Combinação de medicamentos inibe proliferação de tumores em cânceres

Experimentos em animais e em cultura de células mostram que quimioterápicos têm efeitos potencializados

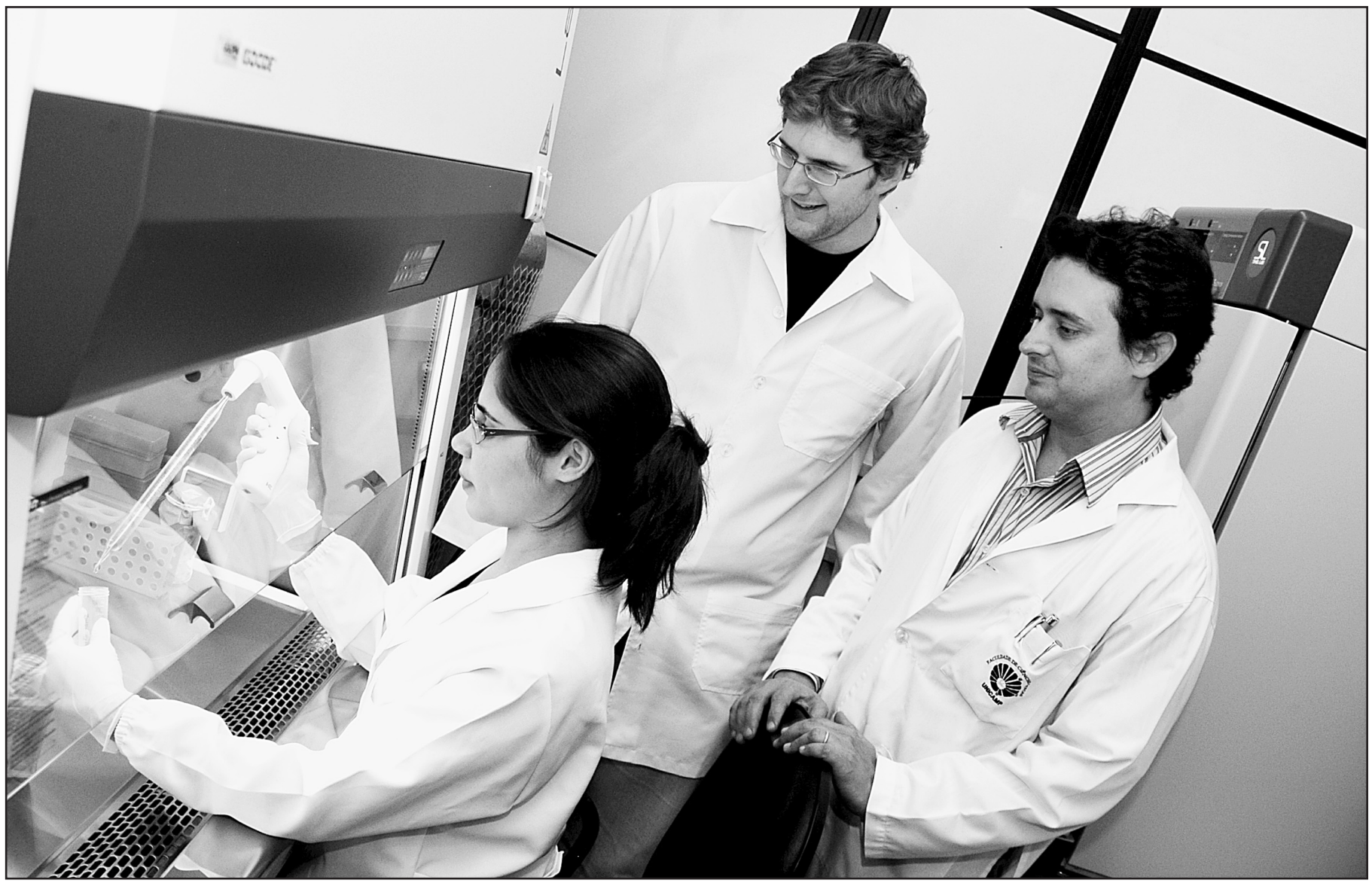
LUIZ SUGIMOTO
sugimoto@reitoria.unicamp.br

