões de mortes nesse mesmo ano. Os tipos de câncer mais comuns no homem são de pulmão, próstata e colorretal enquanto na mulher são de mama, colorretal, pulmão e tireoide¹.

Na Figura 1 é possível verificar a incidência do câncer mundialmente. Destaca-se que a incidência no Brasil é de 217,2 a cada 100 mil habitantes e nos Estados Unidos é de 352,2 a cada 100 mil habitantes.

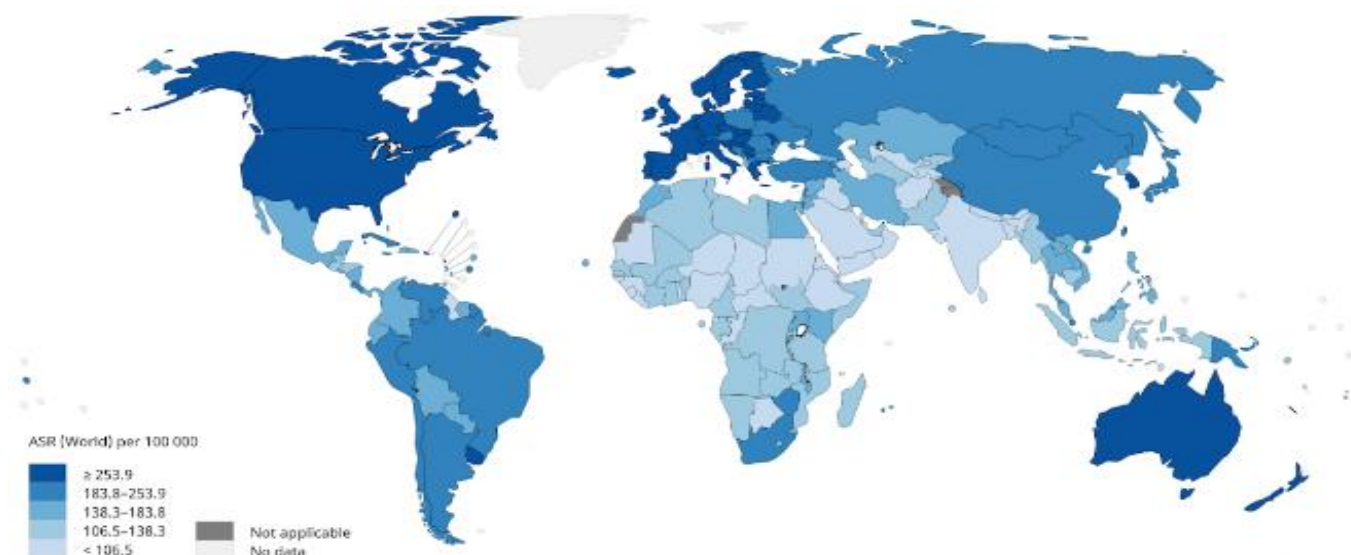


Figura 1. Incidência de câncer no mundo em 2018 – todos os tipos de câncer, ambos sexos e todas as idades. **Fonte:** World Health Organization, 2018².

O câncer pode ser causado por uma gama de fatores genéticos ou ambientais, entre eles pode-se citar a exposição à radiação carcinogênica e a exposição a patógenos como bactérias e vírus. A fisiopatologia do câncer é um processo complexo, o qual envolve o crescimento desordenado das células resultando na formação de uma massa tumoral que se torna independente de processos homeostáticos. Esse processo inclui a promoção da sinalização de proliferação, o escape de supressores de crescimento, a resistência dessas células à apoptose, o desencadeamento da angiogênese e a ativação do processo de invasão e de metástase. Algumas razões para esse processo são a instabilidade do genoma, processos inflamatórios e mudanças epigenéticas^{1,3}. Apesar da relevância mundial do câncer e dos avanços tecnológicos, a taxa de sobrevivência nos pacientes acometidos por essa enfermidade ainda é baixa e, um dos motivos que levam a isso, é o diagnóstico tardio da doença⁴. O método mais comum para diagnóstico do câncer, a biópsia, se baseia em uma tecnologia de mais de 100 anos que consiste na análise histológica e citológica de materiais retirados da massa tumoral⁵. Além disso, os exames de imagem comumente utilizados para triagem e diagnóstico - como ultrassom e ressonância magnética - se mostram ineficientes para identificação do câncer em estágios iniciais⁴.

