

CAPÍTULO 8

BIOTECNOLOGIA E BIOPROSPECÇÃO APLICADOS AO CÂNCER DE PELE: PREVENÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS PRODUTOS

Data de submissão: 06/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Helder Freitas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/3823508641785286>

Alércio da Silva Soutilha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/9379232422575372>

Natália Guedes Jorge

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/7462137489523746>

Wellington Henrique Botelho

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/6679495988027730>

Matheus Henrique Franco Alves

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<https://lattes.cnpq.br/3523629892272929>

Alex Santos Oliveira

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/9806942104800218>

Débora da Silva Baldivia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2035016419817481>

Daniel Ferreira Leite

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Campo Grande, – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/9519649378304981>

Paola dos Santos da Rocha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

Jaqueleine Ferreira Campos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

Edson Lucas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

Kely de Picoli Souza

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2471588807350361>

RESUMO: O câncer é uma doença complexa, englobando um grande conjunto de neoplasias malignas que podem se desenvolver a partir de qualquer célula do corpo. A pele, sendo o maior órgão do corpo humano, é suscetível a perturbações externas e alterações genéticas em suas células, que podem acarretar o desenvolvimento de câncer de pele. Este capítulo enfatiza a importância de explorar e compreender os fatores de risco associados a esta doença, que incluem desde fatores ambientais, genéticos, comportamentais e etário. Após discutir sobre estes fatores, abordaremos sobre o papel da biotecnologia no diagnóstico e tratamento do câncer de pele, conhecendo aspectos importantes de alvos moleculares, técnicas utilizadas para diagnóstico e discorrer sobre inovações que podem otimizar a eficácia terapêutica. Este capítulo também irá destacar a importância da biotecnologia e bioprospecção na busca por novos recursos naturais que possam ser utilizados para proteção mais eficiente e segura da pele, contribuindo para a discussão de alternativas mais eficientes e inovadoras. Além de conhecer sobre hábitos para prevenção, o capítulo irá fornecer uma visão integrada sobre o importante papel e as características gerais dos fotoprotetores e dos novos avanços que podem contribuir para a redução da incidência do câncer de pele e para a promoção de melhor qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: exposição solar, radiação ultravioleta, fatores de risco, biotecnologia e bioprospecção, fotoproteção, novos produtos

ABSTRACT: Cancer is a complex disease, encompassing a large set of malignant neoplasms that can develop from any cell in the body. The skin, being the largest organ in the human body, is susceptible to external disturbances and genetic alterations in its cells, which can lead to the development of skin cancer. This chapter emphasizes the importance of exploring and understanding the risk factors associated with this disease, which include environmental, genetic, behavioral and age factors. After discussing these factors, we will address the role of biotechnology in the diagnosis and treatment of skin cancer, understanding important aspects of molecular targets, techniques used for diagnosis and discussing innovations that can optimize therapeutic efficacy. This chapter will also highlight the importance of biotechnology and bioprospecting in the search for new natural resources that can be used for more efficient and safe skin protection, contributing to the discussion of more efficient and innovative alternatives. In addition to learning about prevention habits, the chapter will provide an integrated view of the important role and general characteristics of photoprotectors and new advances that can contribute to reducing the incidence of skin cancer and promoting a better quality of life.

KEYWORDS: sun exposure, ultraviolet radiation, risk factors, biotechnology and bioprospection, photoprotection, new products

1 | INTRODUÇÃO

Os recursos biológicos disponíveis na natureza podem ser derivados de plantas, animais e/ou micro-organismos, tais como bactérias e fungos. Estes recursos são frequentemente empregados em produtos alimentícios, cosméticos e medicamentos (Manan & Sumathi, 2022). A biotecnologia possui papel significativo na conversão de recursos da biodiversidade em produtos ou processos com potencial aplicação em diferentes setores, tais como agricultura, bioenergia, ambiente e saúde (Pushpangadan *et al.*, 2018).

A biotecnologia é um campo multidisciplinar da ciência que detêm um conjunto de ferramentas que possibilitam a compreensão da estrutura e função de células, tecidos e organismos, que permite o uso e a manipulação de seres vivos ou de seus componentes para o desenvolvimento de novos produtos e/ou processos. Aliada à biotecnologia, a bioprospecção pode ser uma estratégia valiosa para a identificação e desenvolvimento de soluções voltadas para promoção da saúde e qualidade de vida.

A bioprospecção se caracteriza como uma busca sistemática de recursos naturais na biodiversidade, para a descoberta de moléculas com valor comercial e que possam trazer benefícios a sociedade (Cox & King, 2013; Sawarkar *et al.*, 2019; Nicholas-Haizelden *et al.*, 2023). É uma área da ciência articulada a biotecnologia, tendo em vista a exploração, realização de estudos e a manipulação de recursos biológicos para geração de produtos comercialmente valiosos (Sawarkar *et al.*, 2019).

Na área da saúde, um dos grandes desafios da sociedade atualmente são as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT's), as quais incluem as Doenças Cardiovasculares, Pulmonares, Diabetes e Câncer, que em conjunto são responsáveis por cerca de 74% de todos os óbitos no mundo (Organização Mundial da Saúde, OMS, 2024a).

Há a necessidade urgente de controle das DCNT's por meio da detecção e tratamento mais efetivos, e como um importante aspecto para promover essa redução, destaca-se a prevenção contra os fatores de risco que levam ao desenvolvimento destas doenças, bem como a utilização da bioprospecção atrelada a biotecnologia para alcançar este objetivo.

O câncer é uma DCNT de origem multifatorial, promovida por alterações no material genético e/ou no padrão de expressão gênica de células em qualquer região do corpo. Dentre os diferentes tipos desta doença, o câncer de pele é um dos mais prevalentes no mundo e suas taxas de incidência e mortalidade representam desafios significativos para a saúde pública.

Neste contexto, este capítulo irá abordar sobre uma visão geral do câncer de pele e dos principais fatores de riscos associados ao seu desenvolvimento. Em seguida, serão apresentados os aspectos da biotecnologia no diagnóstico e tratamento, e por fim, o papel

da bioprospecção e biotecnologia na prevenção do câncer de pele.

2 | CÂNCER DE PELE

O câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que possuem principalmente as características de proliferação celular desenfreada e resistência à morte celular. A causa do câncer é multifatorial, e inclui desde fatores genéticos (herança genética e mutações), epigenéticos e/ou ambientais. Estes fatores levam a alterações no material genético e no padrão de expressão genética, desencadeando modificações em funções celulares importantes, que transformam uma célula normal em uma célula cancerígena.

Globalmente, o câncer está entre as principais causas de morte, com mais de 19 milhões de casos e 10 milhões de óbitos anualmente (Chhikara & Parang, 2023). A Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), 2024ab, estimou 29,9 milhões de novos casos e cerca de 15,3 milhões de óbitos para o ano de 2040.

Dentre os diferentes tipos de câncer, um dos mais prevalentes no mundo é o câncer de pele, caracterizado pela proliferação desenfreada de células que constituem este tecido. O câncer de pele é classificado em não-melanoma e melanoma. O câncer de pele não melanoma se origina a partir de células presentes em diferentes camadas da epiderme, e assim podendo resultar em diferentes tipos, como carcinoma basocelular (células presentes no estrato basal) e espinocelular (queratinócitos presentes no estrato espinhoso). Por outro lado, o câncer de pele do tipo melanoma se origina a partir de melanócitos, células que produzem o pigmento melanina, proteína que dá tonalidade a pele. Dentro dos melanomas, o tipo mais comum é o melanoma cutâneo.

No ano de 2022, dados da GLOBOCAN., 2022ab, mostram que o tipo mais comum de câncer de pele é o não-melanoma, responsável por 78,8% dos casos. Apesar do melanoma ser menos comum (21,1% dos casos), é muito mais agressivo e apresenta maiores taxas de morte. De todos os casos de câncer de pele não-melanoma, a taxa de morte foi de 5,6%, enquanto o melanoma apresentou taxa de morte de 17,6%, cerca de três vezes maior.

Para o ano de 2040, são estimados cerca de 2,6 milhões de casos e aproximadamente 212 mil mortes por câncer de pele (GLOBOCAN, 2024bc). De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, são estimados 704 mil novos casos de câncer para o triênio 2023-2025, e dentre estes, estima-se que 229 mil casos serão de câncer de pele, sendo mais de 220 mil casos do tipo não-melanoma e quase 9 mil do tipo melanoma (Santos, 2023).

Em relação ao tratamento destes tipos de câncer de pele, as opções convencionais incluem a remoção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. Quando ocorre a detecção precoce, a remoção cirúrgica pode ser efetiva, especialmente em casos de câncer de pele não melanoma. Vale destacar que a remoção cirúrgica pode ser limitada em casos de tumores de difícil acesso, além da possibilidade de resultar em cicatrizes e deformações

nos pacientes. Além disto, a radioterapia e a maioria dos agentes quimioterápicos são tratamentos que apresentam baixa seletividade, fator que promove efeitos colaterais significativos. Adicionalmente, terapias modernas e com menos efeitos adversos como a imunoterapia e terapia alvo são opções menos acessíveis na saúde pública, devido ao elevado custo.

3 | FATORES DE RISCO DO CÂNCER DE PELE

Dadas as limitações dos atuais tratamentos do câncer de pele, conhecer os fatores de risco promotores da doença e como realizar sua prevenção é um aspecto fundamental para garantir longevidade e qualidade de vida. O câncer de pele é uma doença complexa e existem diferentes fatores de risco responsáveis pelo seu desenvolvimento. Dentre estes, destacamos fatores ambientais, genéticos, comportamentais e etário (Loomans-Kropp & Umar, 2019; Christensen, 2024; Johns Hopkins Medicine, 2024).

3.1 Fatores de risco ambientais

Os fatores de risco ambientais estão relacionados ao ambiente em que o indivíduo se encontra e incluem (I) radiação ultravioleta, (II) alta altitude, (III) exposição a compostos químicos e (IV) poluentes atmosféricos (Johns Hopkins Medicine, 2024).

