

## COFILINA-1 E A REPROGRAMAÇÃO METABÓLICA EM ADENOCARCINOMAS PULMONARES: UM BIOMARCADOR PARA NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS?

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8631825010812>

**Pedro Augusto Chikoski Albrecht**

Laboratório de Bioquímica Celular, Departamento de Bioquímica/ICBS  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)  
Porto Alegre – Rio Grande do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/1088583647100647>

**Bruna Klein Brun**

Laboratório de Bioquímica Celular, Departamento de Bioquímica/ICBS  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)  
Porto Alegre – Rio Grande do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/5102452473750371>

**Fábio Klamt**

Laboratório de Bioquímica Celular, Departamento de Bioquímica/ICBS  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)  
Porto Alegre – Rio Grande do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/3256932358053453>

**RESUMO:** O câncer de pulmão, líder mundial em mortalidade oncológica, é marcado por grande heterogeneidade molecular e por elevada taxa de resistência a terapias estabelecidas. O carcinoma de não pequenas células (CPNPC), responsável por cerca de 85% dos casos, engloba adenocarcinomas, carcinomas escamosos e de grandes células, que apresentam diferenças relevantes em etiologia, evolução e resposta terapêutica. Nos últimos anos, o avanço das plataformas de sequenciamento genético permitiu identificar mutações em genes como *EGFR*, *KRAS*, *ALK* e *ROS1*, que orientam o uso de terapias-alvo, como os inibidores de tirosina cinases (TKI). Apesar dos benefícios, a resistência adquirida continua sendo um obstáculo clínico, exigindo abordagens terapêuticas mais abrangentes. Nesse contexto, a reprogramação metabólica do

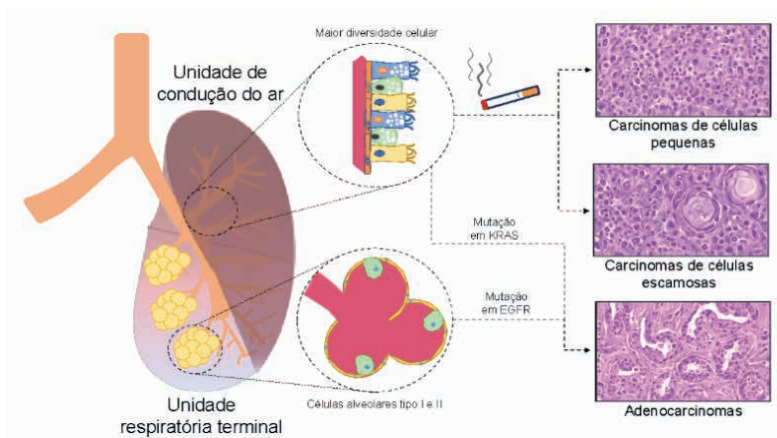
CPNPC ganha destaque como um dos *hallmarks* tumorais, sustentando proliferação, evasão da morte celular e invasividade. Alterações em glicólise, metabolismo de glutamina,  $\beta$ -oxidação e fosforilação oxidativa são moduladas por oncogenes clássicos, mas também dependem de reguladores da dinâmica mitocondrial, entre os quais a proteína cofilina-1 (*CFL1*) se sobressai. Originalmente descrita como reguladora do citoesqueleto de actina, a cofilina-1 desempenha papéis críticos na remodelação mitocondrial, na resposta ao estresse oxidativo e no controle da apoptose. Sua translocação para a mitocôndria pode desencadear fissão, liberação de citocromo c e morte celular, mas, paradoxalmente, níveis elevados de *CFL1* em tumores estão associados à proliferação, metástase e resistência a quimio, radio e imunoterapia. O acúmulo de evidências posiciona a cofilina-1 como um elo entre desregulação metabólica e adaptação tumoral, influenciando vulnerabilidades bioenergéticas e mecanismos de resistência. Assim, sua exploração como biomarcador e alvo terapêutico pode ampliar as fronteiras da oncologia de precisão, favorecendo estratégias combinatórias que integrem inibidores metabólicos, TKI e imunoterapia. A compreensão da cofilina-1 na interface entre metabolismo e sobrevivência celular oferece novas perspectivas para superar limitações atuais no tratamento do câncer de pulmão.

**PALAVRAS-CHAVE:** Adenocarcinoma pulmonar, cofilina-1, biomarcador, reprogramação metabólica.

## CARCINOMAS DE PULMÃO

O câncer é uma condição patológica sistêmica de descontrole da fisiologia celular, notória por qualidades adquiridas de sobrevivência e proliferação, instabilidade genômica, evasão de supressores de crescimento e de destruição imune, reprogramação metabólica e invasividade (Hanahan, 2022). Nos Estados Unidos, o câncer é a segunda causa de morte, e a maior razão de óbito em pessoas com menos de 85 anos. No universo dos tipos tumorais, o câncer de pulmão se encontra em uma posição de destaque, sendo, em 2022, o líder em incidência, responsável por quase 2.5 milhões de novos casos (12,4% de todos os cânceres no mundo), e em mortalidade, com cerca de 1.8 milhões de óbitos (18,7% de todos os registros de morte por câncer globalmente) – contraindo mais óbitos que câncer de mama, próstata e pâncreas combinados. Devido à sua agressividade e diagnóstico tardio, o câncer de pulmão possui uma taxa de sobrevida de cerca de 25% em 5 anos após o diagnóstico (Bray et al., 2024; Siegel et al., 2025) whereas around one in nine men and one in 12 women die from it. Lung cancer was the most frequently diagnosed cancer in 2022, responsible for almost 2.5 million new cases, or one in eight cancers worldwide (12.4% of all cancers globally).

O câncer de pulmão pode ser categorizado em: de pequenas células (CPPC), ou de não pequenas células (CPNPC). Cerca de 85% dos diagnósticos de tumor pulmonar são de CPNPC, que também pode ser dividido em adenocarcinomas de pulmão, carcinoma de células escamosas de pulmão e carcinoma de pulmão de grandes células, compondo cerca de 40%, 30% e 10-15% de todos os casos de câncer de pulmão, respectivamente (Han et al., 2025). Ainda, adenocarcinomas de pulmão podem ser divididos, considerando principalmente sua capacidade de invasão, em: *in situ*, minimamente invasivo, predominantemente lepidico e mucinoso invasivo (Travis et al., 2011). As classificações elencadas acima contribuem para a compreensão que, mesmo dentro do assunto de cânceres pulmonares, há uma ampla e complexa diversidade de subtipos tumorais com consideráveis diferenças fisiopatológicas, histológicas, e moleculares (Wu et al., 2021). Outros exemplos que ilustram essa heterogeneidade estão associados à etiologia da doença e sua localização pulmonar. Tumores provenientes da prática do fumo de cigarros tendem a apresentar maior complexidade genômica, em decorrência do efeito mutagênico do agente causador, impondo, assim, maiores desafios em seu tratamento (Imielinski et al., 2012). O pulmão pode ser dividido anatomicamente e funcionalmente por: unidade respiratória terminal e unidade de condução de ar pulmonar, responsáveis pela troca gasosa respiratória e condução do ar através da árvore brônquica, respectivamente. Cânceres originados em cada um desses ambientes costumam apresentar perfis distintos de evolução carcinogênica, em decorrência dos diferentes componentes celulares presentes em cada uma das unidades pulmonares (Yatabe, 2024). Adenocarcinomas originados na unidade respiratória terminal ou na unidade condutora de ar costumam possuir mais presença de mutações no *EGFR* ou em *KRAS*, respectivamente (Takeuchi et al., 2006; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014) which are known to be important for the pathogenesis of lung cancers. \nMethods Expression profiles of 18,175 unique genes and three major targets for genetic changes, p53, epidermal growth factor receptor (EGFR. Ainda, intensificando essa multitudine de variantes gênicas, devemos considerar a função do tempo, onde a evolução do carcinoma é acompanhada por constantes diferenciações moleculares de novas subpopulações, complicando a manutenção de sucesso do tratamento em longo-termo (Jamal-Hanjani et al., 2017). Fica evidente que o papel de tais variáveis e as categorizações clínicas resultantes não são engessadas, foram, e são, passíveis de mudanças. De fato, nos últimos 20 anos a chegada e implementação de novas tecnologias, com destaque para o aprimoramento de técnicas e análises de plataformas de sequenciamento genético de alto-desempenho, resultaram em maior entendimento molecular e na reformulação de parâmetros categóricos, ocasionando uma mudança na classificação, agora voltada para aspectos moleculares, favorecendo terapias-alvo específicas.