As células malignas produzem substâncias biológicas e essas podem ser detectadas tanto nas próprias células tumorais como, também, no sangue, na urina ou em outros fluidos corporais, esses marcadores se encontram super expressos devido ao aparecimento e crescimento do câncer⁶. Essas substâncias ao serem dosadas podem ser utilizadas para a detecção do câncer e são chamadas de biomarcadores³.

Até o momento inúmeros biomarcadores já foram identificados para diferentes tipos de câncer, podendo eles serem intracelulares ou extracelulares. Os biomarcadores já foram considerados confiáveis para o diagnóstico e prognóstico da doença e estão listados em

vários bancos de dados de referência de câncer, como por exemplo o NCBI (National Center for Biotechnology Information). Entre os biomarcadores podemos citar DNA, RNA, hormônios, enzimas, glicoproteínas, glicolipídeos, moléculas do sistema imune, antígenos e oncogenes. Os avanços nas áreas genômica e da biologia celular vêm demonstrando a utilização de novos biomarcadores³⁻⁶.

O biossensor é definido como um equipamento bioanalítico que está associado ao reconhecimento molecular de biomarcadores e integrado com um transdutor físico-químico responsável por traduzir o sinal biológico em um sinal elétrico. Os biossensores podem ser ópticos, eletromecânicos, termométricos, piezoelétricos ou magnéticos^{1,3,4,5}. Os biossensores são classificados como equipamentos point-of-care, que são sistemas de fácil utilização para realização de testes junto ao paciente. Além disso, esses dispositivos são rápidos, robustos e apresentam uma capacidade de teste multi-analítica⁶.

Os biossensores vem sendo utilizados para detecção e monitorização do câncer pois ao detectarem os biomarcadores tumorais, esses dispositivos são capazes de identificar onde o tumor está presente, se e onde o tumor é benigno ou maligno e onde o tratamento está sendo eficiente em eliminar as células cancerígenas. A capacidade do biossensor de testar vários biomarcadores ao mesmo tempo melhora a capacidade de diagnóstico do câncer e, também, poupa tempo e recursos financeiros¹.

A nanotecnologia é um recurso que trouxe um enorme impacto positivo na aplicação dos biossensores. Cerca de 60% dos casos de cânceres são diagnosticados nos pacientes após a metástase do tumor¹. A utilização de nanomateriais em biossensores faz com que sua capacidade de análise seja melhorada oferecendo, assim, alta sensibilidade no diagnóstico de cânceres em estágios iniciais. O uso de uma nanopartícula suficientemente seletiva na marcação de uma célula cancerígena como agentes de imagem em biossensores aumenta consideravelmente a precisão na medição de tecidos cancerosos, aumentando assim as chances de cura da doença antes que essa atinja outros estágios mais

avançados⁷.

Alguns dos nanomateriais mais utilizados nos biossensores são metálicos, magnéticos, nanotubos de carbono e dendrímeros. Entre os benefícios do uso de nanomateriais podemos citar que esses permitem a produção de biossensores menores tornando-os mais acessíveis, mais baratos e com um poder de detecção de alto rendimento^{1,3,4,5, 6,7}.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia para a elaboração deste trabalho consiste em uma revisão integrativa sobre o tem biossensores e a sua evolução para o diagnóstico do câncer. Para a realização das pesquisas, foi feito o direcionamento a partir da pergunta norteadora: Como o biossensor se mostra uma revolução no diagnóstico do câncer? A partir da pergunta, as buscas foram feitas nas bases de dados SciELO, PubMed, Google Acadêmico, NCBI e NIH. Os descritores utilizados, tanto em português quanto inglês, para o levantamento dos artigos foram "*biosensors*", "*cancer diagnosis*", "*tumor*" and "*biomarkers*". Como critério de inclusão foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2006 e 2019. Os tipos de estudo dos artigos utilizados foram: estudos transversais e estudo observacional prospectivo e abordam o desenvolvimento dos biossensores e a sua aplicabilidade na clínica médica para a detecção de genes cancerígenos a fim de obter diagnóstico assertivo e menos invasivo.

Tabela 1. Dados referentes aos estudos transversais utilizados no estudo.