3.1.1 Radiação ultravioleta

É o principal fator de risco associado ao desenvolvimento de câncer de pele, sendo responsável por cerca de 95% dos casos (Cancer Council, 2021). A luz UV ou radiação ultravioleta é emitida pelo sol ou pode ser proveniente de fontes artificiais, tais como câmaras de bronzeamento e lâmpadas UV. Existem três tipos de radiação UV emitidas pelo sol: UVA, UVB e UVC, cujos comprimentos de onda são 320-400nm, 280-320nm e 100-280nm, respectivamente.

A radiação UVA consegue atravessar a epiderme e adentrar na derme, enquanto a radiação UVB alcança até o estrato basal da epiderme. Por outro lado, a radiação UVC, que é de alta energia, é filtrada pela camada de ozônio (Chavda *et al.*, 2023) (figura 1).

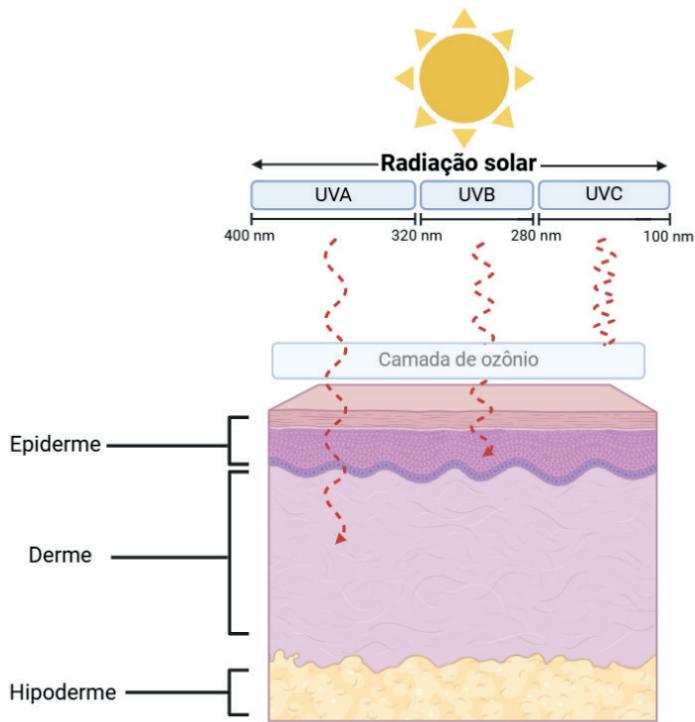


Figura 1. Tipos de radiação UV e sua capacidade de penetração na pele.

Fonte: o autor.

Embora a exposição a luz solar tenha importante papel na síntese de vitamina D e na regulação do ciclo circadiano, a exposição desprotegida e prolongada a radiação UV presente na luz solar pode comprometer a saúde da pele, acarretando desde queimaduras, reações alérgicas, fotoenvelhecimento e desenvolvimento de câncer de pele, como previamente mencionado. O índice UV (figura 2), é uma medida criada para mensurar a intensidade de radiação UV no mundo. Pode variar de acordo com fatores como horário do dia, altitude, latitude e estação do ano. Quanto maior sua intensidade, maiores são os riscos de efeitos deletérios (Organização Mundial da Saúde, 2016; 2022a).

Índice de radiação ultravioleta (UV)



Figura 2. Índice de radiação ultravioleta e seus níveis de intensidade.

Fonte: o autor.

Os danos causados pela radiação UV podem ser agudos e de natureza quase imediata ou prolongados, levando anos para que apareçam (Christensen, 2024). A radiação UV induz danos ao DNA que levam ao desenvolvimento de mutações somáticas, além de promover processos inflamatórios, estresse oxidativo e comprometer a atividade de células imunológicas (Cives *et al.*, 2020). Em conjunto, estes eventos podem acarretar o câncer de pele (figura 3) (Neale *et al.*, 2023)

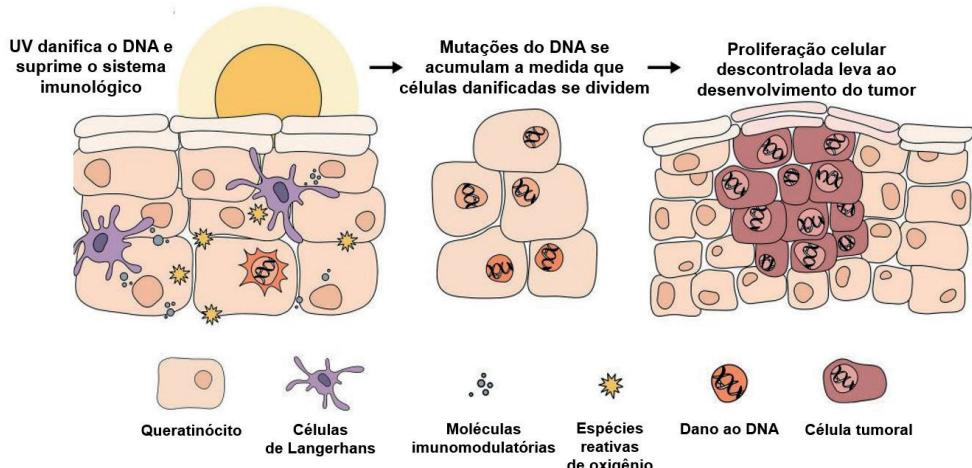


Figura 3. Efeitos deletérios da radiação UV que contribuem para o desenvolvimento do câncer de pele.

Fonte: Neale, 2023. (Adaptado).

A radiação UV pode danificar o DNA de maneira direta e indireta (figura 4) (Pfeifer, 2020). A radiação UVA induz danos mais profundos na pele e possui efeito mutagênico indireto, desencadeando reações que levam a geração de espécies reativas de oxigênio, capazes de oxidar o DNA e outras moléculas como lipídeos, RNA e proteínas e comprometer suas funções (Christensen, 2024). A radiação UVB é capaz de induzir lesões no DNA e promover a formação de fotoproductos como dímeros de ciclobutano-pirimidina e pirimidina-pirimidona, capazes de induzir quebras no DNA, impedindo processos de transcrição e replicação (Emanuelli, 2022) e/ou promover mutações em genes específicos (Parrado *et al.*, 2019).

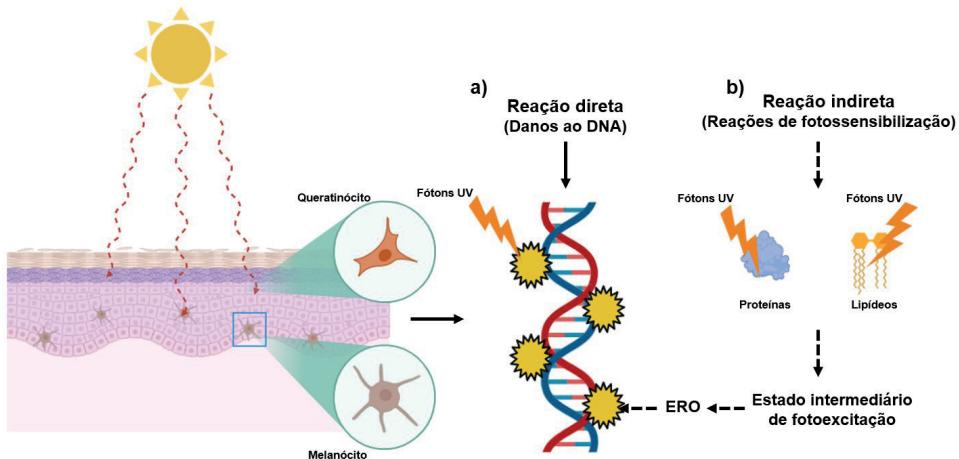


Figura 4. Mecanismos de ação da radiação UV sobre as células que constituem a pele. a) Reações diretas sobre o DNA. b) reações de fotossensibilização com outras biomoléculas (proteínas e lipídeos) levam a formação de espécies reativas de oxigênio que promovem danos ao DNA.

Fonte: o autor.

3.1.2 Alta altitude

Como a atmosfera é mais fina em altitudes mais elevadas, a radiação UV se torna mais intensa. Estar em uma altitude mais elevada significa que há menos atmosfera para filtrar a radiação UV, deixando a pele mais vulnerável a danos por radiação. Deste modo, quanto maior a elevação acima do nível do mar, menos blindagem atmosférica e maiores riscos de exposição a raios UV (Breen & Richmond, 2022; Johns Hopkins Medicine, 2024).

3.1.3 Exposição a compostos químicos

Um problema de saúde pública é a toxicidade promovida por metais que estão presentes no ar, água e solo, além do seu uso generalizado em ferramentas, máquina e aparelhos eletrônicos. Compostos químicos como arsênio, bário, cadmio, césio e mercúrio são carcinogênicos e tem sido associados ao desenvolvimento de melanoma (Rahman *et al.*, 2023).

A exposição ao arsênio pode ser decorrente de fontes naturais ou antropogênicas, através do contato com pesticidas, na mineração, fabricação de vidros e de produtos farmacêuticos (Flora, 2023). Além de desencadear danos oxidativos por meio de espécies reativas de oxigênio (ERO), o arsênio atua como um agente co-mutagênico da radiação UV, amplificando mutações (Speer *et al.*, 2023).

Trabalhadores expostos à parafina, a certos tipos de produtos petrolíferos e ao alcatrão de carvão podem ter um risco aumentado de desenvolver câncer de pele (American Cancer Society, 2023). O alcatrão de carvão pode reduzir a expressão de enzimas detoxificantes presentes na pele, como a CYP2E1, responsável pela defesa contra ERO (Chen *et al.*, 2024).

3.1.4 Poluentes atmosféricos

Fontes comuns de poluição atmosférica incluem dispositivos de combustão doméstica, instalações industriais, veículos motorizados e incêndios florestais. Segundo a OMS., (2022b), existem cinco tipos de poluentes atmosféricos: **I) matéria particulada**, **II) ozônio (O_3)**, **III) monóxido de carbono (CO_2)**, **IV) dióxido de nitrogênio (NO_2)** e **V) dióxido de enxofre (SO_2)**.

