


## **L-ASPARAGINASE; NOSSO CALCANHAR DE AQUILES NA QUIMIOTERAPIA ANTICÂNCER**

### **L-ASPARAGINASE: OUR ACHILLES' HEEL IN ANTICANCER CHEMOTHERAPY**

### **L-ASPARAGINASA: NUESTRO TALÓN DE AQUILES EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER**

 <https://doi.org/10.56238/arev7n11-005>

**Data de submissão:** 04/10/2025

**Data de publicação:** 04/11/2025

**Pedro Andrade de Souza**

Bacharel em Biotecnologia

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná

E-mail: andrade.clrb@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-7986-8588>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8211608906717185>

**Nicolý Subtil de Oliveira**

Doutora

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná

E-mail: nicolysubtil@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5570-8036>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2582151365128069>

**Vinicius Chaves Mesacasa**

Bacharel em Farmácia

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná

E-mail: vinicius.mesacasa@pucpr.edu.br

Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-7320-4263>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0492195579354795>

**Edvaldo Antonio Ribeiro Rosa**

Doutor

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná

E-mail: edvaldo.rosa@pucpr.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6087-4365>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0044725468382508>

## **1 INTRODUÇÃO**

Em 2017, pacientes de Leucemia Linfocítica Aguda (ALL), Leucemia Mieloide Aguda (AML) e alguns tipos de Linfoma não-Hodgkin foram atingidos com a possibilidade de substituição da medicação-padrão, descontinuada pelo fornecedor tradicional, por outra, de qualidade supostamente questionável, produzida por outro fabricante.

O medicamento em questão contém L-asparaginase (L-ASNase), uma enzima de origem microbiana que reduz eficientemente a disponibilidade de L-asparagina para células cancerosas, incapazes de sintetizar o aminoácido<sup>1</sup>.

O evento acima mostra que somos dependentes de um medicamento essencial que não é produzido no país e que nos torna vulneráveis. Em 2015-2016, o receio de desabastecimento mundial forçou as autoridades sanitárias a adquirir quantidades maiores do medicamento, a um custo mais elevado<sup>2</sup>.

A tabela 1 sintetiza a demanda estimada para o mundo e para o Brasil em 2028, bem como traz os custos da apresentação injetável de 10.000 UI. Ainda que essa tabela possa não representar a realidade factual futura, dadas as possíveis variações na incidência, não é possível ignorar o fato de que quase 20 mil brasileiros (muitos deles, crianças) desenvolverão algum desses tipos de câncer e que demandarão tratamento. Esses tratamentos podem refletir em problemas financeiros e de logística.

Tabela 1. Estimativa de novos casos de ALL\*, AML\*\* e nHL\*\*\* para o mundo e para o Brasil para 2028

Doença	Incidência média	Projeções de novos casos <sup>‡</sup>	
		Mundo	Brasil
ALL	0,56/100.000 indivíduos <sup>3</sup>	47.245	1.203
AML	1,77/100.000 indivíduos <sup>4</sup>	149.328	3.803
nHL	6,78/100.000 indivíduos <sup>5</sup>	572.001	14.571
<b>Soma</b>		768.574	19.577
<b>Custo (US\$ por dose de 10.000 IU)</b>		n.d.	38,00 – 1.619,00 <sup>6</sup>

\* Leucemia Linfocítica Aguda; \*\* Leucemia Mieloide Aguda; \*\*\* Linfoma Não-Hodgkin.

<sup>‡</sup> Casuística estimada a partir da incidência reportada dividida pelos dados populacionais do sítio [www.populationpyramid.net](http://www.populationpyramid.net) para setembro de 2028. Não foram consideradas alterações na casuística.

n.d. = não disponível.

Fonte: Autores.

Com a constante elevação do dólar americano frente ao real brasileiro e a manutenção estática do orçamento para aquisição da medicação, fica cada vez mais restritiva a capacidade de distribuição para aquela parcela de pacientes demandantes.

Do ponto de vista tecnológico, a produção da enzima não é um problema incontornável, visto que alguns grupos de pesquisa brasileiros têm obtido bons resultados<sup>7-13</sup>. O “salto quântico” imediato que devemos dar envolve a transferência dessa tecnologia desenvolvida na academia para o setor produtivo, que não tem se mostrado interessado.

Pois bem, se a iniciativa privada já instalada no país não se mostra interessada, o poder público deveria encampar a iniciativa, seja usando instalações existentes em autarquias, seja estimulando *startups* e *spin-offs* a empreenderem no ramo de biofármacos.

Parceiros do BRICS atendem suas demandas internas com produção advinda de empresas que seguiram tais iniciativas. Alguns deles tentam entrar no mercado brasileiro, algumas vezes, com produtos de qualidade questionável.