Autor/ Ano do artigo	Título do artigo	Objetivo do artigo	Resultados principais
BOHUNI CKY, Brian and MOUSA, Shaker A. (2010) ¹	Biosensors: the new wave in cancer diagnosis	Elencar os principais biossensores, assim como sua eficácia para detecção de biomarcadores de câncer emergente e determinar medicamentos para locais-alvo.	Biomarcadores são importantes indicadores do crescimento do câncer e indicadores de locus alvo, mas, também, oferecem uma abordagem prognóstica ao tratamento.
ALTINTA S, Zeynep e TOTHIL LL, Ibtisam (2014) ³	Molecular biosensors: promising new tools for early detection of cancer	Mostrar conquistas resultantes da melhoria de qualidade na produção de sensores e da seleção de ligantes de alta afinidade para biomarcadores alvo e analisar biomarcadores de doenças, tecnologia pós-genômica e uso de biossensores moleculares para detecção precoce de câncer.	Foram comprovadas o desenvolvimento de técnicas rápidas baseadas na tecnologia de biossensores para a detecção de várias condições relacionadas à saúde humana.

JAYANT HI vsa et al. (2017) ⁴	Recent advances in biosensor development for the detection of cancer biomarkers	Descrever diversos biossensores projetados para detectar o ácido nucleico e biomarcadores de câncer baseados em proteínas para diagnóstico de câncer e abordar o uso de sistemas de transdução eletroquímica, óptica e de massa na detecção de biomarcadores do câncer.	Aumento na taxa de sobrevivência do paciente devido à ampliação do diagnóstico e da terapia do câncer baseados em biomarcadores.
SOPER, Steven A. et al. (2006) ⁵	Point-of-care biosensor systems for cancer diagnostics/pr ognoitics	Procurar fornecer uma visão geral do pensamento atual sobre o perfil molecular para diagnóstico e prognóstico de cânceres, fornecer informações sobre o estado da arte atual no campo do biossensor e novas estratégias que devem ser consideradas para trazer esse importante significado.	Apesar de muitos dispositivos já terem sido utilizados na clínica para diagnóstico e/ou prognóstico, o uso dessas plataformas têm demorado a evoluir devido a complexidade desse tipo de doença e sua necessidade de monitoramento integral
TOTHIL L, Ibtisam E. (2010) ⁶	Biosensors for cancer markers diagnosis	Fornecer uma visão geral da tecnologia de biossensores disponível atualmente, áreas que estão sendo desenvolvidas e pesquisadas atualmente para o diagnóstico de marcadores de câncer - e uma consideração das perspectivas futuras da tecnologia.	A utilização de vários marcadores são avaliadas para o diagnóstico de câncer, podendo incluir proteínas, peptídeos e mutações genéticas, assim, elucidando os novos biomarcadores do câncer.
SOARES, Juliana et al. (2019) ⁸	Detection of the prostate cancer biomarker PCA3 with electrochemic al and impedance- based biosensors	Apresentar um biossensor desenvolvido por pesquisadores do IFSC/USP capaz de detectar com precisão o câncer de próstata.	O biossensor PCA3 se mostrou mais específico que o antígeno PSA, o que pode dispensar a triagem no exame de PSA e toque retal.
SHAWK Y, Sherif M. et al. (2019) ⁹	Gold nanoparticles - an optical biosensor for RNA quantification for cancer and neurologic disorders diagnosis	Desenvolver uma ferramenta para detecção e quantificação precisa de ácidos nucleicos, permitindo diagnóstico e monitoramento de doenças como câncer e distúrbios	O limite de detecção do ensaio GAG na quantificação de mRNA foi de até 10 cópias por reação. As linhas celulares do tipo selvagem e deficientes em

		neurológicos.	TDP2 confirmaram a especificidade e a reprodutibilidade do ensaio na distinção entre diferentes transcritos.
GENG, Zhaoxin et al. (2017) ¹⁰	A Route to Terahertz Metamaterial Biosensor Integrated with Microfluidics for Liver Cancer Biomarker Testing in Early Stage	Apresentar o desenvolvimento de uma variedade de novos biossensores ópticos para detecção sensível de biomarcadores importantes para detecção precoce do câncer de fígado.	Foi demonstrado o poder e a utilidade da espectroscopia THz assistida por metamateriais na detecção molecular biomarcadores de câncer.
ZHOU, Lin et al. (2019) ¹¹	Black phosphorus based fiber optic biosensor for ultrasensitive cancer diagnosis	Propor um sensor de fibra óptica de fósforo preto para diagnóstico sensível de biomarcadores de câncer de enolase específica de neurônio humano	A sensibilidade aprimorada do BP-TFG é 100 vezes maior que os biossensores baseados em óxido de grafeno ou AuNPs. A configuração de fibra óptica da BP abre uma nova plataforma

A Tabela 1 apresenta os principais dados obtidos por meio dos 9 artigos científicos selecionados de acordo com a metodologia proposta e utilizados para realizar essa revisão integrativa.