(I) matéria particulada: é um indicador substituto para poluição do ar e seus principais componentes incluem sulfatos, nitratos, amônia, cloreto de sódio, carbono negro, poeira mineral e água.

II) ozônio (O_3): ozônio ao nível do solo é um dos principais constituintes do “smog” fotoquímico. O termo *smog* pode ser traduzido como nevoeiro de poluição ou nevoeiro contaminado por fumaças. É um tipo de poluição intensa do ar, formado pela mistura complexa entre poluentes e gases resultantes da atividade humana (Airly, 2024).

III) monóxido de carbono (CO_2): é um gás tóxico incolor e inodoro produzido pela combustão incompleta de combustíveis carbonáceos.

IV) dióxido de nitrogênio (NO_2): gás resultante da queima de combustíveis no transporte e setores industriais.

V) dióxido de enxofre (SO_2): gás incolor com forte odor, produzido durante a queima de carvão e petróleo, e da fundição de minérios.

Poluentes atmosféricos podem influenciar o envelhecimento da pele e no processo de carcinogênese, contribuir sinergicamente com a radiação UV e acredita-se que três mecanismos possam estar envolvidos nos efeitos de poluentes do ar sobre a saúde da pele, sendo estes: 1) geração de radicais livres, 2) indução de cascadas inflamatórias e 3) comprometimento da barreira cutânea (Parrado *et al.*, 2019).

3.2 Fatores de risco genéticos

Os fatores de risco genéticos estão relacionados ao material genético do indivíduo e podem incluir (I) herança genética, (II) características raciais, (III) mutações no DNA e (IV) eventos epigenéticos.

3.2.1 Herança genética

Refere-se à predisposição genética que indivíduos herdam dos progenitores (DNA paterno/materno). Por exemplo, mutações germinativas em genes de supressão tumoral como o BRCA1 predispõem indivíduos e/ou famílias a desenvolverem vários tipos de câncer de pele, como o tipo melanoma (Wunderlich *et al.*, 2024).

3.2.2 Características raciais

Pessoas de pele branca possuem menor quantidade de melanina e, portanto, apresentam maior vulnerabilidade aos danos promovidos pela exposição excessiva e desprotegida aos raios solares. Consequentemente este grupo racial apresenta maior taxa de câncer de pele.

Por outro lado, a maior quantidade de melanina em pessoas que apresentam tonalidades de pele mais escuras, confere pelo menos o dobro de proteção frente a radiação ultravioleta, e por isso, as taxas de câncer de pele neste grupo racial são menores (MedicalNewsToday, 2023).

No geral, o risco ao longo da vida de ter melanoma é de cerca de 3% em caucasianos (1 em cada 33 pessoas) e de 0,1% para negros (1 em cada 1.000 pessoas) (American Cancer Society, 2024).

3.2.3 Mutações no DNA

São alterações no material genético de um organismo que ocorrem ao longo da vida. Mutações na estrutura do DNA podem ter efeitos mínimos ou nenhuma consequência visível, ou podem alterar a expressão de genes e proteínas, alterando o padrão de diferentes vias de sinalização relacionadas a proliferação celular, morte, diferenciação, dentre outras. Neste sentido, diferentes doenças podem ser desencadeadas, principalmente o câncer.

No câncer de pele, as mutações são majoritariamente resultantes da exposição excessiva a raios UV. Também podem ser resultantes da exposição a poluentes e outros compostos químicos e a má alimentação.

3.2.4 Eventos epigenéticos

O epigenoma é definido como um conjunto de compostos químicos e proteínas que podem se ligar ao DNA e promover alterações no padrão de expressão gênica, controlando

proteínas específicas que podem ligar ou desligar genes (National Human Genome Research Institute, 2024). Os principais mecanismos epigenéticos envolvem a metilação do DNA, metilação ou acetilação de histonas, remodelação da cromatina e regulação de microRNAs (Yu *et al.*, 2024).

3.3 Fatores de risco comportamentais

Os fatores de risco comportamentais estão relacionados ao estilo de vida ou comportamentos individuais que são capazes de aumentar a probabilidade de uma pessoa desenvolver certos tipos de doenças, principalmente o câncer, como o de pele. Dentre estes, podemos incluir (I) bebidas alcóolicas, (II) sono inadequado, (III) exposição ocupacional e (IV) uso de câmaras de bronzeamento.

3.3.1 Bebidas alcóolicas

O álcool é uma substância tóxica e psicoativa que induz dependência, e foi classificado pela IARC (International Agency for Research on Cancer) como cancerígeno, sendo associado a pelo menos sete tipos de câncer, que incluem câncer de cavidade oral, orofaringe, laringe, esôfago, mama em mulheres, fígado e colorretal (OMS, 2021; 2023).

Bebidas alcóolicas podem atuar como um fator de risco adicional para o desenvolvimento do câncer de pele. Ao longo do tempo, o consumo de bebidas alcóolicas e destiladas tem sido associado a um risco aumentado de melanoma, carcinoma de células basais e de células escamosas (Mahamat-Saleh *et al.*, 2023).

A ingestão de álcool pode tornar a pele mais sensível à luz solar e mais vulnerável ao câncer de pele (Mahamat-Saleh *et al.*, 2023). O álcool possui efeitos de imunossupressão, pois além de impedir a ação e danificar células imunológicas, desencadeia inflamações no intestino e destrói bactérias intestinais saudáveis que contribuem para a saúde do sistema imunológico (News Medical Life Sciences, 2024).

Além disto, o acetaldeído, principal intermediário do metabolismo do álcool, quando exposto a radiação ultravioleta, atua como fotossensibilizador, gerando espécies reativas de oxigênio (Liu & Chen, 2023).

3.3.2 Sono inadequado

O sono pode impactar na agressividade do câncer de pele. A apnéia do sono é uma condição caracterizada como interrupções na respiração durante o sono e está associada a agressividade do melanoma (Martinez-Garcia *et al.*, 2018).

Níveis intermitentes de hipoxia e a fragmentação do sono são as duas principais consequências da apneia do sono e contribuem para redução da imunovigilância, geração de espécies reativas e citocinas pro-inflamatórias e instabilidade do DNA, ativando assim

mecanismos associados a processos oncogênicos (Martinez-Garcia et al, 2019).

3.3.3 Exposição ocupacional

A exposição ocupacional a radiação UV e a certos tipos de compostos químicos pode aumentar a probabilidade de desenvolver câncer de pele. Trabalhadores como jardineiros, agricultores, da construção civil, operadores de equipamentos de soldagem e de estúdios de bronzeamento artificial estão sob exposição prolongada a radiação UV.

Trabalhadores da indústria que tenham contato com substâncias químicas presentes em produtos de limpeza, solventes, tintas, pesticidas, herbicidas e derivados do alcatrão de carvão também estão mais suscetíveis a desenvolver câncer de pele.

3.3.4 Uso de câmaras de bronzeamento

As câmaras de bronzeamento são uma fonte artificial de radiação UV e podem acarretar efeitos prejudiciais na pele humana da mesma forma que a radiação UV solar (Christensen, 2024). A International Agency for Research on Cancer da Organização Mundial da Saúde classificou os aparelhos de emissão de radiação UV de bronzeamento como carcinogênicos para humanos em julho de 2009. No Brasil, em novembro de 2009 a ANVISA proibiu o uso de câmaras de bronzeamento artificial para fins estéticos devido à risco acentuado do desenvolvimento de câncer de pele, medida que segue em vigência até os dias de hoje.

3.4 Fator de risco etário

A idade avançada é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de todos os tipos de câncer de pele (Fontanillas et al., 2021). O câncer é mais comum conforme o aumento da idade. De acordo com o Ministério da Saúde., (2024), o câncer de pele é mais comum em pessoas com idade acima de 40 anos, conforme mostra a figura 5.

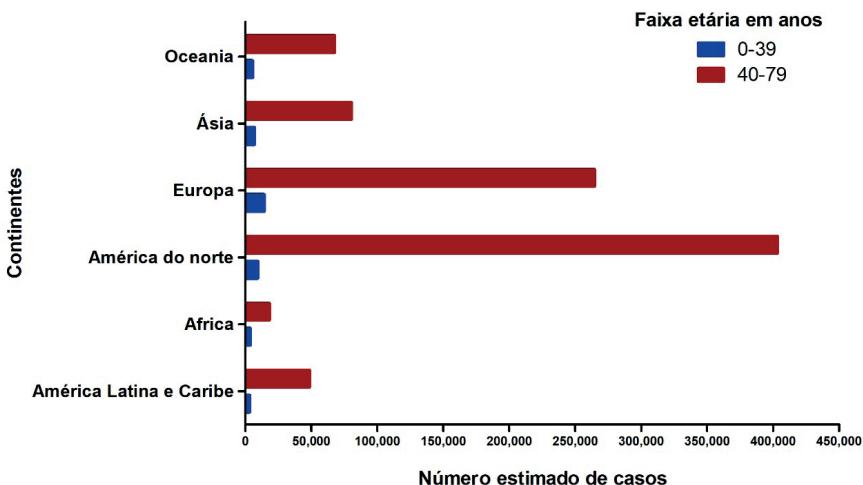


Figura 5. Número de casos de câncer de pele nos continentes, de acordo com a faixa etária de 0 a 39 anos e 40 a 79 anos.

Fonte: o autor. (Dados extraídos da GLOBOCAN, 2022).

Com o passar dos anos, e a medida em que o corpo envelhece, maior é a exposição aos diferentes fatores de risco já descritos e consequentemente maior a possibilidade de alterações genéticas se acumularem nas células, aumentando a probabilidade do desenvolvimento de câncer de pele (Cancer Research UK, 2024).