**Figura 1 - Divisão anatômica e funcional do pulmão e sua relação com a incidência de CPNPC.** A porção superior, chamada Unidade de condução do ar, apresenta maior variação de tipo celulares (incluindo células colunares ciliadas, células secretoras, células caliciformes e células basais), em comparação com a Unidade respiratória terminal. A porção superior se encontra mais exposta à agentes mutagênicos externos, especialmente a fumaça advinda do cigarro. Unidade respiratória terminal, dispõe de células alveolares do tipo I e II e costuma desenvolver cânceres geneticamente menos complexos, com destoantes mutações indicadoras. A Unidade de condução do ar está mais associada ao desenvolvimento de CPPC e carcinoma de células escamosas, enquanto que a porção inferior desenvolve com mais frequência adenocarcinomas de pulmão. (Adaptado de Yatabe, 2024.)

## BIOMARCADORES E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Apesar de décadas de esforços para melhorar as perspectivas de desfecho da doença, com diagnósticos tardios e técnicas convencionais cirúrgicas, radioterápicas e quimioterápicas, a taxa de sobrevivência a tumores pulmonares permanece insatisfatória. Sobre tais alternativas já estabelecidas, de modo abrangente, após o diagnóstico são realizados exames de imagem de tomografia computadorizada tóraco-abdominal e ressonância magnética, além da retirada de biópsias locais invasivas para melhor determinar o tipo neoplásico e a extensão do câncer. Em seguida é avaliada a possibilidade de cirurgia torácica, principalmente no diagnóstico em estágios iniciais, com ausência de metástase. Ainda, terapias adjuvantes de quimioterapia e radioterapia são integradas (Huang et al., 2025). Porém, nos últimos 15 anos, na era da oncologia personalizada, o reconhecimento de alterações moleculares específicas para certos subtipos tumorais e a imunoterapia proporcionaram perspectivas mais favoráveis no combate contra o câncer de pulmão, fornecendo direcionamento para modelos terapêuticos com alvos mais singulares. Podendo avaliar o perfil tumoral de cada paciente com mais resolução, é possível adaptar seu tratamento buscando mais eficiência e uma resposta positiva sem

precedentes no combate tumoral – não apenas no diagnóstico, mas também no monitoramento de resistência ao tratamento. Assim, já na prática clínica, percebe-se uma mudança no modelo diagnóstico, da análise morfológica de biópsia tecidual para a avaliação de biomarcadores moleculares, usando plataformas *Multiplex* de sequenciamento (do inglês, *Next-Generation Sequencing* – NGS), identificando mutações ou alterações em número de cópias. Aproximadamente 60% dos casos de adenocarcinomas possuem uma mutação oncogênica indicadora (Sholl, 2015). Os biomarcadores mais estabelecidos para CPNPC, com aprovação por agências regulatórias para diferentes conjuntos farmacológicos, são a mutação no *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR, 14%), mutação no *Kirsten rat sarcoma vírus* (KRAS, 33%), o rearranjo da *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK, 3-7%), o rearranjo de *ROS1* (2%), *V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B* (BRAF, 10%), *Mesenchymal-epithelial transition fator* (MET, 7%) e *Rearranged During Transfection* (RET, 1-2%) (Yu; Planchard; Lovly, 2018). Pacientes com tais indicativos genéticos, tratados com inibidores da tirosina cinase (do inglês, *tyrosine kinases inhibitors* – TKI), apresentam impressionante melhora na taxa de sobrevivência, e menor toxicidade, comparada com quimioterapia (Lindeman et al., 2018). Os TKI já se tornaram o tratamento padrão para pessoas com as notações moleculares elencadas acima. Ainda assim, algumas das alterações mencionadas não são comuns, dificultando sua inclusão em rotinas de triagem pós-diagnóstico em decorrência do custo e limitação da amostra tumoral (Tsoulos et al., 2017). Outro grande problema para esse modelo de terapia personalizada é a alta taxa de aquisição de resistências ao tratamento (Howell Jr. et al., 2023; Kashima et al., 2021; Priest et al., 2023). Uma alternativa para contornar essa questão é a imunoterapia que, desde sua primeira aprovação em 2011, oferece um potencial de tratamento de longa duração (Herbst et al., 2016; Reck et al., 2016). Para o CPNPC, estão aprovados, por exemplo, inibidores de checkpoints imunes (ICI) contra *Cytotoxic T lymphocyte antigen-4* (CTLA-4), *Programmed Death-1* (PD-1) e *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1), que bloqueiam mecanismos imunossupressores de células neoplásicas, possibilitando que células do sistema imune sejam ativadas e promovam a eliminação de tumores (Rodak et al., 2021). Porém, apesar desse potencial, tratamentos com ICI beneficiam apenas uma pequena porção de pacientes (~30%), podendo ainda desenvolver resistência a anti-PD-1/PD-L1, por exemplo (Yuan et al., 2019). Portanto, apesar de maior disponibilidade de opções terapêuticas – imunoterapia, quimioterapia, radioterapia e terapia personalizada – a elevada heterogeneidade dos carcinomas pulmonares, somado às diferentes limitações de cada alternativa, impõem inúmeros desafios no diagnóstico e manejo da melhor opção de tratamento a ser escolhida. Dessa forma, a identificação de mais alterações moleculares biomarcadoras e a elucidação dos mecanismos de resistência ao tratamento são de extrema relevância, pois contribuem para aumentar a resolução do perfil tumoral e garantir maior segurança

na tomada de decisões clínicas, direcionando para a opção terapêutica mais eficaz e antecipando possíveis falhas de resposta a tais procedimentos. Considerando tudo isso, é indiscutível que a utilização de um único parâmetro ou modelo terapêutico é insuficiente para proporcionar a melhor qualidade de vida para o paciente, pelo maior tempo possível. Dessa forma, o método de diagnóstico e caracterização tumoral ideal está fundamentado na análise multifacetada de uma diversidade abrangente de parâmetros que, em conjunto, contribuiriam para indicar quais terapias combinadas devem ser utilizadas.

## REPROGRAMAÇÃO METABÓLICA EM CPNPC

Mitocôndrias são organelas centrais para a produção de adenosina trifosfato (ATP) e de metabólitos essenciais para acomodar as demandas bioenergéticas e de biossíntese, e desempenham papéis fundamentais na sinalização e ciclo celular, diferenciação e morte celular (McBride; Neuspiel; Wasiak, 2006). A reprogramação metabólica, no contexto do câncer, com a finalidade de possibilitar a sobrevivência, proliferação celular e invasão em outros tecidos é considerada um *hallmark* tumoral (Hanahan, 2022). Assim, é razoável a consideração de vias bioenergéticas como potenciais alvos terapêuticos. Porém, reforçando a imensa heterogeneidade presente em CPNPC, a reprogramação metabólica também pode variar entre diferentes casos do mesmo tipo tumoral, evidenciando a necessidade de desenvolvimento de alternativas para melhor definir o perfil das mitocôndrias presentes em cada paciente de câncer de pulmão.

Células tumorais metabolizam com mais intensidade, em comparação com células saudáveis, uma variedade de substratos oxidáveis, como glicose, lactato, piruvato, hidroxibutirato, acetato, glutamina e ácidos graxos. As diferenças no uso de cada um desses elementos influenciam na heterogeneidade metabólica em CPNPC, e podem ser responsáveis por falhas em modelos terapêuticos (Guo et al., 2024; Hu et al., 2024; Zhang et al., 2024; Zhou et al., 2024). Tal metabolismo alterado é composto por anormalidades em funções mitocondriais de conversão energética como o ciclo de Krebs, fosforilação oxidativa (do inglês, *oxidative phosphorylation* – OXPHOS) e  $\beta$ -oxidação, dinâmica mitocondrial (fissão e fusão), mitofagia e resposta ao estresse oxidativo. De forma geral, o CPNPC parece estar associado com altos níveis de glicólise (que indicam pior prognóstico, não estando claro se essa glicose está limitada apenas à glicólise anaeróbica), com altas dependências no catabolismo de ácidos graxos, com elevada glutaminólise, com o ciclo de Krebs metabolizando principalmente lactato, e com OXPHOS elevada – tornando-os promissores potenciais alvos terapêuticos (Bajinka et al., 2024; Ghosh et al., 2020; Majem; Nadal; Muñoz-Pinedo, 2020) on one hand, repairable vs. irreparable cell damage, cell fate (proliferation, survival, apoptosis, malignant transformation etc..

