

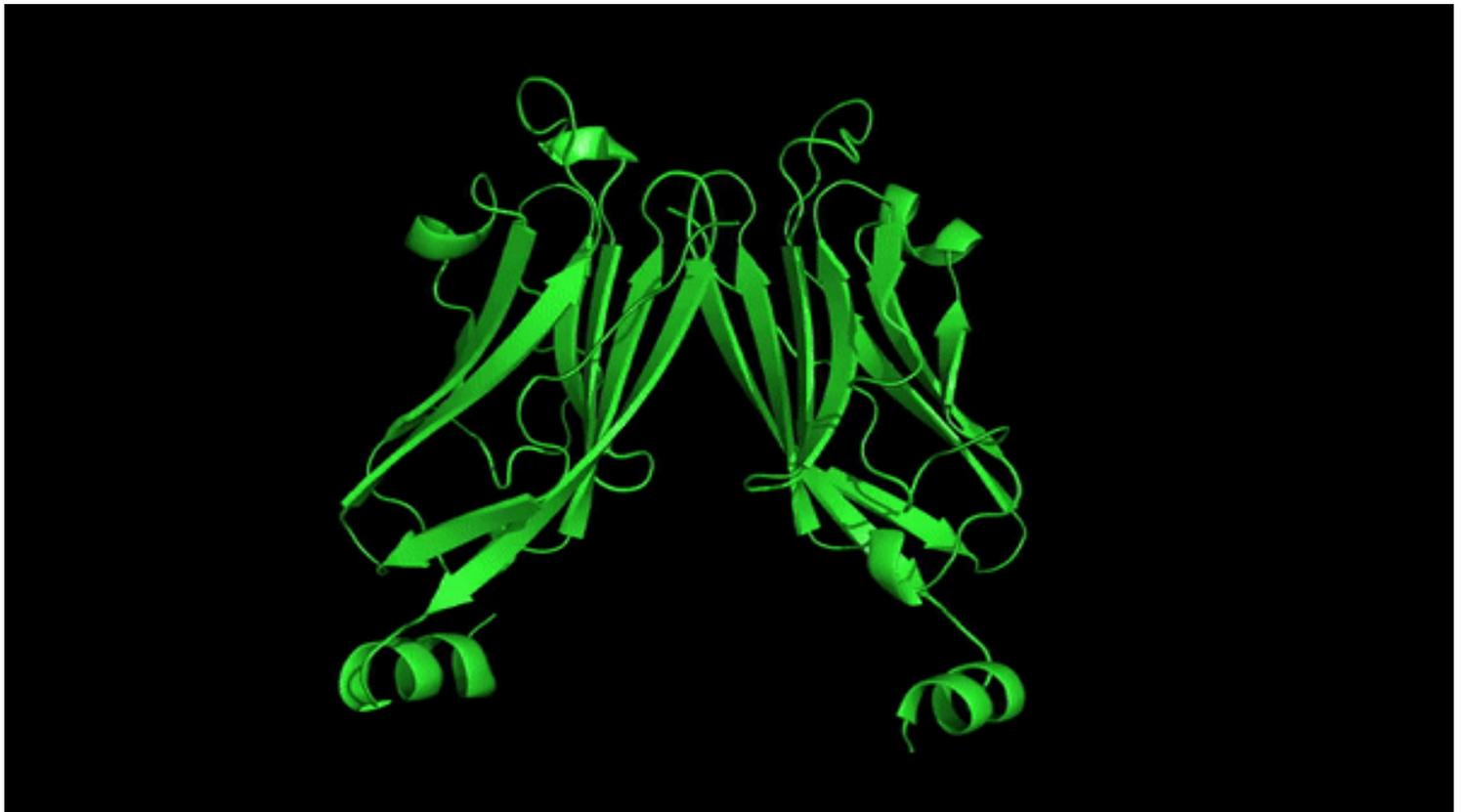
IMUNOLOGIA

Portugueses descobrem molécula que estimula o sistema imunitário a combater o cancro

Equipa liderada por duas cientistas portuguesas e uma israelita desvendou uma pequena molécula que poderá vir a ser uma alternativa mais acessível e eficaz do que os anticorpos actualmente usados em tratamentos contra o cancro. A ideia é que, no futuro, venha a ser usada em comprimido.

Teresa Sofia Serafim

17 de Agosto de 2022, 7:20



Interação entre a proteína PD-L1 (a verde) e as candidatas a moléculas: a roxo, vê-se a escolhida para os ensaios em animais, a SM69 RITA ACÚRCIO



Ouçã este artigo aqui

10 10 1.0x

00:00

08:03

[Saber mais](#)

Cientistas de Portugal e de Israel descobriram e sintetizaram uma pequena molécula que estimula o sistema imunitário a combater o cancro. Nos testes feitos em células e ratinhos, esta molécula mostrou ser mais eficaz na activação da resposta imunitária do que anticorpos que são hoje usados em vários tipos de cancro. A grande ideia desta equipa liderada pelas investigadoras portuguesas Helena Florindo, Rita Guedes e a israelita Ronit Satchi-Fainaro, e que tem como principal autora Rita Acúrcio, é desenvolver um comprimido que seja mais acessível dos que outros tratamentos - mas este é um trabalho que ainda demorará alguns anos.

