

Combinação de drogas tem ação promissora contra tumores e será alvo de estudo clínico

21 de junho de 2024

EN

ES

Trabalho realizado por brasileiros inovou ao superestimular e estressar células tumorais, fazendo com que a alternativa para sobreviverem seja comportarem-se como células saudáveis. Resultados motivaram a realização de testes em pacientes, previstos para ocorrer nos Países Baixos ainda em 2024

André Julião | Agência FAPESP – Uma combinação de duas drogas foi capaz de suprimir tumores de uma forma não convencional. Em vez de inibir a divisão das células tumorais, como fazem os medicamentos mais conhecidos, a estratégia consiste em superativar a sinalização dessas células a ponto de ficarem estressadas. Outra droga, então, ataca justamente essas que estão sob estresse. A abordagem deve ser testada em pacientes com tumores de intestino, nos Países Baixos, ainda este ano.

Publicado na revista *Cancer Discovery*, o trabalho tem como primeiro autor o brasileiro **Matheus Henrique Dias**, atualmente pós-doutorando sênior no Instituto do Câncer dos Países Baixos (NKI).

A ideia começou a ser desenvolvida durante seu **pós-doutorado**, no Instituto Butantan, com **estágio** na Universidade de Liverpool, no Reino Unido. O projeto ocorreu no âmbito do **Centro de Toxinas, Resposta-Imune e Sinalização Celular (CeTICs)**, um Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPID) apoiado pela FAPESP.

“Descobrimos naquela ocasião que o chamado fator de crescimento de fibroblastos 2 [*FGF2*], um gene que deveria estimular a proliferação das células, fazia o contrário quando as células eram tumorais: inibia a multiplicação. Era uma observação curiosa, porque era o oposto do que deveria acontecer”, conta Dias à **Agência FAPESP**.

Naquela ocasião, um estudo sobre o papel do *FGF2* foi **publicado** na revista *Molecular Oncology*.

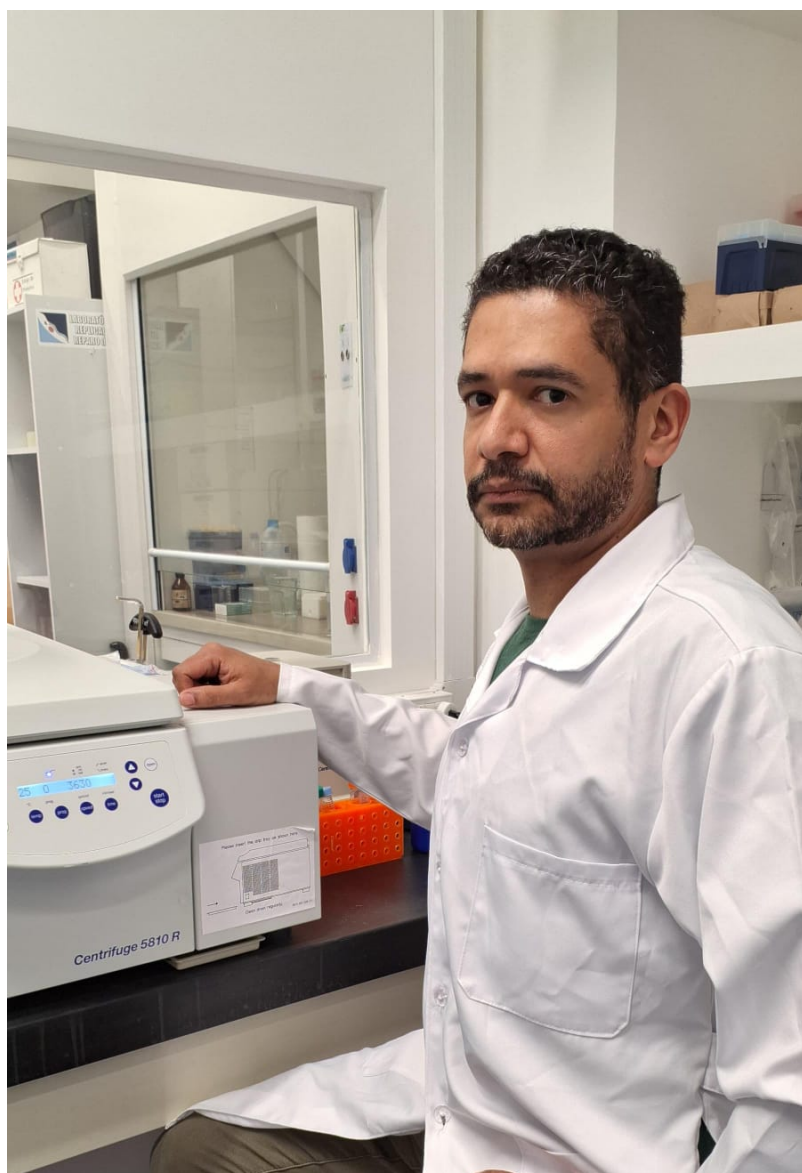
No trabalho atual, os pesquisadores mostram que as células de câncer passam a proliferar menos não porque são inibidas diretamente por uma droga, como ocorre com os tratamentos mais usados na quimioterapia. Pelo contrário, uma das drogas usadas nessa estratégia superativa a sinalização das células tumorais, a ponto de ficarem estressadas e, portanto, sensíveis a outras drogas específicas para células nesse estado.