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

Principais biomarcadores

O antígeno prostático específico (PSA) foi um dos primeiros biomarcadores tumorais a serem identificados e colocados em uso clínico de rotina para rastreamento e diagnóstico de câncer de próstata. O PSA é responsável pela liquefação do líquido seminal e está presente no soro dos pacientes do sexo masculino⁵. O nível normal de PSA é de 4 ng/ml e, segundo estudos, cerca de 30% dos homens com nível de PSA entre 4,1 e 9,9 ng/ml tinham câncer de próstata¹. Além do câncer de próstata, os níveis elevados de PSA, também, podem indicar hiperplasia prostática benigna, prostatite (inflamação da próstata) ou tumores menores que provam ser fatais. Assim, os níveis de PSA nem sempre são indicativos de tumores malignos, fato que gerou considerável controvérsias sobre o valor da triagem rotineira de PSA para o câncer de próstata. Outro problema com o teste PSA é que os falsos positivos são comuns, uma vez que, muitos homens com níveis elevados de PSA não têm câncer de próstata. Ou seja, embora o PSA seja um marcador altamente sensível, sua especificidade é baixa⁵. Entretanto, apesar dessa controvérsia em torno da triagem do PSA, pode ser menos prejudicial para um paciente receber tratamento desnecessário por uma

condição benigna do que não ser tratado por um tumor maligno¹.

O antígeno de câncer (CA 125) elevado é mais comumente associado ao câncer de ovário, mas, também, está ligado ao câncer de útero, colo de útero, pâncreas, fígado, cólon, mama, pulmão e aparelho de ativo. Além disso, condições não patológicas, como menstruação e gravidez, podem resultar em níveis aumentados de CA 125. O CA 125 encontra-se elevado em cerca de 90% das mulheres com câncer de ovário avançado e em cerca de 40% dos pacientes com malignidade intra-abdominal. Entretanto deve se notar também que no estágio I de câncer de ovário, cerca de 50% dos pacientes apresentam níveis normais de CA 125. Ademais, o aumento de CA 125 pode ser utilizado para identificar a progressão de células benignas para células malignas. Nesse sentido, ele é um marcador valioso, não apenas para o diagnóstico do câncer, como para vários outros aspectos no tratamento e progressão do câncer¹.

O CA15-3 é um importante biomarcador analisado em pacientes com câncer de mama. Entre outros biomarcadores vinculados à doença, estão o antígeno carcinoembrionário (CEA), BRCA1, BRCA2, e CA. O CA15-3 é usado com mais frequência para monitorar tratamento do câncer de mama avançado, visto que ele está aumentado em cerca de 10% do câncer no estágio I, 20% no estágio II, 40% no estágio III e 75% no câncer de mama em estágio IV. Níveis mais altos de CA15-3, também, se relacionam com metástase e recorrência da doença. Outras condições em que os níveis de CA15-3 podem aumentar são endometriose, doença inflamatória pélvica, hepatite, gravidez e lactação.¹

Biossensores

O tradicional ensaio imunoenzimático (ELISA) ou reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção de biomarcadores sofre limitações tecnológicas como a lenta detecção e consumo de reagentes caros em todos os ensaios. Além disso, como são manuais, esses métodos não são eficientes no monitoramento contínuo do paciente durante tratamento. Ademais, todos os cânceres são multifatoriais e associados a múltiplos eventos da célula envolvendo mais de uma molécula e, portanto, a detecção simultânea de múltiplos biomarcadores é essencial para o correto diagnóstico e prognóstico da doença. E assim, entra a necessidade do desenvolvimento dos biossensores de câncer, que mostram um desempenho analítico superior e em tempo real de medição. Eles podem medir níveis muito baixos de biomarcadores em amostras fisiológicas, o que pode auxiliar no diagnóstico de câncer em uma fase inicial. Além disso, os biossensores mostram alto potencial para detecção simultânea de múltiplos biomarcadores⁴.