4 | BIOTECNOLOGIA NO DIAGNÓSTICO E NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PELE

4.1 Biotecnologia no diagnóstico de câncer de pele

Em relação ao câncer de pele, o diagnóstico precoce é fundamental. Apesar do câncer de pele não melanoma ser menos agressivo e com menor potencial metastático, ainda existe um potencial significativo de morbidade e deformações, dependendo do local do tumor. Por essa razão, o autoexame da pele, consultas regulares com o dermatologista e biópsias são importantes para prevenir deformações, promover qualidade de vida e impedir morbidades desnecessárias.

Devido a seu crescimento lento e associação a outras alterações da pele, é necessário o reconhecimento de algumas características do câncer de pele não melanoma. No caso do carcinoma basocelular, as características incluem nódulos perolados e/ou avermelhados, feridas que não cicatrizam e o local da lesão pode conter vasos sanguíneos aparentes (telangiectasia). Já o carcinoma espinocelular pode se apresentar na forma de lesões crostosas ou escamosas de coloração vermelha ou rosácea e de textura áspera e irregular.

No caso de melanomas, existe uma regra adotada internacionalmente denominada como ABCDE do melanoma, onde (A: assimetria, B: Bordas, C: cor, D: diâmetro, e E: evolução) (figura 6), e que aponta sinais sugestivos, podendo auxiliar a identificar suspeitas.

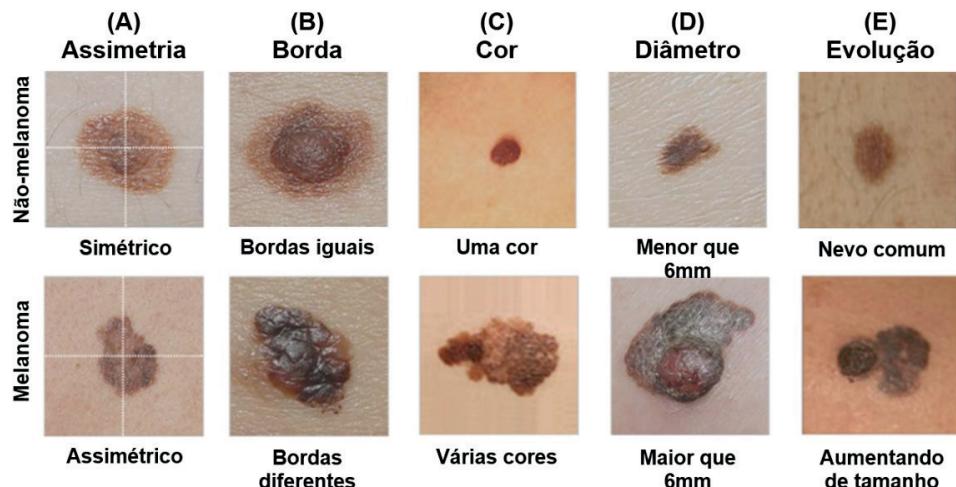


Figura 6. Os critérios ABCDE do melanoma.

Fonte: Gajera *et al.*, 2022, (adaptado).

Para ambos os tipos de câncer de pele o diagnóstico pode ser realizado por um dermatologista através da dermatoscopia, procedimento realizado através de uma lente de aumento similar a utilizada para observar o ouvido.

A biotecnologia tem demonstrado papel importante e inovador na identificação do câncer de pele por meio de diagnósticos moleculares e imuno-histoquímicos. Durante o estágio de diagnóstico, biomarcadores moleculares de câncer de pele podem ajudar a identificar lesões pré-cancerosas e classificar corretamente lesões atípicas. Cerca de 40 a 60 % dos melanomas apresentam mutações no gene BRAF, apresentando variações como V600E, V600K e V600R, que indicam que o aminoácido valina na posição 600 do gene foi substituído. Devido a essa variação genética, diferentes tecnologias e ensaios podem ser utilizados para a detecção destes alvos moleculares, como real-time PCR, sequenciamento de Sanger e PCR Multiplex (Nataren *et al.*, 2023).

A imuno-histoquímica é utilizada no diagnóstico de melanoma por meio da investigação da perda da expressão da proteína p16 (regulador negativo do ciclo celular). De acordo com o anticorpo utilizado nesta técnica biotecnológica, outros marcadores que complementam o diagnóstico podem ser investigados, como indicadores de atividade mitótica (proteína ki-67) e de supressão tumoral (p53) (Deacon *et al.*, 2021). Em conjunto com a técnica de microscopia confocal, a imuno-histoquímica pode auxiliar no delineamento de margens tumorais para a ressecção completa de tumores, por meio da detecção de Melan-A, proteína expressa por melanócitos (Nataren *et al.*, 2023).

A técnica FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) pode ser uma ferramenta no diagnóstico do câncer de pele, incluindo o não melanoma e melanoma, permitindo a detecção de aberrações cromossômicas e genéticas em células tumorais. Com a técnica FISH, sondas específicas são utilizadas para investigar alvos específicos, incluindo cromossomos, centrômeros e até mesmo o encurtamento de telômeros (Nikolouzakis *et al.*, 2020; Deacon *et al.*, 2021).

Além destes avanços, encontra-se em fase de pesquisa e desenvolvimento os biosensores, uma classe de ferramentas promissoras para detectar e quantificar marcadores específicos do câncer de pele. Os biosensores são uma combinação de três componentes fundamentais: (I) bioreceptores; (enzimas, peptídeos, anticorpos, macrófagos, aptameros de ácidos nucleicos), responsáveis por detectar um estímulo ou componente biológico específico do câncer de pele, (II) transdutores de sinal (massa, eletroquímicos, magnéticos, ópticos); transformam o estímulo detectado em um sinal de saída e (III) sistema de processamento do sinal; quantifica o sinal de saída (Chatzilakou *et al.*, 2024).

A biotecnologia possui diferentes ferramentas que oferecem um futuro promissor para a otimização do diagnóstico do câncer de pele e consequentemente contribuir para melhoria da qualidade de vida e aumento das chances de cura. Além de diferentes técnicas, novas moléculas de origem natural podem ser exploradas e utilizadas como marcadores e novos anticorpos podem ser descobertos e introduzidos em técnicas moleculares e de imuno-histoquímica para diagnósticos complementares.

4.2 Biotecnologia no tratamento de câncer de pele

Na busca de novas abordagens para aumentar a eficácia terapêutica, reduzir os efeitos colaterais dos tratamentos convencionais e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, surge a biotecnologia, que oferece abordagens inovadoras para o desenvolvimento de novas soluções no combate ao câncer de pele. Estratégias que visam otimizar os resultados clínicos, proporcionando um tratamento mais tolerável aos pacientes foram recentemente aprovadas, enquanto outras ainda estão em fase de desenvolvimento. Entre estas novas abordagens, iremos explorar a terapia oncolítica viral, terapia TIL, vacinas terapêuticas e terapia CAR-T.

4.2.1 Terapia oncolítica viral

A terapia oncolítica viral utiliza vírus modificados através de técnicas de engenharia genética. Este tipo de terapia é uma nova opção de tratamento para pacientes com melanomas metastáticos, cujas propriedades oncolíticas e imunogênicas oferecem um complemento promissor às terapias sistêmicas existentes.

Essa abordagem também pode ser utilizada de modo único para pacientes que

não são capazes de tolerar terapias convencionais em casos de doenças avançadas (Kohnehshari *et al.*, 2023). O talimogene laherparepvec (T-VEC) é a primeira terapia oncolítica viral aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), no ano de 2015. O T-VEC é baseado no vírus *herpes simplex* oncolítico tipo 1 modificado, que codifica o *fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos* (GM-CSF) e pode ser administrado por injeção intratumoral para o tratamento de melanoma metastático irresecável (DrugBank, 2024).

Utilizando especificamente a própria maquinaria das células de melanoma, os vírus se multiplicam e promovem a lise das células tumorais, desencadeando respostas imunológicas locais e sistêmicas.

4.2.2 Terapia TIL

A terapia TIL, do inglês *tumor-infiltrating lymphocytes* é uma abordagem inovadora aprovada pela FDA em 2024 para o tratamento do câncer de pele, sendo a primeira terapia celular aprovada para tumores sólidos.

Para a realização desta terapia, os linfócitos T são extraídos do próprio tumor do paciente, são cultivados e expandidos em laboratório e posteriormente reinfundidos no paciente, onde passam a atacar o tumor. O tratamento é capaz de ativar e potencializar a resposta imune do paciente, uma vez que os linfócitos já reconhecem os抗ígenos específicos das células tumorais de melanoma (National Cancer Institute, 2024).

4.2.3 Vacinas terapêuticas

As vacinas terapêuticas contra o câncer são semelhantes as vacinas preventivas e visam estimular o sistema imunológico de um indivíduo em relação a determinados抗ígenos para promover uma resposta específica contra células tumorais. Geralmente, estas vacinas utilizam抗ígenos tumorais que ativam células apresentadoras de抗ígenos, desencadeando uma resposta imunológica capaz de promover a regressão do tumor, bem como a formação de uma memória antitumoral crucial que pode permitir que o sistema imunológico reconheça e combata células tumorais remanescentes e/ou recorrentes (Wu *et al.*, 2023).

Uma vez que os抗ígenos tumorais são processados por células apresentadoras de抗ígenos, o complexo de histocompatibilidade das células dendríticas apresenta os抗ígenos em sua superfície e ativam células T específicas que migram em direção ao tumor. No ambiente microtumoral, as células T controlam o crescimento do tumor por meio da destruição direta das células tumorais e de processos mediados por citocinas (Fan *et al.*, 2023).

Por enquanto a aprovação desta modalidade de vacina existe somente para o tratamento de câncer de próstata. Uma perspectiva futura para o tratamento de câncer

de pele envolve a pesquisa de vacinas de neoantígenos baseadas em mRNA, que tem demonstrado resultados positivos em inibir a recorrência de melanoma, destacando-se assim o potencial desta terapia contra este tipo de câncer (Fan *et al.*, 2023).