Fotos: Antoninho Perri

José Barreto Campello Carvalheira, coordenador dos estudos: "Pesquisa começou na diabetologia e progrediu para a oncologia"

A doutoranda Marília Meira Dias, que estudou os efeitos do irinotecano: prêmio internacional

Guilherme Zweig Rocha: combate ao tumor em duas frentes resultou em melhor resposta contra a proliferação celular



Os pesquisadores durante experimento na Faculdade de Ciências Médicas: decifrando mecanismos da sinalização intracelular

A combinação de medicamentos utilizados no controle do diabetes e no combate ao câncer vem apresentando resultados preliminares bastante promissores em pesquisas de laboratório realizadas pelo grupo do professor José Barreto Campello Carvalheira, na Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp. Os experimentos em cultura de células e em animais apontam para uma redução da massa tumoral e potencialização do efeito de alguns quimioterápicos contra a sua proliferação, praticamente zerando o crescimento.

A equipe de Carvalheira segue um itinerário difícil de memorizar: é a via de sinalização intracelular IRS/PI3K/Akt/mTOR, usada pela insulina para metabolizar a glicose e que serve, também, como uma das principais vias para proliferação de neoplasias. "Iniciei o trabalho com a insulina no meu mestrado, quando ninguém dava atenção para esta relação. De uns tempos para cá, sinto-me atropelado pelo interesse de tantos pesquisadores nessa via de sinalização", diz o docente do Departamento de Clínica Médica.

Na verdade, o trabalho de José Barreto Carvalheira está no mínimo em concomitância com as pesquisas sobre transmissão do sinal intracelular intensificadas na última década, quando se constatou que essas vias são radicalmente alteradas no câncer humano, o que levou à busca de inibidores específicos das mesmas. "Esta linha de pesquisa começou na diabetologia e progrediu para a oncologia, sendo que nesse caminho buscamos uma estratégia que está no meio das duas especialidades".

O pesquisador da Unicamp afirma que seu grupo conseguiu abordagens importantes para o tratamento de cânceres recorrendo ao bloqueio da via de sinalização da insulina, mediante associação de quimioterápicos já bastante utilizados. "A estratégia foi potencializar os medicamentos. Observamos que a associação traz uma resposta maior em comparação com o uso isolado do quimioterápico, não só detendo a proliferação como aumentando a morte das células tumorais".

Rede complexa

Para que compreendamos melhor o tema, os pesquisadores atentam para a complexidade do desenvolvimento e crescimento de organismos. Esta complexidade pode ser atribuída em parte a interações dinâmicas e diversas entre hormônios, fatores de crescimento, contatos entre células e outros estímulos externos que coordenam o destino de cada célula através de seus receptores de membrana.

Os pesquisadores vêm decifrando os mecanismos básicos da sinalização intracelular de um grande número desses receptores de membrana. Uma constatação importante é que muitas vias, que conduzem a diversas ações, apresentam o chamado *cross-talk*, isto é, podem interagir em múltiplos níveis. O *cross-talk* representa um dos principais desafios para descoberta de inibidores de sinalização.

Ainda segundo os especialistas, embora esta rede de sinalização seja altamente complexa e redundante, há obstáculos em suas vias: tratam-se de proteínas onde o sinal converge e que ao serem bloqueadas podem impedir diversos processos celulares simultaneamente. Tais processos correspondem a capacidades da célula cancerosa como autossuficiência de fatores de crescimento, defeito de apoptose (autodestruição das células), insensibilidade a sinais que inibem o crescimento e metástase.