Para o ciclo de Krebs, por exemplo, mutações em isocitrato desidrogenases I e II (do inglês, *isocitrate dehydrogenase I / II – IDH1, IDH2*) podem ser encontradas em diferentes tipos de câncer, justificando o desenvolvimento atual de inibidores de *IDH1* e *IDH2* mutantes (Yan et al., 2009; Dekker et al., 2020) [S.d.]; Yan et al., 2009. Sobre a fosforilação oxidativa, o aumento da taxa de invasão de células neoplásicas é dependente da expressão de *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC1α)*, que resulta em aumento da OXPHOS, e sua inibição impede o processo tumorigênico (LeBleu et al., 2014). Ainda, a inibição da β-oxidação pode ser uma alternativa terapêutica para CPNPC com mutações no gene *KRAS* (Padanad et al., 2016) *the contribution of cellular metabolism to mutant KRAS tumorigenesis is not completely understood. We report that mutant KRAS regulates intracellular fatty acid metabolism through Acyl-coenzyme A (CoA.* No CPNPC, a regulação aumentada de vias bioenergéticas no câncer resulta na condição de estresse oxidativo causando danos celulares, notoriamente disfunção mitocondrial. Para a progressão tumoral, contra espécies reativas de oxigênio (do inglês, *Reactive Oxygen Species – ROS*), as células sustentam a ativação elevada de mecanismos de proteção. Por exemplo, oncogenes clássicos de CPNPC, como *KRAS* e *BRAF*, são conhecidos por suprimir ROS (Liou et al., 2016) *but the relationship between these is not well established. We here show that mutant Kras alters mitochondrial metabolism in pancreatic acinar cells, resulting in increased generation of mitochondrial reactive oxygen species (mROS.* Uma estratégia farmacológica desse aspecto, e já testada em diversos contextos tumorais, é a disfunção de mecanismos antioxidantes tumorais, resultando na morte de células neoplásicas (Glasauer et al., 2014). A glutamina, muito associado em estudos *in vitro* com CPNPC, é apontada como grande fonte de nitrogênio para síntese de aminoácidos e ácidos nucleicos. Seu α-cetoácido, entretanto, não está tão presente no ciclo de Krebs, como descrito por um estudo que observou baixas quantidades de glutamina e altas de glicose serem utilizadas em secções de tumor pulmonar *ex vivo* (Davidson et al., 2016) *and glutamine is the major source of tricarboxylic acid (TCA.* Glutaminólise apresenta regulação elevada, muitas vezes, por oncogenes clássicos de CPNPC (Caiola et al., 2016; Gwinn et al., 2018; Momcilovic et al., 2017) *whose inhibition remains a challenging clinical target. Since the PI3K/akt/mTOR pathway and KRAS oncogene mutations all have roles in cancer cell metabolism, we investigated whether the activity of PI3K/akt/mTOR inhibitors (BEZ235 and BKM120.* Estudos que incluem inibidores do metabolismo de glutamina apresentam uma promissora estratégia (Leone et al., 2019; Wang et al., 2018). Adenocarcinomas tem expressão reduzida de mitofusina-2 (do inglês, *Mitofusin-2 – MFN2*), e aumentada de proteína associada à dinamina-1 (do inglês, *Dynamamin-related protein 1 – DRP1*) e *Optic atrophy-1 (OPA1)*, proteínas essas responsáveis pela dinâmica mitocondrial, refletindo assim em mitocôndrias mais fragmentadas e pior prognóstico, *in vitro* e *in vivo*. A inibição e elevação da expressão de *DRP1* e *MFN2*, respectivamente, resultam



na redução da proliferação celular e aumento de apoptose. O bloqueio de *OPA1* causa menor resistência à cisplatina e ativação de vias apoptóticas (Anderson et al., 2018; Rehman et al., 2012; Yu et al., 2019).

A discriminação dos variados fenótipos bioenergéticos em cada paciente, bem como suas dependências metabólicas, contribuiria para o melhor entendimento personalizado do perfil tumoral. Além disso, informações metabólicas podem estar associadas na definição de terapias adjuntas da medicina personalizada. Considerando que o metabolismo celular pode ser afetado por mutações indicadores cancerígenas, e que, por exemplo, mais de dois terços dos casos de cânceres apresentam mutações em genes glicolíticos, é promissora a abordagem que unificaria a terapia personalizada associada com a avaliação da reprogramação metabólica, com a finalidade de traçar direcionamentos para a progressão da doença (Bajinka et al., 2024) on one hand, repairable vs. irreparable cell damage, cell fate (proliferation, survival, apoptosis, malignant transformation etc.. Uma das opções de terapias adjuvantes seria a administração de drogas antimetabólicas, que já são usadas contra CPNPC à décadas, como por exemplo, o Pemetrexede – um antifolato presente no regime quimioterápico – combinado com cisplatina e carboplatina (Garassino et al., 2023; Scagliotti et al., 2008; Vogelzang et al., 2003) typically on the based on the primary end point, may be published when key planned co-primary or secondary analyses are not yet available. Clinical Trial Updates provide an opportunity to disseminate additional results from studies, published in JCO or elsewhere, for which the primary end point has already been reported.

We present 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02578680). Inibidores metabólicos poderiam atuar em combinação com TKI. Bloqueadores de EGFR causam uma intensificação na OXPHOS que pode ser explorada por inibidores metabólicos (De Rosa et al., 2015). Essa estratégia já foi testada em ensaios clínicos randomizados de fase II. O ensaio NCT03071705 indicou benefícios significativos no efeito do uso de Metformina (que atua inibindo o complexo I da cadeia respiratória) aliada à EGFR-TKI (Arrieta et al., 2019), já o ensaio NCT01864681 não observou tais benefícios combinando Metformina com Gefitinib (Li et al., 2019). Diferentes drogas bloqueadoras de complexos da cadeia respiratória – como Tamoxifeno, Succinato de  $\alpha$ -Tocoferol, 3-Bromopiruvato – são potenciais candidatos e/ou estão em fases de testes (Majem; Nadal; Muñoz-Pinedo, 2020). Oncogenes clássicos, como *EGFR*, *ALK* e *KRAS*, estão associados com reorganização metabólica, o aumento da glicólise aeróbica e do ciclo das pentoses fosfato (Bajinka et al., 2024) on one hand, repairable vs. irreparable cell damage, cell fate (proliferation, survival, apoptosis, malignant transformation etc.. Células neoplásicas com mutação em *KRAS* apresentam maior entrada de glicose na célula, elevada síntese de enzimas glicolíticas como Piruvato Cinase M2 (do inglês, *Pyruvate Kinase M2* – PKM2) e lactato desidrogenase A (do inglês, *Lactate Dehydrogenase A* – LDHA), e maior canalização de metabólitos