4.2.4 Terapia CAR-T

A terapia CAR-T é uma abordagem inovadora da imunoterapia e que combina elementos da terapia celular para o tratamento do câncer. Nesta modalidade, as próprias células do sistema imunológico do paciente são utilizadas para combater a doença.

Inicialmente, as células T de defesa do paciente são coletadas e, em seguida, modificadas em laboratório para expressar o receptor de antígeno químérico (CAR). Após o processo de modificação, essas células são cultivadas em laboratório e posteriormente reintroduzidas no paciente. Uma vez no organismo, as células CAR-T são capazes de reconhecer e atacar as células cancerígenas de forma direcionada e específica (Prendergast *et al.*, 2023).

A terapia CAR-T representa uma importante abordagem terapêutica em potencial para o tratamento do melanoma metastático, existindo a possibilidade de identificação de alvos que participam na cascata metastática. Apesar de existir entraves como barreiras físicas, imunossupressão local e heterogeneidade tumoral, estudos pré-clínicos e clínicos estão sendo realizados, explorando diferentes抗ígenos alvo em pacientes com melanoma (Soltantoyeh *et al.*, 2021).

5 | PREVENÇÃO DO CÂNCER DE PELE

Prevenção é a adoção de medidas ou ações destinadas para evitar que algo indesejável ocorra no futuro, como por exemplo, evitar um acidente ou a contração de uma doença. De acordo com o INCA, cerca de 30% dos casos de câncer podem ser prevenidos. Seguindo este raciocínio, a prevenção é algo de extrema importância. Os meios de prevenção do câncer de pele incluem sobretudo, o cuidado redobrado com a saúde em geral, principalmente com a da pele e atenção aos próprios hábitos.

A educação e conscientização sobre fatores de risco e sobre a existência de hábitos para a prevenção do câncer de pele são essenciais para melhoria da saúde, aumento da longevidade e redução da mortalidade.

Os hábitos para prevenção do câncer de pele podem incluir (I) regulação e cuidados com o sono, (II) alimentação adequada, (III) a prática de exercícios físicos, (IV) acompanhamento de sinais, pintas e manchas na pele utilizando os critérios ABCDE, (V) uso de proteção solar, (VI) educação sobre os meios de proteção solar e como utilizá-los de maneira correta e eficiente, (VII) realização de exames de rotina e (VIII) quimioprevenção.

5.1 Biotecnologia e bioprospecção na prevenção do câncer de pele

A biotecnologia e bioprospecção possuem papel extremamente importante na prevenção do câncer de pele, pois podem fornecer abordagens inéditas e mais eficazes para a fotoproteção da pele. Com o crescimento cada vez mais alarmante de casos de câncer de pele, torna-se essencial não apenas o entendimento dos mecanismos de fotoproteção promovidos pelo uso de protetores solares convencionais, mas também a busca e identificação de novos compostos naturais que possam ser utilizados para o desenvolvimento de produtos biotecnológicos inovadores, que apresentem características multifuncionais promovendo prevenção de modo otimizado e conferindo benefícios adicionais à pele.

5.1.1 Fotoproteção com uso de filtros solares

Os efeitos da radiação UV na pele dependem em grande parte da intensidade da fonte, da duração da exposição, do comprimento de onda e do nível de pigmentação da pele. A radiação UVB causa eritema (queimaduras solares) de forma muito mais eficaz do que os UVA. Por outro lado, a radiação UVA é a principal responsável pelo fotoenvelhecimento da pele. Entretanto, esta diferença não é absoluta, e tanto a radiação UVA quanto a UVB estão associados ao desenvolvimento do câncer de pele.

Os protetores solares ou fotoprotetores são formulações projetadas para serem aplicadas topicalmente na pele, formando uma camada que tem o objetivo de absorver ou refletir os raios UV, fornecendo assim algum grau de proteção à pele do usuário contra os danos que podem ser causados pelo sol. Este grau de proteção é determinado pelo fator de proteção solar (FPS), uma medida que indica proteção contra radiação do tipo UVB, responsável por eritema (indicador visível de queimadura solar) e que pode contribuir para o câncer de pele.

O número de FPS indica quanto tempo a pele de uma pessoa está protegida ao ser exposta a radiação solar sem sofrer queimaduras quando comparado com a exposição sem o uso de fotoproteção. Por exemplo, a pele com um produto de FPS 50, irá teoricamente demorar 50 vezes mais tempo para sofrer queimaduras por exposição solar. Os produtos que possuem proteção UVA devem apresentar em seus rótulos a sigla UVA, além de siglas como PPD (*Persistent Pigment Darkening*) ou PA (*Protection Grade of UVA*), que são padrões específicos que indicam a proteção UVA.

Os fotoprotetores podem se apresentar nas formas de cremes, géis, óleos, loções, sprays e sticks. Em sua formulação, estes produtos podem conter filtros orgânicos ou inorgânicos, que são compostos por moléculas capazes de conferir proteção contra radiação UVA ou UVB. Existem também os fotoprotetores híbridos ou de amplo espectro, que contêm filtros orgânicos e inorgânicos para oferecer de forma sinérgica uma proteção combinada (figura 7).

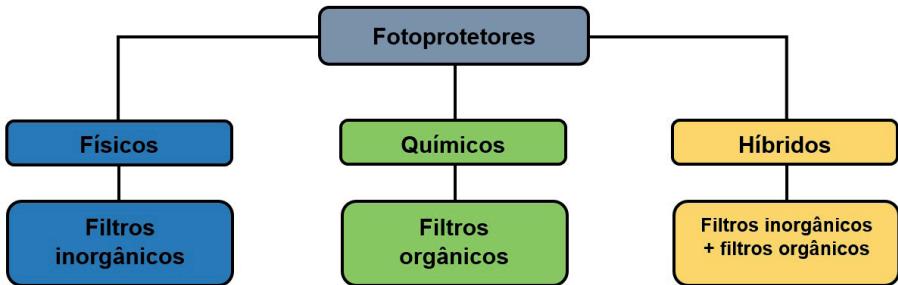


Figura 7. Classificação geral dos fotoprotetores com base nos filtros de proteção UV.

Fonte: o autor.

Os filtros orgânicos geralmente são compostos por moléculas capazes de absorver a radiação UV e liberar energia de menor intensidade na forma de fótons e calor, sendo também conhecidos como filtros químicos. Por outro lado, os filtros inorgânicos contêm partículas bloqueadoras, que irão promover a proteção solar por meio da reflexão/dispersão da radiação UV, sendo assim classificados como filtros físicos. Os mecanismos de fotoproteção dos filtros orgânicos e inorgânicos e seus benefícios podem ser observados na figura 8.

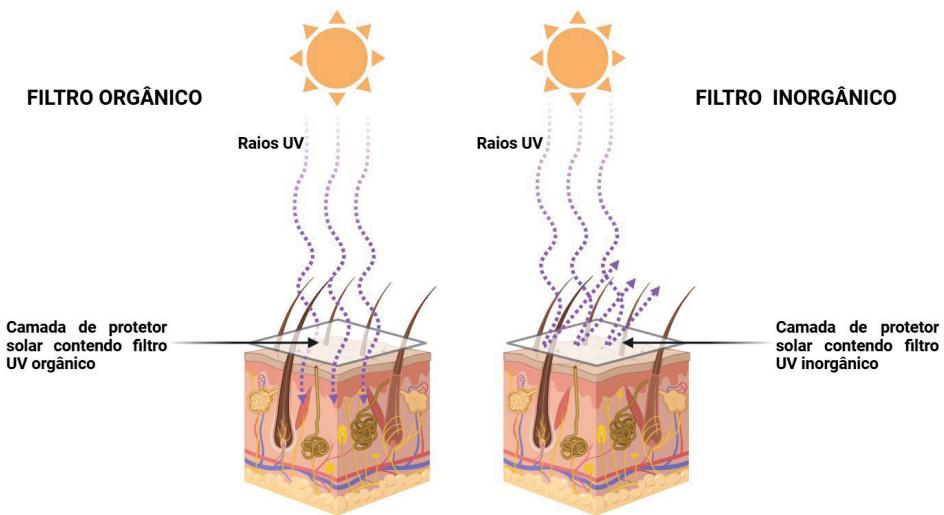


Figura 8. Mecanismos de fotoproteção promovidos por filtros UV orgânicos e inorgânicos. Filtros UV orgânicos transformam a radiação UV em energia menos danosa e calor. Filtros UV inorgânicos promovem a reflexão/dispersão da radiação UV.

Fonte: O autor.

Existem diferentes moléculas capazes de conferir a proteção contra radiação UV, seja por meio de absorção e transformação de energia ou dispersão e reflexão dos raios UV. Os filtros inorgânicos são compostos por moléculas minerais tais como dióxido de

titânio e/ou óxido de zinco que podem ser derivados da natureza, enquanto os filtros orgânicos são compostos por moléculas orgânicas de origem sintética. Tanto as moléculas minerais, quanto as sintéticas, podem ser classificadas em relação ao tipo de radiação UV que conferem proteção (figura 9).

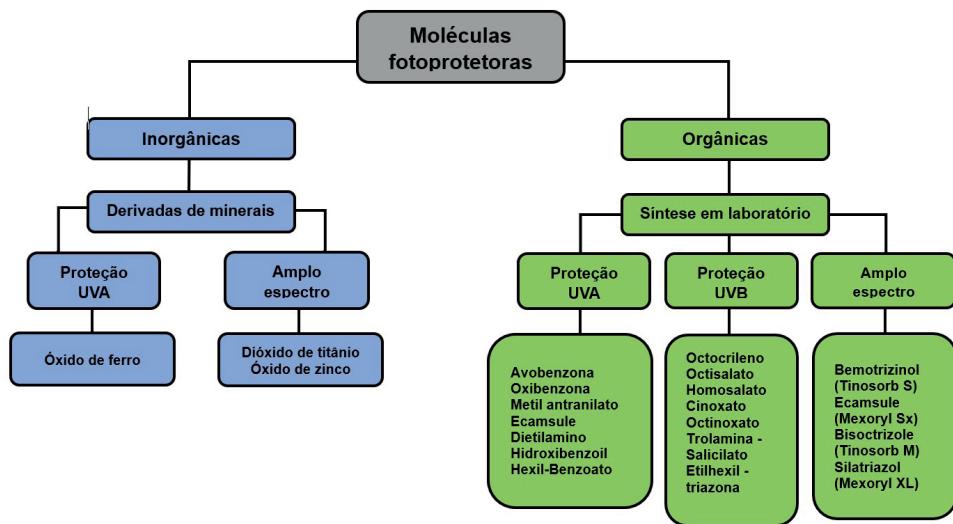


Figura 9. Classificação das moléculas utilizadas nas formulações de fotoprotetores como filtros solares.