Leia os artigos que quiser, até ao fim, sem publicidade

Faça parte da comunidade mais bem informada do país

Assine já (<https://www.publico.pt/assinaturas?trackingId=420e46ebc40d71a3a07f866a31c140237eb4cdaa5b86ce0cc1>)



A grande porta que se abriu e que levou aos resultados deste trabalho começou com as descobertas de James Allison e Tasuku Honjo relacionadas com o papel do sistema imunitário na luta contra o cancro. Os dois descobriram “travões” - ou melhor, proteínas - no sistema imunitário no combate ao cancro. Se James Allison descobriu a CTLA-4, Tasuku Honjo desvendou a PD-1. Ambos também desenvolveram anticorpos designados “monoclonais” (proteínas que foram manipuladas para que sejam capazes de reconhecer e de se ligar a estruturas específicas) que inibiam esses travões.

“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 directamente as células cancerosas, enquanto esta nova terapêutica assentava num princípio totalmente novo que visava os mecanismos de inibição do sistema imunológico”, destaca em comunicado Helena Florindo, investigadora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. James Allison e Tasuku Honjo receberam mesmo o Prémio Nobel da Medicina em 2018 (<https://www.publico.pt/2018/10/01/ciencia/noticia/vence-premio-nobel-da-medicina-1845838>).

Para o seu trabalho, a equipa de Helena Florindo teve em mente esses travões, nomeadamente as proteínas PD-1 (o receptor) e PD-L1 (o parceiro de ligação). No fundo, é como se a PD-1 fosse a fechadura e a PD-L1 a chave. Através de estudos computacionais e buscas em bases de dados, tentou encontrar-se moléculas com uma estrutura química que interagisse com a PD-L1 ou que interferisse com a interacção entre a chave e a fechadura.



As autoras do trabalho: em cima, da esquerda para a direita, Rita Acúrcio e Ronit Satchi-Fainaro ; e, em baixo, Helena Florindo e Rita Guedes DR

Depois de encontradas cerca de mil moléculas através dos recursos computacionais, passou-se para a prática: em estudos *in vitro*, incluindo com células tumorais de doentes com melanoma e cancro da mama primários e com metástases, investigou-se se as moléculas seleccionadas interferiam, de facto, com as tais proteínas.

Dez delas acabaram por ter um efeito “promissor”, o que quer dizer que se ligavam à PD-L1 e inibiam a ligação da PD-L1 à PD-1. “É como se fosse um bloco a impedir que a chave entre na fechadura”, compara Helena Florindo (<https://www.publico.pt/2021/11/21/ciencia/noticia/vacinas-portuguesas-fase-estao-problema-dinheiro-1985489>), que liderou o trabalho juntamente com Rita Guedes (também da Faculdade de Farmácia de Lisboa) e Ronit Satchi-Fainaro (da Universidade de Telavive, em Israel).

Para se seguir para os ensaios *in vivo*, seleccionou-se uma delas: a SM69 (*small molecule* 69, ou, em português, pequena molécula 69), como agora lhe chamam. Quais os motivos? Sobretudo por ser mais estável e por ser possível de formular em comprimido. Como modelo animal, usaram-se ratinhos que tinham a PD-L1 e a PD-1 humanas activas. Em alguns roedores, tentou-se inibir o efeito dessas proteínas com a pequena molécula. Noutros, fez-se o mesmo com anticorpos monoclonais. Para esta análise, a equipa melhorou e sintetizou a SM69, isto é, produziu-a de forma sintética.

Ao nível da redução do tumor, o efeito dos anticorpos e os da molécula eram semelhantes. A diferença aconteceu nas células imunitárias no interior do tumor: quando se usava a SM69, havia mais células imunitárias e mais activas na massa tumoral, ou seja, há uma maior estimulação do sistema imunitário no combate ao cancro e morte das células tumorais.

“É uma indicação muito importante, porque significa que [a pequena molécula] tem capacidade de se infiltrar em tumores sólidos, o que é um problema quando olhamos para os anticorpos monoclonais”, esclarece ao PÚBLICO Helena Florindo, sobre os resultados do trabalho agora publicado (<https://jitc.bmj.com/content/10/7/e004695>) na revista científica *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. Como são proteínas maiores, há mais dificuldade que os anticorpos monoclonais penetrem na massa tumoral. Também têm uma capacidade mais baixa de conseguir chegar às células com PD-L1.