O biossensor é composto de três componentes: um elemento de reconhecimento, um transdutor de sinal e um processador de sinal que transmite e exibe os resultados. O componente de reconhecimento molecular detecta um sinal do ambiente na forma de um analito (ele incorpora o material biológico ou bioquímico, por

exemplo, tecido, microrganismos, organelas, receptores celulares, enzimas, anticorpos, ácidos nucleicos, etc.⁴), e o transdutor converte o sinal biológico em uma saída elétrica. O elemento de reconhecimento é um componente crítico do biossensor. Exemplos de elementos de reconhecimento são proteínas, receptores, antígenos, anticorpos, enzimas e ácidos nucleicos. Um elemento de reconhecimento molecular pode ser conectado a vários transdutores de sinais diferentes. O transdutor converte o sinal molecular em um sinal elétrico ou digital que pode ser quantificado, exibido e analisado. Os transdutores se enquadram em quatro categorias gerais: eletroquímico, óptico, baseado em massa e calorimétrico, cuja escolha de qual categoria depende do tipo de resposta biológica^{1,4}.

O transdutor eletroquímico é o biossensor mais utilizado atualmente, devido à sua portabilidade, economia, pequeno tamanho e facilidade de uso^{1,5}. Devido a isso, os biossensores eletroquímicos podem ser usados em casa ou no consultório médico como dispositivos de atendimento (POC), que permitem análise de amostras clínicas em casa¹. Eles são classificados em potenciométrico e amperométrico. Os biossensores potenciométricos usam eletrodos íon-seletivos para detectar uma resposta elétrica no elemento de reconhecimento molecular. Ainda não está em uso clínico, mas mostra grande promessa na área de detecção clínica de câncer¹. O transdutor amperométrico mede a corrente produzida quando um potencial é colocado entre dois eletrodos¹. O biossensor de glicose é o exemplo mais utilizado de transdutor eletroquímico, ele é baseado em um eletrodo descartável amperométrico e pode ser utilizado em casa^{1,5}.

Os biossensores ópticos captam a luz e medem alterações em comprimentos de ondas específicos dessa luz. Eles convertem alterações dos comprimentos de onda ou SPR em resposta ao reconhecimento do analito em uma leitura elétrica/digital. Esses biossensores podem ser classificados em luminescente, fluorescente, calorimétrico ou de interferometria. Um exemplo é o do biossensor óptico a base de fluorescência a laser, que pode ser utilizado no esôfago para diagnóstico e monitoramento do câncer de garganta. Depois de ser engolido pelo paciente, o dispositivo direciona um feixe de laser emitindo um comprimento de onda específico de luz sobre a superfície do estômago. A parede esofágica reflete a luz em comprimentos de onda específicos, para cada situação com base no fato de o tecido conter células cancerígenas ou células normais. Esse sensor foi testado em mais 200 paciente, tendo havido uma precisão em 98% para a detecção do câncer. Ao usar esse tipo de biossensor, as biópsias cirúrgicas e o tempo de dor e recuperação associadas a elas pode ser evitado¹. Entretanto, o transdutor óptico, devido ao alto preço, são mais adequados para testes em laboratório, em vez de POC⁵.

Os biossensores piezoelétricos e de ondas acústicas constituem a categoria dos biossensores baseados em massa. No que se refere a capacidade de detecção do câncer, os biossensores piezoelétricos são utilizados em

maior quantidade¹. Esses compreendem um revestimento de cristal de quartzo com um eletrodo de ouro e são usados como microbalanços (QCM) sensíveis a alterações na massa na superfície do sensor⁵. Além disso, eles são baseados em alterações de massas de cristais de quartzo quando energia potencial é efetuada a eles. Essa modificação de massa produz uma frequência que será transformada em um sinal¹.

Em contrapartida, os biossensores calorimétricos são os menos utilizados no diagnóstico de câncer. Esses mensuram reações exotérmicas. Nesse sentido, muitas reações enzimáticas produzem calor e mudanças no calor podem ser usadas para determinar a concentração do biomarcador, também conhecido como analito¹.

Sendo assim, os biossensores são instrumentos projetados para identificar e quantificar a existência de um analito biológico, ou seja, proteína, DNA, RNA, antígeno, anticorpos, enzimas, ou outro componente biológico, como glicose, em um sinal elétrico que pode ser detectado e analisado. Estes podem ser aplicados para verificar os biomarcadores de câncer emergentes e estabelecer a efetividade do medicamento em vários locais-alvo. Esses biossensores têm potencial de fornecer detecção rápida e precisa, imagens confiáveis de células cancerígenas.

Além disso, estes biossensores têm o potencial de acompanhamento da angiogênese e metástase do câncer, bem como a capacidade de determinar a eficácia dos agentes quimioterápicos anticâncer. Ou seja, eles não fornecem somente diagnóstico e monitoramento das doenças, mas também fornecem uma abordagem prognóstica do tratamento¹.