Fonte: LearnSkin, 2020; Chavda., 2023 (Adaptado).

Como os fotoprotetores são utilizados para proteção contra a radiação UV, a sua eficácia e segurança é um ponto importante para a saúde pública. Atualmente, os fotoprotetores disponíveis comercialmente levantaram preocupações quanto a biossegurança e poluição ambiental. A literatura tem destacado cautela quanto a segurança e os efeitos a longo prazo de determinados ingredientes presentes na composição destes produtos.

Alguns filtros químicos UVA e UVB podem desencadear reações alérgicas, fotoalérgicas (dermatites, erupções cutâneas), disruptões endócrinas, geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e danos ao DNA (Ballestin & Bartolomé, 2023). Oxibenzona, homosalato, octocrileno e avobenzona são exemplos de filtros cuja agência regulatória *Food and Drug Administration* (FDA) exige dados de segurança adicionais em relação aos possíveis riscos pontuados (Skstein & Hylwa, 2023; Pniewska & Kalinowska-Lis, 2024). Diante do exposto, ingredientes mais seguros e eficazes são necessários para a formulação de fotoprotetores para quimioprevenção do câncer de pele.

Os produtos naturais são fonte inestimável de compostos fenólicos, flavonoides e carotenoides, que podem apresentar maior segurança de uso e eficácia em comparação a compostos sintéticos, atuando por diferentes mecanismos antioxidantes, além de maior assimilação da radiação UV (Chavda *et al.*, 2023; Pniewska & Kalinowska-Lis, 2024).

Diferentes espécies de vegetais, alguns produtos apícolas e organismos marinhos são fonte de agentes com potencial fotoprotetor (Figura 10) e por meio da bioprospecção, muitas moléculas de origem natural foram investigadas e classificadas como agentes fotoprotetores (figura 11) (He *et al.*, 2021; Chavda *et al.*, 2023; Jordão *et al.*, 2024).

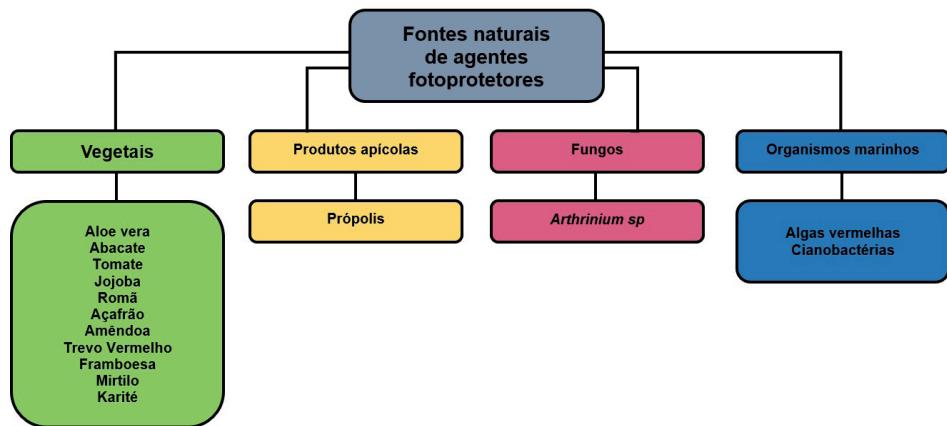


Figura 10. Fontes naturais de agentes fotoprotetores.

Fonte: o autor.

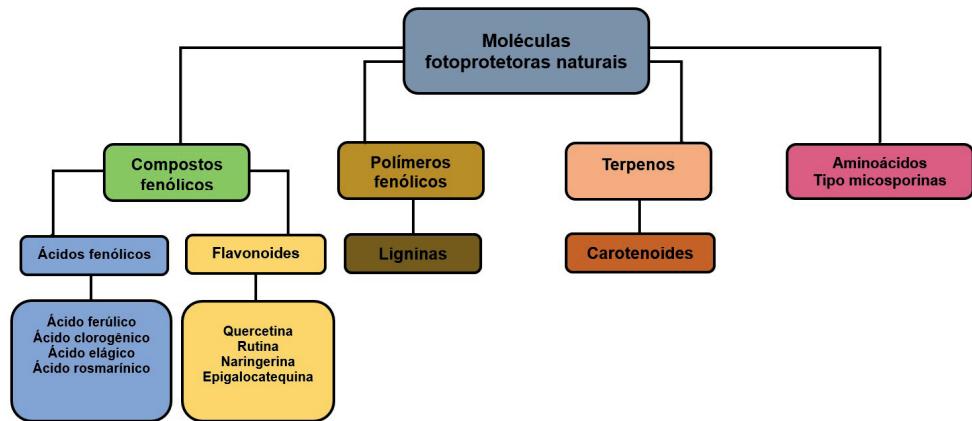


Figura 11. Classes de moléculas fotoprotetoras naturais.

Fonte: o autor.

Como já mencionado, os fotoprotetores convencionais utilizam apenas filtros inorgânicos e/ou orgânicos, alguns podem ter efeitos indesejados e podem ter eficácia reduzida com o tempo. Estes efeitos podem ser reduzidos pelo uso de moléculas naturais. Muitas destas moléculas foram avaliadas em testes específicos, demonstrando excelentes capacidades de absorção de radiação UV, FPS e sinergismo com formulações fotoprotetoras (He *et al.*, 2021).

Através de novas pesquisas utilizando abordagens biotecnológicas, estes recursos

naturais podem ser combinados com filtros solares já disponíveis no mercado ou utilizados para o desenvolvimento de uma linha inédita de fotoprotetores multifuncionais.

Adicionalmente, exemplos de sucesso de fotoprotetores mais modernos e que foram desenvolvidos utilizando abordagens biotecnológicas incluem fotoprotetores com enzimas reparadoras e fotoprotetores orais.

5.1.2 Fotoprotetores com enzimas reparadoras

Fotoprotetores convencionais são essenciais para a prevenção do fotoenvelhecimento e do desenvolvimento de câncer de pele, reduzindo os danos ao DNA promovidos pela radiação ultravioleta. Considerando as células que já sofreram estes danos e tiveram seu DNA comprometido, foram desenvolvidos os fotoprotetores contendo enzimas reparadoras.

Além dos filtros solares convencionais, estes novos produtos contêm enzimas importantes que são capazes de reparar DNA, como a fotoliase (obtida de cianobactérias do gênero *Synechococcus*, *Cyanobium* e *Prochlorococcus*) e a endonuclease V (obtida do bacteriófago T4) (Gupta *et al.*, 2023).

Estas enzimas são encapsuladas em lipossomas e então incorporadas nos fotoprotetores, onde são capazes de reparar danos ao DNA desencadeados pela radiação ultravioleta, identificando e removendo fotoproductos diméricos (Luze *et al.*, 2020).

Atualmente existem pelo menos 8 fotoprotetores aprovados com esta tecnologia e já disponíveis comercialmente para uso (Gupta *et al.*, 2023). Além disto, pesquisadores comprovaram que fotoprotetores que combinam moléculas antioxidantes e enzimas reparadoras foram capazes de superar os fotoprotetores convencionais em termos de prevenção do envelhecimento e do câncer de pele (Emanuele *et al.*, 2014).

5.1.3 Fotoprotetores orais

Uma alternativa em relação ao câncer de pele é a quimioprevenção, caracterizada como o uso de agentes químicos sintéticos ou naturais para a reversão, bloqueio ou prevenção do surgimento de câncer (Tow *et al.*, 2023).

Como mencionado anteriormente, existem diferentes recursos na natureza que são fontes de moléculas naturais com capacidade fotoprotetora. A grande maioria destas moléculas são de origem vegetal, sendo produzidas a partir de seu metabolismo secundário, e dentre estas destacamos as classes dos compostos fenólicos e carotenoides.

Os compostos fenólicos são uma extensa família de substâncias naturais que podem ser encontrados em alimentos e bebidas, como plantas medicinais, frutas, chás e vinho. Na literatura, os compostos fenólicos são descritos por apresentarem uma estrutura química diversificada e responsáveis por propriedades farmacológicas como as ações antimicrobiana, antimutagênica, anti-inflamatória e antioxidante (Kowalski *et al.*, 2023).

Neste sentido, podem contribuir para a prevenção e tratamento de diferentes tipos de câncer, incluindo o câncer de pele.

Seguindo esta perspectiva, foi desenvolvido recentemente uma nova abordagem para fotoproteção, denominada de fotoproteção oral ou sistêmica. Essa abordagem consiste na administração oral de substâncias específicas com propriedades fotoprotetoras e antifotocarcinogênicas como os polifenóis, vitaminas, minerais, carotenoides e nicotinamida (Hyeraci *et al.*, 2023).

A pele responde a exposição excessiva de radiação UV por meio da geração de ERO e estresse oxidativo, peroxidação lipídica e síntese de prostaglandinas, estimulando o eritema, fotoenvelhecimento e o câncer de pele. As substâncias presentes em fotoprotetores orais podem agir por múltiplos mecanismos como: (I) atuar diretamente sobre espécies reativas ou modulando vias de defesa antioxidantas, (II) reduzindo inflamações, (III) estimulando o sistema imunológico, (IV) protegendo o DNA de danos oxidativos ou (V) aumentando sua eficiência de reparo (Sjakste *et al.*, 2020; Hartmann & Valenzuela, 2024; Kowalski *et al.*, 2024).

