

Investigadores da Universidade de Lisboa e da Universidade de Tel Aviv lideraram a descoberta de uma pequena molécula que estimula o sistema imunológico a combater o cancro

Investigadores da Universidade de Lisboa e da Universidade de Tel Aviv descobriram e sintetizaram uma pequena molécula que pode ser uma alternativa mais acessível e eficaz aos anticorpos usados no tratamento de vários tipos de cancro. Trata-se de um trabalho desenvolvido por uma equipa internacional liderada pelas Profs. Helena Florindo e Rita Guedes do Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, e pela Prof. Ronit Sachi-Fainaro da Faculdade de Medicina da Universidade de Tel Aviv, cujos resultados promissores foram publicados no Journal for ImmunoTherapy of Cancer.

Em 2018, o Prémio Nobel da Medicina foi concedido a James Allison e Tasuku Honjo por uma descoberta que conduziu a uma nova classe de medicamentos contra o cancro baseada na libertação de “travões” do sistema imunológico, tirando, portanto, partido da ativação da resposta imunológica dos doentes para destruir as células cancerígenas. “A sua descoberta assenta na libertação das defesas naturais do corpo contra o cancro. Esta foi uma descoberta revolucionária uma vez que até então procurava-se atingir e destruir diretamente as células cancerígenas, enquanto esta nova terapêutica assentava num princípio totalmente novo que visava os mecanismos de inibição do sistema imunológico. Por um lado, Allison verificou que a proteína CTLA-4 bloqueava a ação dos linfócitos T, tendo desenvolvido um anticorpo monoclonal capaz de a inibir, o qual foi aprovado em 2011 pela FDA. Por outro, Honjo descobriu PD-1, outra proteína expressa na superfície das células T, cuja inibição por anticorpos monoclonais demonstrou ser uma estratégia eficaz contra o cancro, trazendo de fato respostas para doentes que até então tinham opções terapêuticas limitadas”, diz Prof. Helena Florindo.

Os anticorpos contra as proteínas PD-1/PD-L1 também já estão aprovados para uso clínico e têm melhorado significativamente a resposta antitumoral de doentes com diferentes tipos de cancro, como melanoma cutâneo, sem os efeitos colaterais graves que acompanham tratamentos como a quimioterapia. Mas os anticorpos, tal como outras terapêuticas, não são isentos de efeitos adversos, e o custo do tratamento de um doente ronda \$200 000, não estando por isso disponíveis para todos os doentes. Além disso, o tamanho dos anticorpos monoclonais limita a sua penetração em áreas menos acessíveis e menos expostas dos tumores sólidos.

Agora, esta equipa internacional utilizou recursos computacionais e bioinformáticos para encontrar pequenas moléculas com a mesma capacidade de inibir o PD-L1. “Definimos uma série de critérios tendo em vista a descoberta de moléculas que permitiriam obter o efeito anti-tumoral através da inibição desta interação PD-1/PD-L1, mas apresentariam igualmente a capacidade de inibir estas proteínas dentro das células uma vez que permitiriam atravessar as membranas plasmáticas. Desta forma, esperaríamos um efeito mais forte ao nível da ativação desses linfócitos T, para além de constituir uma alternativa mais económica aos anticorpos monoclonais. Deve-se notar que um anticorpo é uma molécula biológica, não sintética e, por isso tem uma estrutura complexa” diz Prof. Rita Guedes, a especialista em química computacional deste grupo de investigadores.

"A investigadora de pós-doutoramento Dra. Rita Acúrcio desenvolveu este estudo computacional o qual levou a uma lista de candidatos promissores, os quais foram posteriormente avaliados em células tumorais de doentes com melanoma e cancro de mama, primários e metastáticos, graças à nossa estreita colaboração com os Prof. Luís Costa e Sandra Casimiro, e o Dr. Joaquim Brito, do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, bem com os Dr. Marta Pojo e Vitor Farricha do Instituto Português de Oncologia em Lisboa. Posteriormente optimizamos e sintetizamos pequenas moléculas em pouco tempo e validamos o seu efeito em ratinhos que expressam PD-1 e PD-L1 humanos. Ficamos muito felizes por ver um controlo do crescimento do tumor, tal como verificado para o anticorpo utilizado na clínica, para além de um aumento do número de células imunológicas ativas no interior da massa sólida deste tumor. Os próximos passos passam também por avaliar a sua eficácia quando administrada por via oral, uma vez que tal constituiria uma alternativa bastante importante para os doentes”, diz Prof. Helena Florindo.

Esta equipa continua a explorar outros candidatos tendo em vista a regulação da resposta imunológica de doentes contra o cancro, de forma que no futuro constituam opções terapêuticas para estes doentes, incluindo, aqueles cuja condição clínica não permita o seu tratamento com anticorpos monoclonais.

Este trabalho foi financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior (FCT-MCTES), pela Fundação La Caixa, Liga Portuguesa Contra o Cancro – Nucleo Regional do Sul, *European Research Council (ERC)*, *Israel Science Foundation*, *The Melanoma Research Alliance*, *Israel Cancer Research Fund (ICRF)* e a Fundação Morris Kahn Foundation.