Medindo os níveis de certas proteínas expressas e/ou secretadas pelas células tumorais, os biossensores podem detectar se um tumor está presente, se é benigno ou canceroso e se o tratamento foi eficaz na redução ou eliminação de células cancerígenas. Dessa maneira, os biossensores podem ajudar, por exemplo, a eliminar parte da ambiguidade em torno dos métodos de triagem comuns usados hoje com o teste PSA, como dito anteriormente. Os biossensores que conseguirem detectar vários analitos, serão particularmente úteis no diagnóstico e monitoramento do câncer, uma vez que a maioria dos tipos de câncer envolve múltiplos biomarcadores. A capacidade de um biossensor de detectar vários marcadores ao mesmo tempo não apenas ajudará no diagnóstico e permite economizar tempo e recursos financeiros¹.

A maior vantagem dos biossensores é terem o grande potencial de ser uma técnica não invasiva e de detecção precoce e eficaz. Além disso, resultados de estudos³, indicaram potencial para detecção de câncer usando biomarcadores genéticos com extrema sensibilidade e seletividade³.

Desafios para implantação no mercado

Embora os biossensores de câncer tenham inúmeras vantagens, existem alguns desafios relacionados a eles. A maioria dos biossensores de câncer mostra estabilidade reduzida devido à falta de

biocompatibilidade das matrizes de imobilização utilizadas para fabricá-las. Além disso, frequentemente fracos sinais biológicos gerados pela interação molecular de biorecognição-biomarcador podem levar a sensibilidade reduzida de detecção. O maior desafio é o alto grau de complexidade da célula cancerígena, onde um biomarcador pode estar envolvido em vários processos celulares. Portanto, uma melhor compreensão das alterações moleculares subjacentes a progressão do câncer é um pré-requisito para sua implantação no mercado. Os principais gargalos na comercialização de biossensores de câncer são melhores sensibilidade, seletividade, análise em tempo real em relação custo-benefício⁴.

Um dos objetivos finais da tecnologia de biossensores é o diagnóstico de câncer com dispositivos de ponto atendimento (POC) que permitem análise de amostras clínicas em casa ou no consultório médico. É um campo no qual biossensores podem ter um grande impacto, permitindo que o paciente e a equipe médica obtenham resultados de maneira fácil e rápida, além de proporcionar maior acessibilidade a tecnologias para triagem em larga escala para auxiliar no diagnóstico. Além disso um diagnóstico mais rápido tem o potencial de reduzir significativamente os custos. No entanto para mover os biossensores em direção aos dispositivos POC, é necessária a detecção de múltiplos marcadores de vários biomarcadores e que mantenham a precisão e a confiabilidade do laboratório^{1,3}. Por isso, ainda é preciso muito investimento em estudos e pesquisas para alcançar esse objetivo.

A realização de biossensores multiplexos capazes de detectar várias CAs, fornecedor diagnóstico e monitoramento mais precisos, é um avanço importante da tecnologia de biossensores. Esse tipo de biossensor deve conter vários transdutores que são direcionados individualmente a proteínas ou antígenos específicos para detecção. Como a tecnologia é confiável, de baixo custo e facilmente reduzida com uso de materiais semicondutores, os biossensores eletroquímicos têm sido os principais atores na área de biossensores multiplexados¹.

Outro desafio para a inserção no mercado, é baixa concentração de biomarcadores no soro ou na urina, o que cobra dos biossensores para o diagnóstico do câncer uma elevada apreciação. Além disso, os custos fixos e operacionais devem ser os menores possíveis, a fim de que os biossensores sejam colocados na configuração POC. Outro fator a ser analisado, é a cautela com as tecnologias de triagem, pois elas não devem ser baratas, apresentar grande confiabilidades e não apresentar falhas⁵.

Novas técnicas e materiais para detecção precoce do câncer

Um estudo feito por ZHOU, Lin *et al* (2019)¹¹, propôs o primeiro biossensor de fibra óptica de fósforo preto (PA) para diagnóstico ultrasensível de biomarcadores de câncer de enolase específica para neurônios humanos (NSE). A NSE é um biomarcador de

câncer altamente específico e o mais confiável no diagnóstico, prognóstico e acompanhamento do câncer de pulmão de pequenas células. Ele também foi detectado em pacientes com certos tumores, como tumor neuroendócrino, câncer de pulmão, câncer medular da tireoide, carcinóide, tumores endócrinos do pâncreas, melasma, entre outros. A tecnologia oferece vantagens de alta sensibilidade e especificidade e multiplexação¹¹.