O desenvolvimento de tecnologia nacional e envolvendo organismos eucarióticos, caso dos fungos, pode nos colocar na vanguarda da produção; desta forma, poderíamos atender nossa própria demanda, comercializar o excedente com outros países que não dispõem de meios para produção (a preços justos), estimular as indústrias farmacêutica e de química fina autóctones a ampliar seus portfólios de bioprodutos e gerar empregos que envolvem mão de obra especializada.

Apresentado o problema, cabe à comunidade acadêmica e aos gestores públicos se mobilizarem para nos transformar de consumidores “dependentes” em produtores “independentes” desse medicamento tão importante para uma parcela significativa da população.

**Palavras-chave:** Asparaginase. Leucemia Mieloide Aguda. Leucemia Linfocítica Aguda. Linfoma Não-Hodgkin.

### **AGRADECIMENTO**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e da Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná.

### **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não ter conflitos de interesse de qualquer ordem.

### **COLABORADORES**

P. A. S., N. S. O. e V. C. M. colaboraram na redação do artigo; E. A. R. R. colaborou na concepção do estudo e na revisão textual, além de aprovar sua versão final; também é o responsável por todos os aspectos do texto na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

## REFERÊNCIAS

1. Fernandes HS, Silva Teixeira CS, Fernandes PA, et al. Amino acid deprivation using enzymes as a targeted therapy for cancer and viral infections. *Expert Opin Ther Pat.* 2017;27(3):283–297. doi:10.1080/13543776.2017.1254194.
2. Moraes EL, Osorio-de-Castro CGS, Caetano R. Compras federais de antineoplásicos no Brasil: Análise do mesilato de imatinibe, trastuzumabe e L-asparaginase, 2004-2013. *Physis.* 2016;26(4):1357–1382. Portuguese. doi:10.1590/S0103-73312016000400015.
3. Zhou Y, Huang G, Cai X, et al. Global, regional, and national burden of acute myeloid leukemia, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Biomark Res.* 2024;12(1):101. doi:10.1186/s40364-024-00649-y.
4. Hu Y, Liu Y, Fu J, et al. Global, regional, and national burden of acute lymphoblastic leukemia in children: Epidemiological trends analysis from 1990 to 2021. *iScience.* 2024;27(12):111356. doi:10.1016/j.isci.2024.111356.
5. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer. Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Today-Globocan 2022.* Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/34-non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf>. Acesso em 23 de setembro de 2025.
6. Brazil. Ministério da Saúde. SUS. Esclarecimentos L-asparaginase [Internet]. cited 2017 Jun 22]. Available from: [https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/gestao-do-sus/articulacao-interfederativa/cit/pautas-de-reunioes-e-resumos/2017/junho/2-b-l-asparaginase\\_cit\\_22\\_06\\_2017.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/gestao-do-sus/articulacao-interfederativa/cit/pautas-de-reunioes-e-resumos/2017/junho/2-b-l-asparaginase_cit_22_06_2017.pdf). Acesso em 23 de setembro de 2025.
7. Lima IGO, Bispo JRS, Agostinho AYH, et al. Antarctic environments as a source of bacterial and fungal therapeutic enzymes. *An Acad Bras Cienc.* 2022;94(suppl 1):e20210452. doi:10.1590/0001-376520220210452.
8. Biasoto HP, Hebeda CB, Farsky SHP, et al. Extracellular expression of *Saccharomyces cerevisiae*'s L-asparaginase II in *Pichia pastoris* results in novel enzyme with better parameters. *Prep Biochem Biotechnol.* 2023;53(5):511-522. doi:10.1080/10826068.2022.2111582.
9. da Silva LF, de Pádua APSL, de Oliveira Ferro L, et al. Cacti as low-cost substrates to produce L-asparaginase by endophytic fungi. *World J Microbiol Biotechnol.* 2022;38(12):247. doi:10.1007/s11274-022-03420-3.
10. Ratuchne A, Izidoro SC, Beitel SM, et al. A new extracellular glutaminase and urease-free L-asparaginase from *Meyerozyma guilliermondii*. *Braz J Microbiol.* 2023;54(2):715-723. doi:10.1007/s42770-023-00939-x.
11. Kessler de Andrade GA, de Vargas MVM, Goulart SNB, et al. Screening of endophytic fungi from Antarctic mosses: Potential production for L-asparaginase free of glutaminase and urease activity. *J Biotechnol.* 2023;377:1-12. doi:10.1016/j.jbiotec.2023.10.001.

12. Andrade KCR, Homem-de-Mello M, Motta JA, et al. A structural in silico analysis of the immunogenicity of L-asparaginase from *Penicillium cerradense*. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4788. doi:10.3390/ijms25094788.
13. Ramos RCPDS, de Oliveira NS, Bianchini LF, et al. *Cunninghamella echinulata* DSM1905 biofilm-based L-asparaginase production in pneumatically-driven bioreactors. *PLoS One.* 2024;19(9):e0308847. doi:10.1371/journal.pone.0308847.