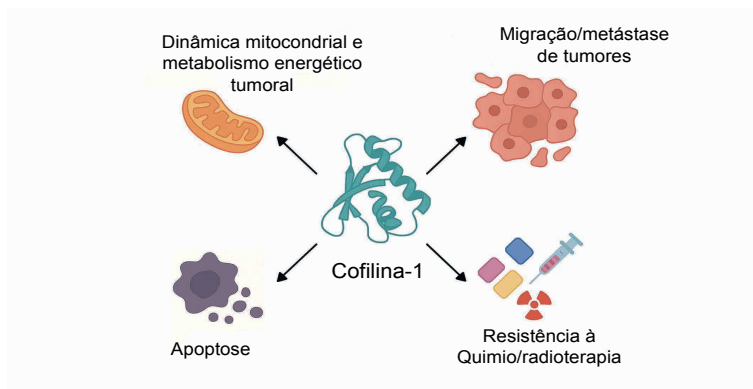
derivados da glicose para o ciclo de Krebs, em modelos com murinos (Eichner et al., 2019; Kerr et al., 2016) a conserved sensor of low cellular energy, can either repress or promote tumor growth depending on the context. However, no studies have examined AMPK function in autochthonous genetic mouse models of epithelial cancer. Here, we examine the role of AMPK in murine KrasG12D-mediated non-small-cell lung cancer (NSCLC. A inibição da hexocinase-2 (do inglês, *Hexokinase 2* – HK2) prejudicou o desenvolvimento de tumores pulmonares portando mutações em *KRAS in vitro* e *in vivo* (Patra et al., 2013) but only in a limited number of normal adult tissues. Using Hk2 conditional knockout mice, we showed that HK2 is required for tumor initiation and maintenance in mouse models of KRas-driven lung cancer, and ErbB2-driven breast cancer, despite continued HK1 expression. Similarly HK2 ablation inhibits the neoplastic phenotype of human lung and breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*. Systemic Hk2 deletion is therapeutic in mice bearing lung tumors without adverse physiological consequences. Hk2 deletion in lung cancer cells suppressed glucose-derived ribonucleotides and impaired glutamine-derived carbon utilization in anaplerosis.”, container-title: "Cancer Cell", DOI: "10.1016/j.ccr.2013.06.014", ISSN: "15356108", issue: "2", journalAbbreviation: "Cancer Cell", language: "en", page: "213-228", source: "DOI.org (Crossref. Ainda, por exemplo, a piruvato carboxilase (PC), responsável por converter piruvato em oxaloacetato, está com expressão elevada em CPNPC (Sellers et al., 2015). *In vitro* e *in vivo*, 2-desoxiglicose e outros inibidores de glicólise foram eficazes em tumores pulmonares, porém ensaios clínicos desapontadores impediram suas perspectivas de uso clínico (Goodwin et al., 2017).

A maioria das novas alternativas terapêuticas de combate ao câncer de pulmão se concentram em um único alvo, uma única molécula aberrante, enquanto que a maioria dos pacientes ou não possui tal anormalidade, ou apresentam ela diluída em uma multitude de mutações. E, mesmo as que possuem, costumam desenvolver resistências ao tratamento. Esse cenário desafiante justifica a busca por modelos de terapia multifatorial, e que considere diferentes aspectos da biologia neoplásica. Para isso, uma promissora alternativa seria a intensificação de estudos avaliando diferentes fluxos metabólicos de pacientes com CPNPC, com o intuito de estratificar tais perfis energéticos, associar isso à mutações indicadoras e identificar suas respectivas vulnerabilidades metabólicas. Isso poderá proporcionar o desenvolvimento de novas opções terapêuticas, crucial principalmente para aqueles pacientes portando perfis mutacionais não inclusos no programa terapêutico vigente, ou para pacientes que adquiriram resistência aos tratamentos.

## COFILINA-1

A Cofilina-1 (produto do gene *CFL1*, em humanos) é uma pequena (~19 kDa) proteína ubíqua, participante da família ADF/cofilinas composta por cofilina-1, cofilina-2 e fator de despolarização de actina (do inglês, *Actin Depolymerizing Factor* – ADF), que, em humanos, apresenta variados níveis de expressão para cada tecido. A cofilina-1 é, primordialmente, uma proteína citoplasmática com função de regulação do citoesqueleto de actina, orquestrando formação de protrusões na membrana e motilidade celular. Sua estrutura molecular é capaz de se ligar com actinas monoméricas e filamentosas. Assim que ocorre a ligação, a cofilina-1 muda sua orientação conformacional, rompendo o filamento e despolimerizando regiões próximas às pontas da actina (Chan et al, 2009; Hotulainen et al, 2005; Nishida; Maekawa; Sakai, 1984). Tal regulação do citoesqueleto é influenciada por fatores externos e internos como: pH local, estresse oxidativo, fosforilação, acetilação, ubiquitinação e S-nitrosilação (Kovaleva et al, 2025). A cofilina-1 pode ser regulada, por exemplo, através da fosforilação de *LIM-Kinases 1 and 2* (LIMK1 e LIMK2) e *Testis-Specific Serine/Threonine* (TES), inativando-a (Kang et al., 2022).

Apesar de ser conhecida como uma proteína citoplasmática, a distribuição celular e a função da cofilina-1 são altamente dinâmicas. Além de regulação do citoesqueleto, estudos recentes sugerem funções envolvendo morte celular, disfunções mitocondriais, manutenção da integridade e arquitetura nuclear, regulação transcricional, reparo a danos de ácido desoxirribonucleico (do inglês, *desoxyribonucleic acid* – DNA) e metabolismo lipídico (Davis et al., 2023; Domingues et al., 2020; Klamt et al., 2009; Li et al., 2015; Liu et al., 2017). A translocação da proteína para o núcleo é associada à condições de estresse, podendo afetar o reparo de DNA e causar a parada do ciclo celular na fase G1 (Tsai et al., 2009). A translocação da cofilina-1 para mitocôndrias, que possui afinidade para se ligar diretamente à organela pois apresenta aminoácidos em posições específicas de sua estrutura, impacta na homeostase, metabolismo lipídico e dinâmica mitocondriais (Davis et al., 2023; Hu et al., 2020). A presença da cofilina-1 na mitocôndria, geralmente na forma defosforilada, oxidada e/ou ubiquitinada, resulta em diminuição do potencial de membrana mitocondrial, e está muito associada com a iniciação de apoptose ou necrose (Chua et al., 2003; Klamt et al., 2009; Kovaleva et al., 2020; Rehklau et al., 2017). A Cofilina-1 coordena o tráfego e morfologia mitocondriais, moderando sua interação com o citoesqueleto. Ela recruta a proteína Drp1, induz a fissão mitocondrial, podendo ativar, também, a liberação de citocromo c e caspase-9, resultando em apoptose. Menores níveis de cofilina-1 fosforilada e Drp1 desfosforiladas, através da via de sinalização ROCK1/PI3K/Akt e Src/Akt/mTOR, estão associados com maior fissão mitocondrial (Hu et al., 2020; Li et al., 2015). Além disso, a cofilina-1 oxidada em um de seus resíduos de cisteína participa diretamente na abertura do poro de permeabilidade transitória mitocondrial e liberação do citocromo c (Klamt et al., 2009).



**Figura 2 - Cofilina-1 e sua associação com o câncer.** A proteína cofilina-1 é associada, no câncer, com desregulação da dinâmica mitocondrial e do metabolismo celular, regulação da apoptose e resistência a quimioterapia e radioterapia.

Há mais de 50 anos a cofilina-1 atraiu a atenção de pesquisadores por sua associação, ainda não satisfatoriamente esclarecida, com inúmeros tipos de câncer. Atualmente, evidências apontam para o papel da cofilina-1 na migração, invasão, desregulação transcricional em células neoplásicas, apoptose e resistência à radioterapia, quimioterapia e imunoterapia (Liao et al., 2017; Liu et al., 2017; Sousa-Squiavinato; Morgado-Díaz, 2024; Zhuang et al., 2018). Os níveis de ácido ribonucleico mensageiros (do inglês, *messenger ribonucleic acid* – mRNA) de cofilina-1 se encontram elevados em diversos tumores, incluindo CPNPC, câncer de próstata, câncer de mama, melanomas, câncer de ovário e de bexiga. Tal superexpressão está correlacionada com proliferação, metástase e pior taxa de sobrevivência à doença, posicionando a cofilina-1 como um potencial biomarcador de diagnóstico/prognóstico (Bracalente et al., 2018; Castro et al., 2010; Ibañez et al., 2019; Lu et al., 2015; Müller et al., 2011; Sousa-Squiavinato; Morgado-Díaz, 2024). A associação de elevados níveis de cofilina-1 com a progressão tumoral, e o subsequente bloqueio de rotas biológicas associadas, já foi apontada como potencial estratégia terapêutica em inúmeros modelos tumorais (Luo et al., 2025; Tang et al., 2014; Zhuang et al., 2018). Diversos esforços se concentram em explorar o papel da cofilina-1 em CPNPC. Um estudo indicou que a inativação farmacológica de LIMK2, permitindo mais cofilina-1 defosforiladas e, portanto, ativas, resultou em tumorigênese (Xu et al., 2019). Outro trabalho com CPNPC apontou para a associação entre altos níveis de mRNA de cofilina-1 e resistência a 22 de 33 drogas alquilantes testadas, incluindo cisplatina e carboplatina (Castro et al., 2010). Ainda, a regulação de cofilina-1 pode estar correlacionada com, por exemplo, a síntese e degradação do receptor de superfície *EGFR*, importante oncogene de adenocarcinomas pulmonares (Kovaleva et al., 2025; Müller et al., 2015).