Os fotoprotetores orais são suplementos e já são comercializados. No entanto, estes produtos não substituem o uso dos fotoprotetores de uso tópico e não devem ser utilizados de modo isolado. Estes produtos são uma complementação à proteção contra aos efeitos deletérios que podem ser promovidos pela exposição solar inadequada.

6 I FOTOPROTEÇÃO ALÉM DE FILTROS SOLARES

Além do uso de protetores solares, existem outras medidas de fotoproteção que podem ser adotadas para redução dos riscos de câncer de pele associados a exposição excessiva de radiação UV, e dentre estas citamos:

Roupas de proteção UV: São vestimentas confeccionadas com tecidos especialmente projetados para bloqueio da radiação UV.

Acessórios: Chapéus e bonés ajudam a proteger partes importantes do corpo, como rosto, orelhas, pescoço e nariz contra a exposição direta a radiação UV. Acessórios que contenham materiais com proteção UV podem fornecer uma proteção adicional.

Óculos de sol: Podem ajudar a proteger os olhos de danos promovidos pela radiação UV, prevenindo condições como catarata e degeneração macular.

Medidas comportamentais: Além de roupas e acessórios adequados para garantir proteção solar, medidas comportamentais devem ser adotadas. Estas incluem: buscar áreas sombreadas e evitar exposição solar em horários com maior intensidade de raios UV.

7 | CONCLUSÃO

A identificação e compreensão dos fatores de risco do câncer de pele, especialmente a exposição inadequada à radiação ultravioleta como o principal destes, são fundamentais para a educação da sociedade sobre hábitos preventivos. A adoção de hábitos recomendados, como uso de fotoprotetores e novas abordagens inovadoras de fotoproteção pode contribuir para a redução significativa desta doença. Além disto, é importante destacar o papel crucial da biotecnologia e da bioprospecção como abordagens para a descoberta de novos agentes e desenvolvimento de produtos que podem otimizar os diagnósticos, melhorar o tratamento do câncer de pele e potencializar a proteção contra a radiação ultravioleta. Ao explorar a biodiversidade pode-se encontrar moléculas naturais que oferecem propriedades adicionais benéficas à saúde da pele, bem como maior possibilidade de segurança de uso e eficácia. Em suma, ao integrar os conhecimentos sobre fatores de risco, prevenção e inovações tecnológicas, maiores serão as possibilidades de que novas estratégias mais eficientes para o tratamento e prevenção do câncer de pele sejam desenvolvidas.

REFERÊNCIAS

- Airly. **What is smog – Definition, effect and causes of air pollution.** 2024. Disponível em: <https://airly.org/en/smog-definition-effects-and-causes/>. Acesso em: 10 abril. 2024.
- American Cancer Society. **Basal and Squamous Cell Skin Cancer Risk Factors.** 2023. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>> Acesso em: 09 novembro. 2024.
- American Cancer Society. **Key Statistics for Melanoma Skin Cancer.** 2024. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html>> Acesso em: 05 outubro. 2024.
- BALLESTÍN, S. S., BARTOLOMÉ, M. J. L. **Toxicity of different chemical components in sun cream filters and their impact on human health: a review.** Applied Sciences, v. 13, n. 2, p. 712, 2023.
- BREEN I. D., RICHMOND J. M. **Why Is Skin Cancer Risk Elevated at Higher Altitudes?** Front. Young Minds 10:615634, 2022.
- Cancer Council. **You hold the cards to reducing your cancer risk.** Disponível em: <<https://www.cancercouncil.com.au/1in3cancers/lifestyle-choices-and-cancer/uv-exposure-and-cancer/>> Acesso em: 10 abril. 2024.
- Cancer Research UK. **Age and Cancer.** 2024. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/age-and-cancer#:~:text=Often%20our%20body%20repairs%20the,up%2C%20making%20cancer%20more%20likely>> Acesso em: 10 abril. 2024.
- CHATZILAKOU, E., HU, Y., JIANG, N., YETISEN, A. K. **Biosensors for melanoma skin cancer diagnostics.** Biosensors and Bioelectronics, p. 116045, 2024.

CHAVDA, V. P., ACHARYA, D., HALA, V., VORA, L. K., DAWRE, S. **Sunscreens: A comprehensive review with the application of nanotechnology**. Journal of Drug Delivery Science and Technology, p. 104720, 2023.

CHEN, Q., WANG, T., PAN, H., WU, X., YUAN, H., MO, J., XIAO, Y. **The Role of the Cytochrome P450 Superfamily in the Skin**. Expert Reviews in Molecular Medicine, p. 1-16, 2024.

CHHIKARA, B. S., PARANG, K. **Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis**. Chemical Biology Letters, v. 10, n. 1, p. 451-451, 2023.

CHRISTENSEN, Gustav. **Risk factors and diagnostic tools in the skin cancer era**. 2024. [Doctoral Thesis (compilation), Department of Clinical Sciences, Lund]. Lund University, Faculty of Medicine. Lund, Sweden. 2024

CIVES, M., MANNAVOLA, F., LOSPALLUTI, L., SERGI, M. C., CAZZATO, G., FILONI, E., TUCCI, M. **Non-melanoma skin cancers: Biological and clinical features**. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 15, p. 5394, 2020.

COX, P.A., KING, S. **Bioprospecting**. In Encyclopedia of Biodiversity, 2nd ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2013; Volume 1, pp. 588–599.

DEACON, D. C., SMITH, E. A., JUDSON-TORRES, R. L. **Molecular biomarkers for melanoma screening, diagnosis and prognosis: current state and future prospects**. Frontiers in Medicine, v. 8, p. 642380, 2021.

Drugbank Online. **Talimogene laherparepvec**. 2024. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB13896>> Acesso em: 21 outubro. 2024.

EKSTEIN, S. F., HYLWA, S. **Sunscreens: a review of UV filters and their allergic potential**. Dermatitis®, v. 34, n. 3, p. 176-190, 2023.

EMANUELE, E., SPENCER, J. M., BRAUN, M. **An experimental double-blind irradiation study of a novel topical product (TPF 50) compared to other topical products with DNA repair enzymes, antioxidants, and growth factors with sunscreens: implications for preventing skin aging and cancer**. Journal of drugs in dermatology: JDD, v. 13, n. 3, p. 309-314, 2014.

EMANUELLI, M., SARTINI, D., MOLINELLI, E., CAMPAGNA, R., POZZI, V., SALVOLINI, E., OFFIDANI, A. **The double-edged sword of oxidative stress in skin damage and melanoma: From physiopathology to therapeutic approaches**. Antioxidants, v. 11, n. 4, p. 612, 2022.

FAN, T., ZHANG, M., YANG, J., ZHU, Z., CAO, W., DONG, C. **Therapeutic cancer vaccines: advancements, challenges, and prospects**. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 8, n. 1, p. 450, 2023.

Flora, S. J. S. **Handbook of arsenic toxicology** (Second Edition). Academic Press, 2023.

FONTANILLAS, P., ALIPANAH, B., FURLOTTE, N. A., JOHNSON, M., WILSON, C. H., PITTS, S. J., AUTON, A. **Disease risk scores for skin cancers**. Nature communications, v. 12, n. 1, p. 160, 2021.

GAJERA, H. K., ZAVERI, M. A., NAYAK, D. R. **Patch-based local deep feature extraction for automated skin cancer classification**. International Journal of Imaging Systems and Technology, v. 32, n. 5, p. 1774-1788, 2022.

Global Cancer Observatory. **Cancer Today**. 2022a. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=0> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Global Cancer Observatory. **Cancer Today**. 2022b. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=0&types=1> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Global Cancer Observatory. **Cancer Tomorrow**. 2024a. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=0&populations=900&years=2040&types=0> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Global Cancer Observatory. **Cancer Tomorrow**. 2024b. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=0&populations=900&years=2040&types=1> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Global Cancer Observatory. **Cancer Tomorrow**. 2024c. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=0&populations=900&years=2040&types=1> Acesso em: 21 outubro. 2024.

GUPTA, A., SINGH, A. P., SINGH, V. K., SINGH, P. R., JAISWAL, J., KUMARI, N., SINHA, R. P. **Natural sun-screening compounds and DNA-repair enzymes: Photoprotection and photoaging**. Catalysts, v. 13, n. 4, p. 745, 2023.

HARTMANN, D., VALENZUELA, F. **Sunproofing from within: A deep dive into oral photoprotection strategies in dermatology**. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, v. 40, n. 4, p. e12985, 2024.

HE, H., LI, A., LI, S., TANG, J., LI, L., XIONG, L. **Topical formulations with sun protection factor (SPF)**. Biomedicine & pharmacotherapy= Biomedecine & pharmacotherapie, v. 134, p. 111161-111161, 2021.

HYERACI, M., PAPANIKOLAU, E. S., GRIMALDI, M., RICCI, F., PALLOTTA, S., MONETTA, R., DELLAMBRA, E. **Systemic photoprotection in melanoma and non-melanoma skin cancer**. Biomolecules, v. 13, n. 7, p. 1067, 2023.

Johns Hopkins Medicine. **Causes and risk factors for skin cancer**. 2024. Disponível em: <<https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/causes-and-risk-factors-for-skin-cancer>> Acesso em: 10 abril. 2024.

JORDÃO, A. C., DOS SANTOS, G. S., TEIXEIRA, T. R., GLUZEZAK, A. J. P., DE SOUZA AZEVEDO, C. B., DE CASTRO PEREIRA, K., DEBONSI, H. M. **Assessment of the photoprotective potential and structural characterization of secondary metabolites of Antarctic fungus Arthrinium sp**. Archives of Microbiology, v. 206, n. 1, p. 35, 2024.

