

NOVOS MODELOS TERAPÊUTICOS CONTRA O CÂNCER

Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum
Biomédico e Professor Titular pela UNESP
Diretor da AC&T

A biologia médica da terapia anticâncer é um dos conhecimentos mais complexos entre todos aqueles que compõe a biologia de forma geral e da biologia celular em particular. As dificuldades encontradas até o momento para o tratamento de tumores, por exemplo, se devem à natureza das modificações que ocorrem nas células tumorais dos diferentes tipos de câncer, bem como dos processos dinâmicos que causam as transformações de células normais em tumorais (quadro 1). Mesmo antes de se chegar aos conhecimentos que dispomos atualmente, médicos e pesquisadores das diversas áreas da saúde, bioquímica, biologia médica e física médica empregaram diferentes formas de tratamentos em busca de soluções temporárias ou definitivas para o câncer humano. Entre os tratamentos que ocorreram entre o início e meados do século passado, sobressaem, por exemplo, o uso do *radium*, elemento radioativo que deu origem à radioterapia, e as primeiras experiências referentes ao emprego do gás mostarda que pode ser considerado como o princípio da quimioterapia. Entretanto, um evento inesperado ocorreu em 1951 quando descobriu-se que as células tumorais obtidas de um câncer de colo de útero de uma mulher identificada como Henriette Lacks tinha a capacidade de se reproduzirem continuamente em meios de culturas específicos. Essas células foram denominadas de HeLa, sigla extraída das letras iniciais do nome e sobrenome da doadora, e permitiram progressos fundamentais no tratamento de diversos tipos de doenças, entre elas o câncer. A partir do momento em que as células HeLa foram distribuídas para os mais importantes laboratórios de cultura de tecidos do mundo, pesquisas científicas sobre as mais diferentes formas de terapia anticâncer passaram a ser testados inicialmente nessas células, para posteriormente passarem para as fases de testes em cobaias e, depois, em humanos. A partir da década de 90 do século passado, tecnologias personalizadas biologicamente começaram a ser aplicadas com objetivos de interferirem nas reações químicas pontuais que alteram as sinalizações celulares e com possibilidades de produzirem tumores. Entre essas tecnologias destaca-se, por exemplo, a imunoterapia antitumoral que se apresenta com várias formas de ações. A mais conhecida está fundamentada na produção de anticorpos monoclonais dirigidos contra receptores transmembrana, por exemplo, a *Herceptina*, que atua bloqueando o receptor transmembrana Her-2 atua na captação de hormônios de um dos tipos mais comuns de tumor de mama. Recentemente, a tecnologia imunológica tem buscado a produção de imunomoduladores com o objetivo de controlarem as células que fazem vigilância antitumoral. O exemplo mais conhecido é o da droga *Nivolumab*, que impede que ocorra a apoptose de macrófagos que atuam em tecidos tumorais. Entre os projetos terapêuticos mais audaciosos, que também tiveram início nas décadas de 80 e 90 do século passado, destacam-se as drogas produzidas pela bioengenharia médica. São drogas biologicamente personalizadas e sintetizadas com componentes químicos de tamanhos, formas e especificidades desejadas para bloquearem diversos tipos de sinalizações tumorais e, dessa forma evitar que a célula tumoral se prolifere. Entre os exemplos desses tipos de drogas destaca-se o *Tamoxifeno*, que atua bloqueando o receptor de estrogênio, hormônio importante para o desenvolvimento das células glandulares da mama, normais ou tumorais. Por outro lado, o exemplo de maior sucesso