Motivados pelo acúmulo de evidências sobre a relação da cofilina-1 com diversos processos malignos em células neoplásicas, diversos estudos avaliaram potenciais agentes farmacológicos com alvos em rotas e vias de sinalização nas quais a cofilina-1 participa. Tais esforços se apresentam ainda mais fundamentais no contexto de combate ao câncer quando consideramos o papel da cofilina-1 em respostas de resistência à quimioterapia, radioterapia e imunoterapia. Por exemplo, ao considerarmos a função da cofilina-1 de recrutamento da proteína Drp1 e promoção da fissão mitocondrial, é possível estimar uma relação causal com a evidência de que padrões de redes mitocondriais fragmentadas são reportados em várias linhagens celulares tumorais, e que isso também está relacionado com aquisição de resistência à radioterapia (Sousa-Squiavinato; Morgado-Díaz, 2024). Provocada pelo estímulo estressor radioterápico, a cofilina-1 oxidada reduz sua afinidade com actina, causando um rearranjo do citoesqueleto, proporcionando a translocação mitocondrial e ativação de apoptose (Klamt et al., 2009; Wabnitz et al., 2010). Em linhagens celulares de glioma e astrocitoma resistentes à radioterapia, os níveis de cofilina-1 estão elevados, podendo indicar uma associação com a via de sinalização de sobrevivência celular RAC1-WAVE2-Arp2/3 (Du et al., 2015; Zhou et al., 2016). Ainda, a proteômica de pacientes com astrocitoma apontou que os níveis de cofilina-1 se encontram aumentados em casos de resistência à radioterapia (Yan et al., 2012). Em adenocarcinoma pulmonares, os níveis de cofilina-1 se mostraram elevados após radioterapia, com possível mediação da via de sinalização RAC1-PAK1-LIMK1-CFL1 na ativação de mecanismos de sobrevivência, em modelos *in vitro* e *in vivo* (Tan et al., 2020; Wei et al., 2012). Assim como na radioterapia, as propriedades funcionais da cofilina-1 contribuem para sua natureza de resistência à tratamentos de quimioterapia. No aspecto de remodelamento do citoesqueleto, filamentos de actina foram associados com disfunções em canais aniônicos na membrana celular e funcionamento de transportadores de drogas, resultando em menor absorção farmacológica (Shimizu et al., 2020). Em diversos estudos, os níveis de cofilina-1 ou p-cofilina-1 foram associados com resistências ao tratamento com adriamicina ou docetaxel, vincristina, metotrexato ou doxorubicina, taxol, paclitaxel ou carboplatina, cisplatina, e daurorubicina e mitoxantrona, em linhagens celulares de próstata, osteosarcoma, ovário, bexiga e pâncreas, respectivamente (Chen et al., 2020; Hensley et al., 2019; Li et al., 2013; Min et al., 2021; Sinha et al., 1999; Zhang et al., 2011; Zu et al., 2015). Em linhagens celulares de câncer de mama, a combinação de cefarantina (inibidor de mitofagia) e epirrubina (indutor de estresse oxidativo mitocondrial) resultou em translocação de cofilina-1 para mitocôndrias, ativação de caspase-3, liberação de citocromo c e apoptose (Shen et al., 2022). O atual tratamento de leucemia promielocítica aguda, com trióxido de arsênio resultou em diminuição dos níveis de cofilina-1, translocação da mesma para mitocôndrias e apoptose (Zhu et al., 2020). Células neoplásicas de CPNPC, câncer gástrico e de

bexiga apresentam maior expressão da proteína *p21-activated kinase 4 (PAK4)*, que fosforila LINK1 que, por sua vez, fosforila a cofilina-1, inativando-a (Won et al., 2019). Sua inibição com LCH-7749944 ou KTP-8752 bloqueia proliferação, migração, e induz apoptose de linhagens celulares de câncer gástrico ou de mama, respectivamente. A administração oral *in vivo* de KPT-9274 resultou em redução tumoral (Rane et al., 2017; Zhang et al., 2012)

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O acúmulo de evidências discutidas nesse capítulo contribuem para sugerirmos a cofilina-1 como um potencial biomarcador em adenocarcinomas pulmonares para definição e acompanhamento do prognóstico da doença, assim como alvo terapêutico na escolha do melhor tratamento possível para o paciente. Por exemplo, seu desempenho, direto ou não, na resistência ao tratamento pode ser usado como informação adicional na determinação da estratégia terapêutica. Também, a combinação de agentes farmacológicos, convencionais no combate tumoral ou não, com alvos em alterações de funções bioenergéticas envolvendo mitocôndrias e sua relação com o citoesqueleto são uma promissora opção para garantir maior resposta oncológica, proporcionando novas alternativas terapêuticas para desafios de carcinogênese, sobrevivência celular, metástase e resistência à quimioterapia, radioterapia e imunoterapia.

## REFERÊNCIAS

- ANDERSON, Gray R. *et al.* Dysregulation of mitochondrial dynamics proteins are a targetable feature of human tumors. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 1677, 26 abr. 2018. Disponível em: doi:10.1038/s41467-018-04033-x.
- ARRIETA, Oscar *et al.* Effect of Metformin Plus Tyrosine Kinase Inhibitors Compared With Tyrosine Kinase Inhibitors Alone in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Lung Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. **JAMA Oncol.** 2019;5(11):e192553. Disponível em: doi:10.1001/jamaoncol.2019.2553.
- BAJINKA, Ousman *et al.* Energy metabolism as the hub of advanced non-small cell lung cancer management: a comprehensive view in the framework of predictive, preventive, and personalized medicine. **EPMA Journal**, v. 15, n. 2, p. 289–319, 8 abr. 2024. Disponível em: doi:10.1007/s13167-024-00357-5.
- BRACALENTE, Candelaria *et al.* Cofilin-1 levels and intracellular localization are associated with melanoma prognosis in a cohort of patients. **Oncotarget**, v. 9, n. 35, p. 24097–24108, 8 maio 2018. Disponível em: doi:10.18632/oncotarget.25303.

BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, maio 2024. Disponível em: doi:10.3322/caac.21834.

CAIOLA, Elisa *et al.* Different metabolic responses to PI3K inhibition in NSCLC cells harboring wild-type and G12C mutant KRAS. **Oncotarget**, v. 7, n. 32, p. 51462–51472, 9 ago. 2016. Disponível em: doi:10.18632/oncotarget.9849.

CASTRO, Mauro Antonio Alves *et al.* *CFL1* expression levels as a prognostic and drug resistance marker in nonsmall cell lung cancer. **Cancer**, v. 116, n. 15, p. 3645–3655, ago. 2010. Disponível em: doi:10.1002/cncr.25125.

CHAN, Chikio; BELTZNER, Christopher C.; POLLARD, Thomas D. Cofilin dissociates Arp2/3 complex and branches from actin filaments. **Curr Biol**. 2009;19(7):537-545. Disponível em: doi:10.1016/j.cub.2009.02.060.

CHEN, Liankuai *et al.* Identification of cofilin-1 as a novel mediator for the metastatic potentials and chemoresistance of the prostate cancer cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 880, p. 173100, ago. 2020. Disponível em: doi:10.1016/j.ejphar.2020.173100.

CHUA, Boon Tin *et al.* Mitochondrial translocation of cofilin is an early step in apoptosis induction. **Nature Cell Biology**, v. 5, n. 12, p. 1083–1089, dez. 2003. Disponível em: doi:10.1038/ncb1070.