O estudo de BOHUNICKY, Brian e MOUSA, Shaker A (2010)¹, foi projetado sobre os metamateriais de Terahertz, os quais contam com aspectos únicos para aplicação de biossensores. Apresentam frequência de ressonância sintonizável com precisão com a frequência vibracional de algumas biomoléculas importantes, como o biomarcador de câncer. Os resultados demonstraram o poder e a utilidade da espectroscopia THz assistida por metamateriais na detecção molecular de biomarcadores de câncer de rastreamento para detecção biológica e química. Além disso, para um determinado biomarcador de câncer, a sensibilidade pode ser melhorada ainda mais, com a edição que algumas características dos materiais utilizados. Esse método pode ser poderoso e potencial para o reconhecimento especial de moléculas de câncer no estágio inicial¹.

Quais são os tipos de biossensor usados?

Os biossensores são novos métodos que utilizam de alguns marcadores no diagnóstico do câncer, sendo eles DNA, RNA, hormônios, enzimas, glicoproteínas, glicolipídeos, moléculas do sistema imune, antígenos e oncogenes^{3,6}. Esses biossensores foram avaliados nos estudos, sendo que no estudo de SHAWKY, Sherif M. *et al.* (2019)⁹ foi utilizado um biossensor óptico à base de nanopartículas de ouro a fim de quantificar ácidos nucleicos transcritos, sendo eles a topoisomerase 1 (TOP 1) e tirosil-. DNA fosfodiesterase 2 (TDP 2).

Essas enzimas são responsáveis pelo controle e alteração do estado do DNA durante a transcrição, desempenham papel no reparo do DNA regulando a transcrição dos genes, replicação, recombinação e reparação do DNA. Nesse sentido, as falhas nesse processo podem ocasionar doenças neurodegenerativas ou cânceres^{9,6}.

Em seu estudo Shawky utilizou das Gold nanoparticles (GAG) (2018)⁹, um biossensor óptico que foi usado para quantificação de transcrição de mRNA não amplificadas usando GAG. As transcrições TOP1 e TDP2 das células foram extraídas e quantificadas pelo número de cópias e validados com qPCR. Essa quantificação das transcrições foi feita pela espectrofotometria indicando que existe uma correlação entre o ensaio GAG e o qPCR para a quantificação de os transcritos de mRNA TOP1 e TDP 2 (101–104 cópias). Sendo assim, constata-se que esse biossensor pode ser usado como indicador de resposta ao tratamento quimioterápico, bem como uma forma de monitorizar o desenvolvimento da doença. O biossensor GAG pode ser usado em pequenos laboratórios em áreas rurais, onde equipamentos sofisticados e pessoal bem treinado não estão disponíveis⁹.

Em um outro estudo realizado por SOARES, Juliana *et al.* (2019)⁸ utilizou-se uma fita simples de DNA como sonda para complementar o gene PCA3 (Prostate Cancer Antigen 3 Gene) para hibridização de uma sequência curta de DNA simples de PCA3. Essa sonda foi auxiliada através da construção de uma matriz adequada com a camada por camada pela técnica (LbL) 26, que continha citosina (CHT) e nanotubos de carbono (CNT).

Neste estudo⁸, avaliou-se a adsorção do DNA ao biossensor no CNT pela espectroscopia de impedância eletroquímica que possibilita que o biossensor detecta a presença do PCA3, mostrando também o emparelhamento devido à hibridização na detecção de controles positivos. Ou seja, a partir da utilização de uma sonda PCA3 foi possível identificar o gene PCA3 complementar a sonda, permitindo detectar a predisposição de homens ao câncer de próstata⁸.

Outro estudo realizado por GENG, Zhaoxin *et al.* (2017)¹⁰, utilizou-se da espectroscopia THz assistida por metamateriais na detecção molecular de biomarcadores de células cancerígenas. Nesse método, a frequência de ressonância do biomarcador está de acordo com a frequência de vibração das biomoléculas importantes do câncer, sendo possível sua detecção precoce¹⁰.

Qual biossensor se mostra mais eficaz?