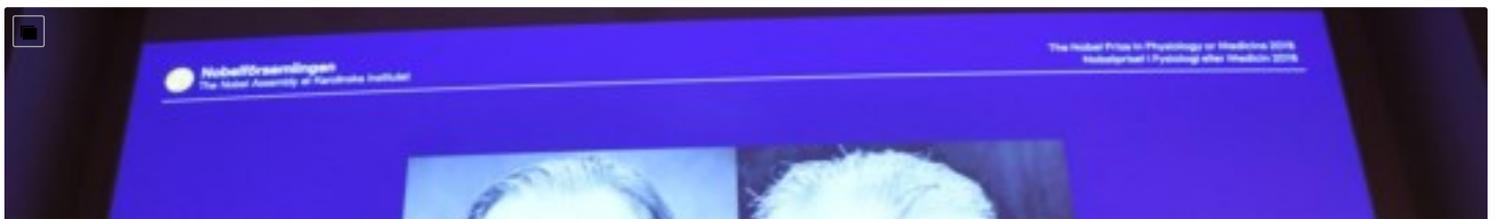
O trabalho teve também a participação de outros investigadores da Universidade de Lisboa, da Universidade de Coimbra e da Universidade de Telavive, assim como a colaboração de equipas clínicas do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte e do Instituto Português de Oncologia em Lisboa a propósito da análise de tecidos de doentes. Já Rita Acúrcio, que desenvolveu o trabalho no seu pós-doutoramento na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, está agora na farmacêutica Hovione.

Os caminhos a seguir

Os próximos passos já estão definidos. A equipa pretende melhorar a síntese da molécula para ser usada na escala industrial para, mais tarde, se submeter o pedido para ensaios em humanos. Mas todo este caminho, que inclui os diferentes testes em pessoas, pode ainda demorar alguns anos, salienta Helena Florindo: “Embora seja uma pequena molécula, estaríamos a pensar em cinco anos. Não antes disso.”

A grande ideia da equipa é a de que, daqui a uns anos e se tudo for correndo bem, usar esta pequena molécula num comprimido, como uma opção de imunoterapia. “A ideia era desenvolvermos agora um comprimido ou uma cápsula”, perspectiva a investigadora. A intenção é que possa vir a ser uma alternativa mais acessível do que os actuais anticorpos monoclonais.

Há já anticorpos contra a PD-1 e a PD-L1 (<https://www.publico.pt/2018/10/01/ciencia/entrevista/bruno-silva-santos-esta-estrategia-ja-salvou-muitas-vidas-1845901>) aprovados para uso clínico, que têm melhorado a resposta antitumoral de doentes com diferentes tipos de cancro e que não têm certos efeitos colaterais graves como a quimioterapia. Contudo, mesmo assim, têm efeitos adversos, são mais limitados em áreas menos expostas dos tumores sólidos e o custo do tratamento anda à volta de 200 mil euros por doente. “A própria produção da molécula será mais barata e o composto em si, enquanto medicamento, certamente. Podemos oferecer algo como comprimido e a um custo bastante mais acessível, tornando este tratamento disponível para mais pessoas”, considera Helena Florindo.



Quanto aos tipos de cancro que poderá “atacar”, espera-se que possa contribuir em tumores já têm um tratamento aprovado através da inibição da PD-1 e da PD-L1, como o melanoma, o cancro do pulmão ou o colorrectal.

E já há outras moléculas deste género descobertas? A investigadora diz que existem algumas para as alergias com um alvo diferente e que já são usadas em tratamentos. Também há outras moléculas diferentes da SM69 com o mesmo alvo (a PD-L1 e a PD-1) e contra o cancro em ensaios clínicos. A sua equipa continuará também a procurar outras moléculas candidatas a estimular o sistema imunitário no combate ao cancro, “de forma a que no futuro constituam opções terapêuticas para estes doentes”, incluindo os que não possam fazer o seu tratamento com anticorpos monoclonais até por questões clínicas, indica-se no comunicado.

Em 2019, a mesma equipa tinha revelado os resultados (<https://www.publico.pt/2019/08/05/ciencia/noticia/portugueses-desenvolvem-vacina-acorda-sistema-imunitario-destruir-cancro-1882454>) na revista *Nature Nanotechnology* sobre o desenvolvimento de uma vacina que acorda o sistema imunitário para destruir cancro. Nesse trabalho, combinou uma nanovacina com dois anticorpos e um fármaco, conseguindo aumentar significativamente o efeito da activação do sistema imunitário no combate às células cancerosas. Também tem estado a desenvolver uma nanovacina (<https://www.publico.pt/2020/05/20/ciencia/noticia/portugueses-procuram-desenvolver-nanovacina-covid19-1917259>) contra a covid-19.