DAVIDSON, Shawn M. *et al.* Environment Impacts the Metabolic Dependencies of Ras-Driven Non-Small Cell Lung Cancer. **Cell Metabolism**, v. 23, n. 3, p. 517–528, mar. 2016. Disponível em: doi:10.1016/j.cmet.2016.01.007.

DAVIS, Jack *et al.* A dynamic actin cytoskeleton is required to prevent constitutive VDAC-dependent MAPK signalling and aberrant lipid homeostasis. **iScience**, v. 26, n. 9, p. 107539, set. 2023. Disponível em: doi:10.1016/j.isci.2023.107539.

DE ROSA, Viviana *et al.* Reversal of Warburg Effect and Reactivation of Oxidative Phosphorylation by Differential Inhibition of EGFR Signaling Pathways in Non-Small . **Clinical Cancer Research**, v. 21, n. 22, p. 5110–5120, 15 nov. 2015. Disponível em: doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0375.

DOMINGUES, Catarina *et al.* Cofilin-1 Is a Mechanosensitive Regulator of Transcription. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 678, 30 jul. 2020. Disponível em: doi:10.3389/fcell.2020.00678.

DU, Hua-Qing *et al.* Increasing radiosensitivity with the downregulation of cofilin-1 in U251 human glioma cells. **Molecular Medicine Reports**, v. 11, n. 5, p. 3354–3360, maio 2015. Disponível em: doi:10.3892/mmr.2014.3125.

EICHNER, Lillian J. *et al.* Genetic Analysis Reveals AMPK Is Required to Support Tumor Growth in Murine Kras-Dependent Lung Cancer Models. **Cell Metabolism**, v. 29, n. 2, p. 285–302.e7, fev. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.cmet.2018.10.005.

GARASSINO, Marina C. *et al.* Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 11, p. 1992–1998, 10 abr. 2023. Disponível em: doi.org/10.1200/JCO.22.01989.

GHOSH, Poorva *et al.* Mitochondria Targeting as an Effective Strategy for Cancer Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 9, p. 3363, 9 maio 2020. Disponível em: doi:10.3390/ijms21093363.

GLASAUER, Andrea *et al.* Targeting SOD1 reduces experimental non–small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 1, p. 117–128, 2 jan. 2014. Disponível em: doi:10.1172/JCI71714.

GOODWIN, Justin *et al.* The distinct metabolic phenotype of lung squamous cell carcinoma defines selective vulnerability to glycolytic inhibition. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 15503, 26 maio 2017. Disponível em: doi: 10.1038/ncomms15503.

GUO, Shuang *et al.* Metabolic-Related Gene Prognostic Index for Predicting Prognosis, Immunotherapy Response, and Candidate Drugs in Ovarian Cancer. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 64, n. 3, p. 1066–1080, 12 fev. 2024. Disponível em: doi:10.1021/acs.jcim.3c01473.

GWINN, Dana M. *et al.* Oncogenic KRAS Regulates Amino Acid Homeostasis and Asparagine Biosynthesis via ATF4 and Alters Sensitivity to L-Asparaginase. **Cancer Cell**, v. 33, n. 1, p. 91–107.e6, jan. 2018. Disponível em: doi:10.1016/j.ccell.2017.12.003.

HAN, Mingyu *et al.* Cell components of tumor microenvironment in lung adenocarcinoma: Promising targets for small-molecule compounds. **Chinese Medical Journal**, v. 138, n. 8, p. 905–915, 20 abr. 2025. Disponível em: doi:10.1097/CM9.0000000000003341.

HANAHAHAN, Douglas. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, v. 12, n. 1, p. 31–46, 1 jan. 2022. Disponível em: doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059.



HENSLEY, Patrick J. *et al.* Predictive value of phenotypic signatures of bladder cancer response to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 37, n. 9, p. 572.e1-572.e11, set. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.urolonc.2019.06.020.

HERBST, Roy S. *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1540–1550, abr. 2016. Disponível em: doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7.

HOTULAINEN, Pirta *et al.* Actin-depolymerizing factor and cofilin-1 play overlapping roles in promoting rapid F-actin depolymerization in mammalian nonmuscle cells. **Mol Biol Cell**. 2005;16(2):649-664. Disponível em: doi:10.1091/mbc.e04-07-0555.

HOWELL JR., Mark C. *et al.* EGFR TKI resistance in lung cancer cells using RNA sequencing and analytical bioinformatics tools. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 41, n. 19, p. 9808–9827, 24 nov. 2023. Disponível em: doi:10.1080/07391102.2022.2153269.

HU, Jinjiao *et al.* ROCK1 activation-mediated mitochondrial translocation of Drp1 and cofilin are required for arnidiol-induced mitochondrial fission and apoptosis. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 39, n. 1, p. 37, dez. 2020. Disponível em: doi:10.1186/s13046-020-01545-7.

HU, Junyi *et al.* Multi-omic profiling of clear cell renal cell carcinoma identifies metabolic reprogramming associated with disease progression. **Nature Genetics**, v. 56, n. 3, p. 442–457, mar. 2024. Disponível em: doi:10.1038/s41588-024-01662-5.

HUANG, Qing *et al.* Advances in molecular pathology and therapy of non-small cell lung cancer. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 10, n. 1, p. 186, 15 jun. 2025. Disponível em: doi:10.1038/s41392-025-02243-6.

IBAÑEZ, Irene L. *et al.* Potential predictive value of cofilin-1 for metastasis occurrence in a small cohort of Argentinian patients with mid-low Breslow thickness melanoma. **Pathology - Research and Practice**, v. 215, n. 10, p. 152582, out. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.prp.2019.152582.

IMIELINSKI, Marcin *et al.* Mapping the Hallmarks of Lung Adenocarcinoma with Massively Parallel Sequencing. **Cell**, v. 150, n. 6, p. 1107–1120, set. 2012. Disponível em: doi:10.1016/j.cell.2012.08.029.

JAMAL-HANJANI, Mariam *et al.* Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 22, p. 2109–2121, jun. 2017. Disponível em: doi:10.1056/NEJMoa1616288.

KANG, Xi *et al.* The phosphorylation level of Cofilin-1 is related to the pathological subtypes of gastric cancer. **Medicine**, v. 101, n. 43, p. e31309, 28 out. 2022. Disponível em: doi:10.1097/MD.00000000000031309.

KASHIMA, Yukie *et al.* Single-Cell Analyses Reveal Diverse Mechanisms of Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer. **Cancer Research**, v. 81, n. 18, p. 4835–4848, 15 set. 2021. Disponível em: doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-2811.

KERR, Emma M. *et al.* Mutant Kras copy number defines metabolic reprogramming and therapeutic susceptibilities. **Nature**, v. 531, n. 7592, p. 110–113, 3 mar. 2016. Disponível em: doi:10.1038/nature16967.

KLAMT, Fábio *et al.* Oxidant-induced apoptosis is mediated by oxidation of the actin-regulatory protein cofilin. **Nature Cell Biology**, v. 11, n. 10, p. 1241–1246, out. 2009. Disponível em: doi:10.1038/ncb1968.

KOVALEVA, T. F. *et al.* A New Cofilin-Dependent Mechanism for the Regulation of Brain Mitochondria Biogenesis and Degradation. **Sovremennyye tehnologii v medicine**, v. 12, n. 1, p. 6, fev. 2020. Disponível em: doi:10.17691/stm2020.12.1.01.

KOVALEVA, Tatiana *et al.* Cofilin(s) and Mitochondria: Function Beyond Actin Dynamics. **Int J Mol Sci**. 2025;26(9):4094. Published 2025 Apr 25. Disponível em: doi:10.3390/ijms26094094.

LEBLEU, Valerie S. *et al.* PGC-1 $\alpha$  mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis. **Nature Cell Biology**, v. 16, n. 10, p. 992–1003, out. 2014. Disponível em: doi:10.1038/ncb3039.

LEONE, Robert D. *et al.* Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion. **Science**, v. 366, n. 6468, p. 1013–1021, 22 nov. 2019. Disponível em: doi:10.1126/science.aav2588.

LI, Guo-bing *et al.* Mitochondrial translocation of cofilin is required for allyl isothiocyanate-mediated cell death via ROCK1/PTEN/PI3K signaling pathway. **Cell Communication and Signaling**, v. 11, n. 1, p. 50, dez. 2013. Disponível em: doi:10.1186/1478-811X-11-50.