KOHNEHSHAHRI, M.K, SARKESH, A., KHOSROSHAHI, L. M, HAJIESMAILPOOR, Z., AGHEBATI-MALEKI, A., YOUSEFI, M., AGHEBATI-MALEKI, L. **Current status of skin cancers with a focus on immunology and immunotherapy**. Cancer Cell International, v. 23, n. 1, p. 174, 2023.

KOWALSKI, S., KARSKA, J., TOTA, M., SKINDEROWICZ, K., KULBACKA, J., DRAG-ZALESIŃSKA, M. **Natural Compounds in Non-Melanoma Skin Cancer: Prevention and Treatment**. Molecules, v. 29, n. 3, p. 728, 2024.

Learnskin. **What Are The Benefits Of Iron Oxides in Sunscreen?** 2020. Disponível em: <<https://www.learnskin.com/articles/what-is-the-importance-of-iron-oxides-in-sunscreen-aa1741/>> Acesso em: 21 outubro. 2024.

LIU, L., CHEN, J. **Advances in relationship between alcohol consumption and skin diseases.** Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, p. 3785-3791, 2023.

LOOMANS-KROPP, H. A., UMAR, A. **Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine.** NPJ precision oncology, v. 3, n. 1, p. 3, 2019.

LUZE, H., NISCHWITZ, S. P., ZALAUDEK, I., MÜLLECKER, R., KAMOLZ, L. P. **DNA repair enzymes in sunscreens and their impact on photoageing—A systematic review.** Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, v. 36, n. 6, p. 424-432, 2020.

MAHAMAT-SALEH, Y., AL-RAHMOUN, M., SEVERI, G., GHIASVAND, R., VEIEROD, M. B., CAINI, S., KVASKOFF, M. **Baseline and lifetime alcohol consumption and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort (EPIC).** International Journal of Cancer, v. 152, n. 3, p. 348-362, 2023.

MANAN, V.K, SUMATHI, G. **Bioprospection and its future.** Scieng Publications. Chattisgarh, India. 200p. 2023.

MARTINEZ-GARCIA, M. A., CAMPOS-RODRIGUEZ, F., ALMENDROS, I., GARCIA-RIO, F., SANCHEZ-DE-LA-TORRE, M., FARRE, R., GOZAL, D. **Cancer and sleep apnea: cutaneous melanoma as a case study.** American journal of respiratory and critical care medicine, v. 200, n. 11, p. 1345-1353, 2019.

MARTINEZ-GARCIA, M. A., CAMPOS-RODRIGUEZ, F., NAGORE, E., MARTORELL, A., RODRIGUEZ-PERALTO, J. L., RIVEIRO-FALKENBACH, E., SEGURA, S. **Sleep-disordered breathing is independently associated with increased aggressiveness of cutaneous melanoma: a multicenter observational study in 443 patients.** Chest, v. 154, n. 6, p. 1348-1358, 2018.

Medical News Today. **Skin cancer by race and ethnicity.** 2023. Disponível em: <<https://www.medicalnewstoday.com/articles/skin-cancer-by-race>> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Ministério da Saúde. **Câncer de Pele.** 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20de%20pele%20%C3%A9,outro%20tipo%20de%20problema%20cut%C3%A2neo>> Acesso em: 21 outubro. 2024.

NATAREN, N., YAMADA, M., PROW, T. **Molecular skin cancer diagnosis: Promise and limitations.** The Journal of Molecular Diagnostics, v. 25, n. 1, p. 17-35, 2023.

National Cancer Institute. **First Cancer TIL Therapy Gets FDA Approval for Advanced Melanoma.** 2024. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2024/fda-amtagvi-til-therapy-melanoma>> Acessado em: outubro de 2024.

National Human Genome Research Institute. **Epigenomics Fact Sheet.** 2024. Disponível em: <<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Epigenomics-Fact-Sheet>> Acesso em: 03 maio. 2024.

NEALE, R. E., LUCAS, R. M., BYRNE, S. N., HOLLESTEIN, L., RHODES, L. E., YAZAR, S., OLSEN, C. M. **The effects of exposure to solar radiation on human health.** Photochemical & Photobiological Sciences, v. 22, n. 5, p. 1011-1047, 2023.

News Medical Life Sciences. **How does alcohol consumption affect the immune system?** 2024. Disponível em: <<https://www.news-medical.net/health/How-Does-Alcohol-Consumption-Affect-the-Immune-System.aspx>> Acesso em: 01 novembro. 2024.

NICHOLAS-HAIZELDEN, K., MURPHY, B., HOPTROFF, M., HORSBURGH, M. J. **Bioprospecting the skin microbiome: advances in therapeutics and personal care products.** Microorganisms, v. 11, n. 8, p. 1899, 2023.

NIKOLOUZAKIS, T. K., FALZONE, L., LASITHIOTAKIS, K., KRÜGER-KRASAGAKIS, S., KALOGERAKI, A., SIFAKI, M., TSIAOUSSIS, J. **Current and future trends in molecular biomarkers for diagnostic, prognostic, and predictive purposes in non-melanoma skin cancer.** Journal of Clinical Medicine, v. 9, n. 9, p. 2868, 2020.

Organização Mundial da Saúde. **Radiation: Ultraviolet (UV) radiation.** 2016. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-ultraviolet-\(uv\)](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-ultraviolet-(uv))> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Factsheet – 5 facts about alcohol and cancer.** 2021. Disponível em:<<https://www.who.int/europe/publications/m/item/factsheet-5-facts-about-alcohol-and-cancer>> acesso em: 03 novembro. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Radiation: The Ultraviolet (UV) Index.** 2022a. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-\(uv\)-index](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-(uv)-index)> Acesso em: 21 outubro. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Ambient (outdoor) air pollution.** 2022b. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)> Acesso em: 05 abril. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **No level of alcohol consumption is safe for our health.** 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/europe/news/item/04-01-2023-no-level-of-alcohol-consumption-is-safe-for-our-health>> Acesso em: 05 novembro. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Noncommunicable diseases.** 2024a. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1> Acesso em: 04 abril. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Air Pollution.** 2024b. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/air-pollution#tab=tab_1> Acesso em: 04 abril. 2024.

PARRADO, C., MERCADO-SAENZ, S., PEREZ-DAVO, A., GILABERTE, Y., GONZALEZ, S., JUARRANZ, A. **Environmental stressors on skin aging. Mechanistic insights.** Frontiers in pharmacology, v. 10, p. 759, 2019.

PFEIFER, G. P. **Mechanisms of UV-induced mutations and skin cancer.** Genome instability & disease, v. 1, n. 3, p. 99-113, 2020.

PNIEWSKA, A., KALINOWSKA-LIS, U. **A Survey of UV Filters Used in Sunscreen Cosmetics.** Applied Sciences, v. 14, n. 8, p. 3302, 2024.

PRENDERGAST, C. M., CAPACCIONE, K. M., LOPCI, E., DAS, J. P., SHOUSHTARI, A. N., YEH, R., DE JONG, D. **More than Just skin-Deep: a review of Imaging's role in guiding CAR T-cell therapy for advanced melanoma.** Diagnostics, v. 13, n. 5, p. 992, 2023.

PUSHPANGADAN, P., GEORGE, V., IJINU, T. P., CHITHRA, M. A. **Biodiversity, bioprospecting, traditional knowledge. Sustainable development and value added products: a review.** Journal of Traditional Medicine & Clinical Naturopathy, v. 7, n. 01, p. 1-7, 2018.

RAHMAN, H. H., TOOHEY, W., MUNSON-MCGEE, S. H. **Exposure to arsenic, polycyclic aromatic hydrocarbons, metals, and association with skin cancers in the US adults.** Environmental Science and Pollution Research, v. 30, n. 45, p. 101681-101708, 2023.

SANTOS, M.O., LIMA, F. C. D. S., MARTINS, L. F. L., OLIVEIRA, J. F. P., ALMEIDA, L. M., CANCELA, M. C. **Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 69, n. 1, 2023.

SAWARKAR, A.; SHARMA, R. K.; GAUTAM, V. **Bioprospecting: Creating value for biodiversity.** The Pharma Innovation Journal, v. 8, n. 4, p. 256-265, 2019.

SJAKSTE, N., DJELIĆ, N., DZINTARE, M., ŽIVKOVIĆ, L. **DNA-BINDING and DNA-protecting activities of small natural organic molecules and food extracts.** Chemico-Biological Interactions, v. 323, p. 109030, 2020.

SOLTANTOYEH, T., AKBARI, B., KARIMI, A., MAHMOODI CHALBATANI, G., GHAHRI-SAREMI, N., HADJATI, J., MIRZAEI, H. R. **Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for metastatic melanoma: challenges and road ahead.** Cells, v. 10, n. 6, p. 1450, 2021.

SPEER, R. M., NANDI, S. P., COOPER, K. L., ZHOU, X., YU, H., GUO, Y., LIU, K. J. **Arsenic is a potent co-mutagen of ultraviolet light.** Communications Biology, v. 6, n. 1, p. 1273, 2023.

TOW, R., HANOUN, S., ANDRESEN, B., SHAHID, A., WANG, J., KELLY, K. M., HUANG, Y. **Recent Advances in Clinical Research for Skin Cancer Chemoprevention.** Cancers, v. 15, n. 15, p. 3819, 2023.

WU, S. E., CHEN, Y. H., HUNG, C. T., & YANG, B. H. **Therapeutic cancer vaccines for nonmelanoma skin cancer.** Current Treatment Options in Oncology, v. 24, n. 5, p. 496-514, 2023.

WUNDERLICH, K., SUPPA, M., GANDINI, S., LIPSKI, J., WHITE, J. M., DEL MARMOL, V. **Risk Factors and Innovations in Risk Assessment for Melanoma, Basal Cell Carcinoma, and Squamous Cell Carcinoma.** Cancers, v. 16, n. 5, p. 1016, 2024.

YU, X., ZHAO, H., WANG, R., CHEN, Y., OUYANG, X., LI, W., PENG, A. **Cancer epigenetics: from laboratory studies and clinical trials to precision medicine.** Cell Death Discovery, v. 10, n. 1, p. 28, 2024.