Proteínas adaptadoras, que se ligam a múltiplos elementos de uma cascata de sinalização e coordenam a sinalização celular, bem como quinases intracelulares, podem ser candidatos ideais para o bloqueio das vias. É nesse sentido que José Barreto Carvalheira e equipe elegeram a via de sinalização da insulina e determinadas proteínas como alvos para bloqueio de crescimento e indução de apoptose de células tumorais.

Câncer de cólon

Em um dos trabalhos desenvolvidos no laboratório, a doutoranda Marília Meira Dias e a mestranda Kellen Ketty de Souza estudaram os efeitos do irinotecano, medicamento derivado de uma planta ornamental chinesa e amplamente empregado no tratamento do câncer de cólon. "A ideia foi associar esse quimioterápico, que descobrimos ativar a via da insulina, à rapamicina, substância que bloqueia a via, para conter o crescimento e induzir apoptose das células cancerígenas", explica Marília Dias. A apoptose é um processo de autodestruição das células.

De acordo com a autora, os estudos foram realizados em cultura de células e em camundongos. "Nos experimentos com os animais vimos que associando o irinotecano à rapamicina para modular a via de sinalização relacionada à proliferação celular, mantinha-se o tamanho do tumor, que não progredia na mesma proporção em relação ao uso das duas drogas isoladamente. Já nas células cultivadas, a combinação promoveu redução da proliferação das células tumorais e, analisando as proteínas, observamos que a adição da rapamicina conteve o aumento observado na via de insulina em decorrência da administração do irinotecano".

Com esta pesquisa, Marília Dias e Kellen de Souza ganharam um prêmio internacional oferecido ao melhor trabalho na área de oncologia na América Latina.

Câncer de mama

Guilherme Zweig Rocha desenvolveu pesquisa de mestrado na mesma linha, com foco na metformina, a droga mais utilizada para diabetes, e o paclitaxel, medicamento ministrado principalmente em câncer de mama. "A metformina ativa a AMPK [proteína importante para o metabolismo da glicose] e inibe a mTOR [*mammalian target of rapamycin*, proteína que age na proliferação de células cancerígenas]".

A pesquisa de Guilherme Rocha demonstrou, igualmente, que o combate ao tumor (no caso, de câncer de mama) em duas frentes resultou em melhor resposta contra a proliferação celular e o crescimento do tumor, em comparação com o uso isolado de paclitaxel. "É um resultado importante, pois a metformina é um medicamento bastante barato e reduziria o custo do tratamento do câncer".

Nesse aspecto, o professor José Barreto Carvalheira informa que todas as drogas testadas nos experimentos têm eficácia comprovada e já estão com suas patentes quebradas, o que torna essas pesquisas importantes também no aspecto econômico. "Entretanto, a viabilização dos tratamentos depende do financiamento do Estado, já que a indústria farmacêutica não teria interesse em estimular o uso de tais medicamentos".

Saindo da bancada

Um aspecto ressaltado por Carvalheira é a expectativa de que essas pesquisas de bancada se transformem em pesquisas clínicas, estando em trâmite o projeto para a próxima fase, envolvendo os primeiros testes com pacientes que não mais respondem ao tratamento de câncer de cólon. Entretanto, o pesquisador é extremamente cauteloso em não alimentar esperança demasiada. "Estamos apenas iniciando a caminhada. O trabalho sequer foi publicado e o projeto ainda precisa passar pelo comitê de ética, processo que é demorado".

José Ribeiro Carvalheira afirma que esta linha de pesquisa é apenas uma dentre tantas desenvolvidas pela comunidade brasileira e internacional, a partir de uma visão mais abrangente sobre o tratamento do câncer. "Tradicionalmente, na quimioterapia, observa-se a taxa de resposta do tratamento: como está o tumor hoje e o seu tamanho depois de alguns meses. As drogas têm efeito menos importante quanto à morte celular e radical para inibir a proliferação, deixando a doença estável. Na nossa abordagem, também usamos essas drogas, mas demonstramos que elas não funcionam bem sozinhas".