LI, Guobing *et al.* Mitochondrial translocation and interaction of cofilin and Drp1 are required for erucin-induced mitochondrial fission and apoptosis. **Oncotarget**, v. 6, n. 3, p. 1834–1849, 30 jan. 2015. Disponível em: doi:10.18632/oncotarget.2795.

LI, Li *et al.* Combination of Metformin and Gefitinib as First-Line Therapy for Nondiabetic Advanced NSCLC Patients with EGFR Mutations: A Randomized, Double-Blind Phase II Trial. **Clinical Cancer Research**, v. 25, n. 23, p. 6967–6975, 1 dez. 2019. Disponível em: doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0437.

LI, Min *et al.* Upregulation of phosphorylated cofilin 1 correlates with taxol resistance in human ovarian cancer in vitro and in vivo. **Oncology Reports**, v. 29, n. 1, p. 58–66, jan. 2013. Disponível em: doi:10.3892/or.2012.2078.

LIAO, P. H. *et al.* Phosphorylation of cofilin-1 by ERK confers HDAC inhibitor resistance in hepatocellular carcinoma cells via decreased ROS-mediated mitochondria injury. **Oncogene**, v. 36, n. 14, p. 1978–1990, 6 abr. 2017. Disponível em: doi:10.1038/onc.2016.357.

LINDEMAN, Neal I. *et al.* Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 142, n. 3, p. 321–346, 1 mar. 2018. Disponível em: doi:10.5858/arpa.2017-0388-CP.

LIU, Geou-Yarh *et al.* Mutant KRas-Induced Mitochondrial Oxidative Stress in Acinar Cells Upregulates EGFR Signaling to Drive Formation of Pancreatic Precancerous Lesions. **Cell Reports**, v. 14, n. 10, p. 2325–2336, mar. 2016. Disponível em: doi:10.1016/j.celrep.2016.02.029.

LIU, Tian *et al.* Cofilin-mediated Neuronal Apoptosis via p53 Translocation and PLD1 Regulation. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 11532, 14 set. 2017. Disponível em: doi:10.1038/s41598-017-09996-3.

LU, Li *et al.* Overexpression of cofilin 1 in prostate cancer and the corresponding clinical implications. **Oncology Letters**, v. 9, n. 6, p. 2757–2761, jun. 2015. Disponível em: doi:10.3892/ol.2015.3133.

LUO, Yuanyuan *et al.* Triptonoterpene promotes the mitochondrial translocation of cofilin-1 to induce apoptosis in gastric cancer cells by regulating actin dynamics. **Biochemical Pharmacology**, v. 241, p. 117173, nov. 2025. Disponível em: doi:10.1016/j.bcp.2025.117173.

MAJEM, Blanca; NADAL, Ernest; MUÑOZ-PINEDO, Cristina. Exploiting metabolic vulnerabilities of Non small cell lung carcinoma. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 98, p. 54–62, fev. 2020. Disponível em: doi:10.1016/j.semcdb.2019.06.004.

MCBRIDE, Heidi M.; NEUSPIEL, Margaret; WASIAK, Sylwia. Mitochondria: More Than Just a Powerhouse. **Current Biology**, v. 16, n. 14, p. R551–R560, jul. 2006. Disponível em: doi:10.1016/j.cub.2006.06.054.

MIN, Li *et al.* Phosphorylation of Cofilin-1 Enhances Paclitaxel Resistance of Epithelial Ovarian Cancer Cells by Inhibiting Apoptosis. **Biomed Environ Sci**, 2021;34(6):465–477. Disponível em: doi:10.3967/bes2021.063.

MOMCILOVIC, Milica *et al.* Targeted Inhibition of EGFR and Glutaminase Induces Metabolic Crisis in EGFR Mutant Lung Cancer. **Cell Reports**, v. 18, n. 3, p. 601–610, jan. 2017. Disponível em: doi:10.1016/j.celrep.2016.12.061.

MÜLLER, Carolina B. *et al.* Validation of cofilin-1 as a biomarker in non-small cell lung cancer: application of quantitative method in a retrospective cohort. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 137, n. 9, p. 1309–1316, set. 2011. Disponível em: doi:10.1007/s00432-011-1001-5.

MÜLLER, Carolina Beatriz *et al.* Potential crosstalk between cofilin-1 and EGFR pathways in cisplatin resistance of non-small-cell lung cancer. **Oncotarget**, v. 6, n. 6, p. 3531–3539, 28 fev. 2015. Disponível em: doi:10.18632/oncotarget.3471.

NISHIDA, E., MAEKAWA S., SAKAI H. Cofilin, a protein in porcine brain that binds to actin filaments and inhibits their interactions with myosin and tropomyosin. **Biochemistry**. 1984;23(22):5307–5313. Disponível em: doi:10.1021/bi00317a032.

PADANAD, Mahesh S. *et al.* Fatty Acid Oxidation Mediated by Acyl-CoA Synthetase Long Chain 3 Is Required for Mutant KRAS Lung Tumorigenesis. **Cell Reports**, v. 16, n. 6, p. 1614–1628, ago. 2016. Disponível em: doi:10.1016/j.celrep.2016.07.009.

PATRA, Krushna C. *et al.* Hexokinase 2 Is Required for Tumor Initiation and Maintenance and Its Systemic Deletion Is Therapeutic in Mouse Models of Cancer. **Cancer Cell**, v. 24, n. 2, p. 213–228, ago. 2013. Disponível em: doi:10.1016/j.ccr.2013.06.014.

PRIEST, Katherine *et al.* Evolution of acquired resistance in a ROS1+ KRAS G12C+ NSCLC through the MAPK pathway. **npj Precision Oncology**, v. 7, n. 1, p. 9, 23 jan. 2023. Disponível em: doi:10.1038/s41698-023-00349-0.

RANE, Chetan *et al.* A novel orally bioavailable compound KPT-9274 inhibits PAK4, and blocks triple negative breast cancer tumor growth. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 42555, 15 fev. 2017. Disponível em: doi.org/10.1038/srep42555.

RECK, Martin *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 19, p. 1823–1833, 10 nov. 2016. Disponível em: doi:10.1056/NEJMoa1606774.

REHKLAU, Katharina *et al.* Cofilin1-dependent actin dynamics control DRP1-mediated mitochondrial fission. **Cell Death & Disease**, v. 8, n. 10, p. e3063–e3063, 5 out. 2017. Disponível em: doi:10.1038/cddis.2017.448.

REHMAN, Jalees *et al.* Inhibition of mitochondrial fission prevents cell cycle progression in lung cancer. **The FASEB Journal**, v. 26, n. 5, p. 2175–2186, maio 2012. Disponível em: doi:10.1096/fj.11-196543.

RODAK, Olga *et al.* Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. **Cancers**, v. 13, n. 18, p. 4705, 20 set. 2021. Disponível em: doi:10.3390/cancers13184705.

SCAGLIOTTI, Giorgio Vittorio *et al.* Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 21, p. 3543–3551, 20 jul. 2008. Disponível em: doi:10.1200/JCO.2007.15.0375.

SELLERS, Katherine *et al.* Pyruvate carboxylase is critical for non-small-cell lung cancer proliferation. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 2, p. 687–698, 2 fev. 2015. Disponível em: doi:10.1172/JCI72873.

SHEN, Li-wen *et al.* Cepharanthine sensitizes human triple negative breast cancer cells to chemotherapeutic agent epirubicin via inducing cofilin oxidation-mediated mitochondrial fission and apoptosis. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 43, n. 1, p. 177–193, jan. 2022. Disponível em: doi:10.1038/s41401-021-00715-3.

SHIMIZU, Takahiro *et al.* Impaired actin filaments decrease cisplatin sensitivity via dysfunction of volume-sensitive Cl<sup>−</sup> channels in human epidermoid carcinoma cells. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 12, p. 9589–9600, dez. 2020. Disponível em: doi:10.1002/jcp.29767.

SHOLL, Lynette M. Biomarkers in Lung Adenocarcinoma: A Decade of Progress. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 139, n. 4, p. 469–480, 1 abr. 2015. Disponível em: doi:10.5858/arpa.2014-0128-RA.