“É como se quiséssemos parar um carro em alta velocidade, mas, em vez de tentar freá-lo, acelerássemos ainda mais até que o motor ficasse superaquecido. E, quando o motor estivesse muito quente, desativaríamos o sistema de resfriamento”, compara Dias.

Duplo ataque

Um dos coautores do estudo, **Marcelo Santos da Silva**, professor do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP) **apoiado** pela FAPESP, realizava **pós-doutorado** no Butantan na mesma época que Dias. E desenvolveu um ensaio para quantificar o estresse das células tumorais.

“Quando superativadas, as células tumorais replicam o DNA ainda mais rápido do que o normal. Como não estão preparadas para lidar com essa velocidade de replicação, acabam gerando danos no DNA, o chamado estresse replicativo”, explica.



Marcelo Santos da Silva em seu laboratório no IQ-USP: estratégia para tratamento de câncer deve ser testada nos parasitas causadores da doença de Chagas e leishmaniose (foto: acervo pessoal)

Quando percebeu que a superativação do *FGF2* estava levando à inibição da proliferação das células por conta do estresse causado nelas, Dias foi em busca de alguma molécula que pudesse induzir esse processo. A LB-100, atualmente em testes clínicos em tumores de pulmão a fim de torná-los sensíveis a outras drogas quimioterápicas, se tornou uma candidata promissora.

Para atacar as células estressadas pela ação da LB-100, os pesquisadores apostaram em inibidores da proteína WEE1, responsável justamente por corrigir danos de DNA nos tumores. Sem esse mecanismo funcionando, as células tumorais entram em divisão celular antes de terminarem a replicação do DNA. Com isso, morrem no processo.

“O mais interessante é que, para sobreviverem a essa abordagem, as células cancerígenas desativam as vias oncogênicas, passando a se comportar como células saudáveis”, explica Dias.

Os testes foram feitos em tumores colorretais retirados de biópsias de humanos e implantados em camundongos. O tratamento com as duas drogas inibiu o crescimento dos tumores no intestino dos animais.

Por conta do sucesso nos modelos de câncer colorretal, os pesquisadores testaram a combinação em linhagens de adenocarcinoma de pâncreas e colangiocarcinoma (dos tubos que levam a bile pelo fígado), formas mais raras e agressivas de câncer e sem muitas opções de tratamento. Os resultados também foram promissores.

“Esse é um campo de estudos em crescimento, com grandes empresas investindo em ativadores de sinalização e outras pequenas sendo criadas para desenvolver esse tipo de droga. Nos próximos anos, algumas devem estar no mercado entre as opções de tratamento oncológico, esperamos que uma seja a nossa”, afirma Dias.

Na USP, Silva pretende aplicar o mesmo princípio do potencial tratamento de câncer para eliminar parasitos causadores de doenças negligenciadas. Isso porque os protozoários causadores da doença de Chagas, e os da leishmaniose, têm um comportamento similar às células de câncer, se replicando muito rápido dentro da célula hospedeira.

“A ideia é usar uma droga que estimule ainda mais a via de sinalização da proliferação desses parasitas, a ponto de gerar o mesmo tipo de danos no DNA e, então, damos outra droga para inibir o reparo do DNA, eliminando os parasitas sem prejudicar a célula hospedeira”, encerra Silva.

O artigo *Paradoxical Activation of Oncogenic Signaling as a Cancer Treatment Strategy* pode ser lido gratuitamente

em: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/doi/10.1158/2159-8290.CD-23-0216/745111/>.