da bioengenharia biomédica é o da droga *Metilato de Imatinibe*. Esta droga é utilizada no tratamento da leucemia mielóide crônica (LMC) tem um gene quimérico e anormal formado pela junção dos genes BCR-ABL, provenientes da quebra e, consequentemente, das translocações dos cromossomos 9 e 21. O gene BCR-ABL sintetiza a enzima tirosina-quinase que produz no seu processo fisiológico moléculas de ATP que ativam a proliferação das células leucêmicas da LMC. O *Metilato de Imatinibe* foi construído no tamanho e na forma dos espaços reservados à acomodação das moléculas de ATP. A contínua ocupação desses espaços pela droga impede que o ATP efetue as sinalizações celulares de reprodução das células leucêmicas, controlando, assim, a progressão da doença. Pesquisas mais recentes e audaciosas tem sido efetuadas por meio do uso da nanotecnologia que utilizam nano-robôs, ou nano-partículas terapêuticas. Projetadas para atuarem apenas contra as células tumorais de um determinado tumor, por exemplo, cada tipos específicos de nano-partículas são compostos por uma camada de polímeros biodegradáveis que contém em sua parte externa as moléculas que se encaixam em receptores específicos das células tumorais, e na sua parte interna um compartimento que transporta drogas quimioterápicas com alvos citoplasmáticos ou nucleares capazes destruírem apenas as células tumorais, preservando, portanto as células normais do próprio tecido tumoral e de suas adjacências. Acompanhando esse extraordinário desenvolvimento da terapia antitumoral, destacam-se, também, diversas estratégias médicas de diagnósticos precoces de tumores, também conhecidos por análises preventivas de tumores. Entre essas análises se sobressaem as análises de alta resolução conhecida por PET-SCAN (emissão de pósitrons por esquadrinamento) com a capacidade de identificar células tumorais em atividades em órgãos e tecidos afetados, e as análises de imagens que identificam determinados metais em excesso, com destaque para o cobre, que se acumulam em certos tipos de tumores (1,2,3).

Quadro 1- Cinco indicadores que explicam a complexidade da célula tumoral com impactos nas respostas terapêuticas.

1 - A maioria dos cânceres humanos é causada por duas a oito alterações celulares sequentes durante um período entre 20 e 30 anos. Participam das transformações de células normais em tumorais cerca de 140 genes denominados de genes Mut-drivers.

2 - Cada uma dessas alterações aumenta de forma direta ou indireta o tempo de vida da célula tumoral, promovendo, inclusive, vantagens seletivas, por meio de mecanismos epigenéticos. Participam da qualificação seletiva das células tumorais mais de 200 genes denominados de *genes Epi-drivers*.

3 - Os *genes Mut-driver* e *genes Epi-drivers* das células tumorais regulam as funções de suas vias de sinalização celular, notadamente em relação às funções básicas de divisão, diferenciação, mobilidade e morte celular, bem como na manutenção do genoma tumoral.

4 - Para cada tipo de tumor, ainda que tenha a mesma classificação histopatológica, há diferenças genéticas que atualmente podem ser identificadas por meio de técnicas de biologia molecular e, assim, facilitam diagnósticos precoces e preventivos para diversos tipos de tumores, tornando-se essenciais para a redução da morbidade e mortalidade do câncer.

5 - A heterogeneidade genética entre as células de um mesmo tipo de tumor pode ter impacto no sucesso da resposta terapêutica.

Fonte: Vogelstein et al, 2013 (7).

Referências consultadas

- 1- Almeida CA, Barry SA – Cancer: basic science and clinical aspects. Wiley-Blackwell Publication, West Sussex, 405p, 2010.
- 2- Garber K – Targeting copper to treat breast cancer. Science 349:128-129, 2015.
- 3- Friedberg EC, McDaniel LD, Schultz RA – The role of endogenous and exogenous DNA damage and mutagenesis. Curr Opin Genet Dev 14:5-10, 2004.
- 4- Das DK, Essman WB – Oxygen radicals: systemic events and disease processes. Karger Publisher, Basel, 196p, 1990.
- 5- Marnett LJ – Oxyradicals and DNA damage. Carcinogenesis 21:261-270, 2000.
- 6- Naoum PC, Naoum FA – Câncer: Por que eu? Respostas em 120 perguntas formuladas por quem tem ou teve câncer. AllPrint Editora, São Paulo, 215p, 2012.
- 7- Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Diaz Jr LA, Kinzler KW – Cancer genome landscapes. Science 339:1546-1558, 2013.
- 8- Dark GG – Oncology at a Glance. Wiley-Blackwell Publication, West Sussex, 132p, 2014.
- 9- Murherjee S – O imperador de todos os males. Companhia das Letras, São Paulo, 2010, 634p.