SIEGEL, Rebecca L. *et al.* Cancer statistics, 2025. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 75, n. 1, p. 10–45, jan. 2025. Disponível em: doi:10.3322/caac.21871.

SINHA, Pranav *et al.* Increased expression of epidermal fatty acid binding protein, cofilin, and 14-3-3- $\sigma$  (stratifin) detected by two-dimensional gel electrophoresis, mass spectrometry and microsequencing of drug-resistant human adenocarcinoma of the pancreas. **Electrophoresis**, v. 20, n. 14, p. 2952–2960, 1 out. 1999. Disponível em: doi:10.1002/(SICI)1522-2683(19991001)20:14<2952::AID-ELPS2952>3.0.CO;2-H.

SOUSA-SQUIAVINATO, Annie C.M., & MORGADO-DÍAZ, José A. A glimpse into cofilin-1 role in cancer therapy: A potential target to improve clinical outcomes?. **Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer**, 1879(2), 189087. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189087>.

TAKEUCHI, Toshiyuki *et al.* Expression Profile–Defined Classification of Lung Adenocarcinoma Shows Close Relationship With Underlying Major Genetic Changes and Clinicopathologic Behaviors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 11, p. 1679–1688, 20 abr. 2006. Disponível em: doi:10.1200/JCO.2005.03.8224.

TAN, Shiming *et al.* RAC1 Involves in the Radioresistance by Mediating Epithelial-Mesenchymal Transition in Lung Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 649, 28 abr. 2020. Disponível em: doi:10.3389/fonc.2020.00649.

TANG, Qingfeng *et al.* Mitochondrial translocation of cofilin-1 promotes apoptosis of gastric cancer BGC-823 cells induced by ursolic acid. **Tumor Biology**, v. 35, n. 3, p. 2451–2459, mar. 2014. Disponível em: doi:10.1007/s13277-013-1325-7.

THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. **Nature**, v. 511, n. 7511, p. 543–550, 31 jul. 2014. Disponível em: doi:10.1038/nature13385.

DEKKER, Lennard J.M. *et al.* Metabolic changes related to the IDH1 mutation in gliomas preserve TCA-cycle activity: An investigation at the protein level. **FASEB J.** 2020;34(3):3646–3657. Disponível em: doi:10.1096/fj.201902352R.

TRAVIS, William D. *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 6, n. 2, p. 244–285, fev. 2011. Disponível em: doi:10.1097/JTO.0b013e318206a221.

TSAL, Cheng-Han *et al.* Regulated expression of cofilin and the consequent regulation of p27kip1 are essential for G1 phase progression. **Cell Cycle**, v. 8, n. 15, p. 2365–2374, ago. 2009. Disponível em: doi:10.4161/cc.8.15.9072.

TSOULOS, Nikolaos *et al.* Tumor molecular profiling of NSCLC patients using next generation sequencing. **Oncology Reports**, 23 out. 2017. Disponível em: doi:10.3892/or.2017.6051.

VOGELZANG, Nicholas J. *et al.* Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 14, p. 2636–2644, 15 jul. 2003. Disponível em: doi:10.1200/JCO.2003.11.136.

WABNITZ, G. H. *et al.* Mitochondrial translocation of oxidized cofilin induces caspase-independent necrotic-like programmed cell death of T cells. **Cell Death & Disease**, v. 1, n. 7, p. e58–e58, 22 jul. 2010. Disponível em: doi:10.1038/cddis.2010.36.

WANG, Liang *et al.* Increased glutamine anabolism sensitizes non-small cell lung cancer to gefitinib treatment. **Cell Death Discovery**, v. 4, n. 1, p. 84, 9 ago. 2018. Disponível em: doi:10.1038/s41420-018-0086-x.

WEI, Rui *et al.* Comparative proteomic and radiobiological analyses in human lung adenocarcinoma cells. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 359, n. 1–2, p. 151–159, jan. 2012. Disponível em: doi:10.1007/s11010-011-1008-x.

WON, So-Yoon *et al.* PAK4 signaling in health and disease: defining the PAK4–CREB axis. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 51, n. 2, p. 1–9, fev. 2019. Disponível em: doi.org/10.1038/s12276-018-0204-0.

WU, Fengying *et al.* Single-cell profiling of tumor heterogeneity and the microenvironment in advanced non-small cell lung cancer. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 2540, 5 maio 2021. Disponível em: doi:10.1038/s41467-021-22801-0.

XU, Meng *et al.* MED12 exerts an emerging role in actin-mediated cytokinesis via LIMK2/cofilin pathway in NSCLC. **Molecular Cancer**, v. 18, n. 1, p. 93, dez. 2019. Disponível em: doi:10.1186/s12943-019-1020-4.

YAN, Hai *et al.* IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. **The new england journal of medicine**, 2009. Disponível em: doi:10.1056/NEJMoa0808710.

YAN, Hua *et al.* Over-Expression of Cofilin-1 and Phosphoglycerate Kinase 1 in Astrocytomas Involved in Pathogenesis of Radioresistance. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 18, n. 9, p. 729–736, set. 2012. Disponível em: doi:10.1111/j.1755-5949.2012.00353.x.

YATABE, Yasushi. Molecular pathology of non-small cell carcinoma. **Histopathology**. 2024;84(1):50-66. Disponível em: doi:10.1111/his.15080.



YU, Helena A.; PLANCHARD, David; LOVLY, Christine M. Sequencing Therapy for Genetically Defined Subgroups of Non-Small Cell Lung Cancer. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, n. 38, p. 726–739, maio 2018. Disponível em: doi:10.1200/EDBK\_201331.

YU, Meifang *et al.* Mitochondrial fusion exploits a therapeutic vulnerability of pancreatic cancer. **JCI Insight**, v. 4, n. 16, p. e126915, 22 ago. 2019. Disponível em: doi:10.1172/jci.insight.126915.19.

ZHANG, Hanyang *et al.* Overexpression of LIMK1 Promotes Migration Ability of Multidrug-Resistant Osteosarcoma Cells. **Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics**, v. 19, n. 10, p. 501–509, 1 out. 2011. Disponível em: doi:10.3727/096504012x13286534482511.

ZHANG, Jian *et al.* LCH-7749944, a novel and potent p21-activated kinase 4 inhibitor, suppresses proliferation and invasion in human gastric cancer cells. **Cancer Letters**, v. 317, n. 1, p. 24–32, abr. 2012. Disponível em: doi:10.1016/j.canlet.2011.11.007.

ZHANG, Yingsheng *et al.* Metabolic switch regulates lineage plasticity and induces synthetic lethality in triple-negative breast cancer. **Cell Metabolism**, v. 36, n. 1, p. 193–208.e8, jan. 2024. Disponível em: doi:10.1016/j.cmet.2023.12.003.

ZHOU, Tao *et al.* Inhibition of the Rac1-WAVE2-Arp2/3 signaling pathway promotes radiosensitivity via downregulation of cofilin-1 in U251 human glioma cells. **Molecular Medicine Reports**, v. 13, n. 5, p. 4414–4420, maio 2016. Disponível em: doi:10.3892/mmr.2016.5088.

ZHOU, Zhe *et al.* Single cell atlas reveals multilayered metabolic heterogeneity across tumour types. **eBioMedicine**, v. 109, p. 105389, nov. 2024. Disponível em: doi:10.1016/j.ebiom.2024.105389.

ZHU, Huachao *et al.* Role of cofilin-1 in arsenic trioxide-induced apoptosis of NB4-R1 cells. **Molecular Medicine Reports**, v. 22, n. 6, p. 4645–4654, 8 out. 2020. Disponível em: doi:10.3892/mmr.2020.11570.

ZHUANG, Hao *et al.* Downregulation of glycine decarboxylase enhanced cofilin-mediated migration in hepatocellular carcinoma cells. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 120, p. 1–12, maio 2018. Disponível em: doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.003.

ZU, Shulu *et al.* Evaluation of Docetaxel-Sensitive and Docetaxel-Resistant Proteomes in PC-3 Cells. **Urologia Internationalis**, v. 95, n. 1, p. 114–119, 2015. Disponível em: doi:10.1159/000351263.