Segundo SHAWKY, Sherif M. *et al.* (2019)⁹, o método GAG pode ser usado com eficiência na captura e quantificação de RNA de qualquer origem com alta especificidade, sensibilidade e reprodutibilidade. Além disso, esse biossensor tem potencial na discriminação entre as células expressarem ou não expressarem o mRNA alvo desejado. Outro ponto positivo desse estudo é que o teste tem uma duração de 30 a 45 minutos, podendo ser utilizado de maneira simplificada, sem necessidade de equipamentos sofisticados e profissionais especializados⁹.

Outro estudo⁸ demonstrou uma um biossensor capaz de detectar PCA3 com alta sensibilidade e seletividade. Concluiu-se que esse biossensor é de fácil acesso, uma vez que utiliza uma amostra de urina ou sangue para detectar a presença do gene PCA3, sendo que o resultado sai em aproximadamente uma hora. Além disso, diante de sua alta especificidade pesquisadores apontam que este biomarcador poderá substituir o toque retal e até mesmo a biópsia, o que indica um maior número de diagnósticos de câncer de próstata visto que o exame do toque retal ainda é visto com preconceito pela sociedade⁸.

Sendo assim, ainda não há um biossensor que seja mais eficaz, cada um deles tem um mecanismo de ação no diagnóstico dos diversos tipos de cânceres e biomarcadores diferentes. Fica claro, portanto, a possibilidade de inúmeras intervenções no diagnóstico precoce utilizando biossensores diferenciados.

4. CONCLUSÃO

Com essa revisão, foi possível compreender a importância desses biossensores no diagnóstico precoce dos cânceres, uma vez que essas inovações na medicina

constituem uma maneira rápida, de baixo custo e de amplo acesso para a população.

Os biomarcadores, majoritariamente, mostraram-se muito sensíveis e altamente específicos em sua identificação pelos biossensores. Nesse sentido, verifica-se essa forma de diagnóstico menos invasiva e mais precisa, o que possibilita o desenvolvimento de medicamentos que atuem em locus-alvo do câncer.

Além disso, de acordo com os estudos analisados constata-se que quanto mais precoce for o diagnóstico do câncer, maior a chance de um prognóstico melhor. Sendo assim, evidencia-se a importância da continuidade desses estudos e desenvolvimento desses biomarcadores para que haja uma inserção desses no Sistema Único de Saúde, a fim de garantir acesso e possibilidade de tratamento precoce.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Bohunicky B, Mousa SA. Biosensors: the new wave in cancer diagnosis. *Nanotechnology, science and applications*. 2011; 4:1.
- [2] World Health Organization. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages. Lyon, França. 2018; [acesso em 22 de maio de 2020]. Disponível em: https://geo.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&age_s_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%25C0%255D
- [3] Altintas Z, Tothill IE. Molecular biosensors: promising new tools for early detection of cancer. *Nanobiosensors in Disease Diagnosis*. 2015; 4:1–10.
- [4] Jayanthi VSA, Das AB, Saxena U. Recent advances in biosensor development for the detection of cancer biomarkers. *Biosensors and Bioelectronics*. 2017; 91:15–23.
- [5] Soper SA, Brown K, Ellington A, Frazier B, Garcia-Manero G, Gau V, et al. Point-of-care biosensor systems for cancer diagnostics/prognostics. *Biosensors and Bioelectronics*. 2006; 21(10):1932–42.
- [6] Tothill IE. Biosensors for cancer markers diagnosis. In: *Seminars in cell & developmental biology*. Elsevier; 2009; 55–62.
- [7] Cancino J, Marangoni VS, Zucolotto V. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. *Química Nova*. 2014; 37:521–6.
- [8] Soares JC, Soares AC, Rodrigues VC, Melendez ME, Santos AC, Faria EF, et al. Detection of the Prostate Cancer Biomarker PCA3 with Electrochemical and Impedance-Based Biosensors. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2019; 11(50):46645–50.
- [9] Shawky SM, Awad AM, Abugable AA, El-Khamisy SF. Gold nanoparticles—an optical biosensor for RNA quantification for cancer and neurologic disorders diagnosis. *International journal of nanomedicine*. 2018; 13:8137.
- [10] Geng Z, Zhang X, Fan Z, Lv X, et al. A Route to Terahertz Metamaterial Biosensor Integrated with

Microfluidics for Liver Cancer Biomarker Testing in Early Stage. Scientific reports. 2017; 4:1

- [11] Zhou L, Liu C, Sun Z, Mao H, Zhang L, Yu X, et al. Black phosphorus based fiber optic biosensor for ultrasensitive cancer diagnosis. Biosensors and Bioelectronics. 2019; 137:140–7.