

TERAPIAS MOLECULARES CONTRA O CÂNCER

Paulo Cesar Naoum – Pós-Doutorado pela Cambridge University, Inglaterra, e Professor Titular pela Unesp. Diretor da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP.

- ✓ www.cienciadocancer.com
- ✓ www.ciencianews.com.br
- ✓ a.c.t@terra.com.br

O câncer tem grande diversidade molecular. Por suas complexidades biológicas e médicas é a doença mais intrinsecamente conhecida entre todas as outras. Este artigo tem o objetivo de apresentar de forma resumida um conjunto de informações e ilustrações que mostram as transformações de células normais em tumorais (figuras 1, 2 e 3) e as principais terapias moleculares capazes de combatê-las.



Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 1: Divisão de célula normal: observe a similaridade entre as duas células “filhas”, com destaque para os receptores de membrana com formas esféricas e em cores amarela e vermelha;

Figura 2: Divisão de célula tumoral: observe que as células filhas são similares, porém os receptores de membrana emitem projeções citoplasmáticas similares a pseudópodes;

Figura 3: Três massas tumorais que caracterizam diferentes tamanhos de um mesmo tipo de tumor. Em cada massa tumoral há centenas de células tumorais.

Abaixo, a figura 4 mostra como as enzimas, proteínas ou hormônios acessam as células normais para induzirem suas atividades funcionais. O acesso de indutores para o interior da célula ocorre através de estruturas conhecidas por receptores de membrana citoplasmáticas, e comunicam o meio exterior com o interior da célula.

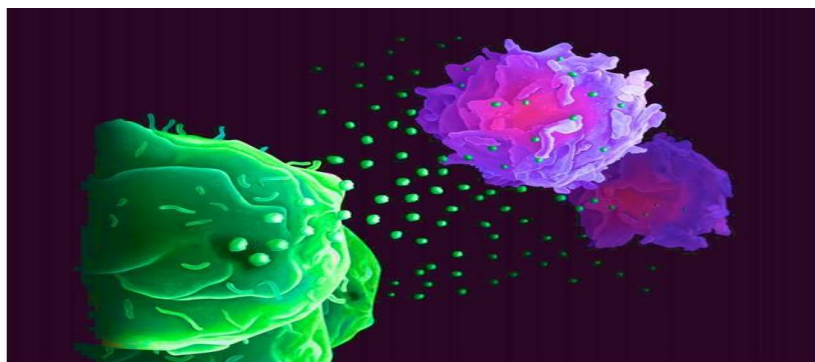


Figura 4 – Esta figura mostra como os indutores celulares (proteínas, enzimas ou hormônios) chegam à superfície de uma célula. A penetração destes indutores ocorre através de receptores de membranas citoplasmáticas presentes nas superfícies das células, normais ou tumorais. Nesta representação, o macrófago (cor verde) libera indutores que vão em direção à superfície celular de um linfócito TCD8 (cor roxa).

Cada célula contém milhares de receptores celulares, com características diferenciadas, por exemplo, há receptores que só aceitam indutores que fazem as células se dividirem, há outros que as diferenciam, há aqueles que as induzem à morte, etc. (figura 5).

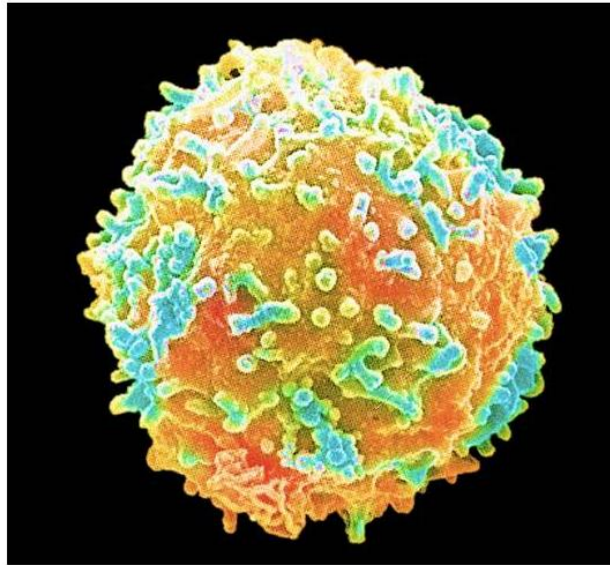


Figura 5: Milhares de receptores se dispõem nas superfícies das células. As diferentes cores representam os diversos tipos de receptores. Esta foto em microscopia eletrônica é de um linfócito B.

Uma vez dentro da célula, esses indutores reagem com cerca de 800 a 1000 outras proteínas e enzimas, desencadeando reações químicas conhecidas por sinalizações celulares; as sinalizações de RAS e AKT estão geralmente envolvidas na origem de diversos tipos de câncer (figura 6).

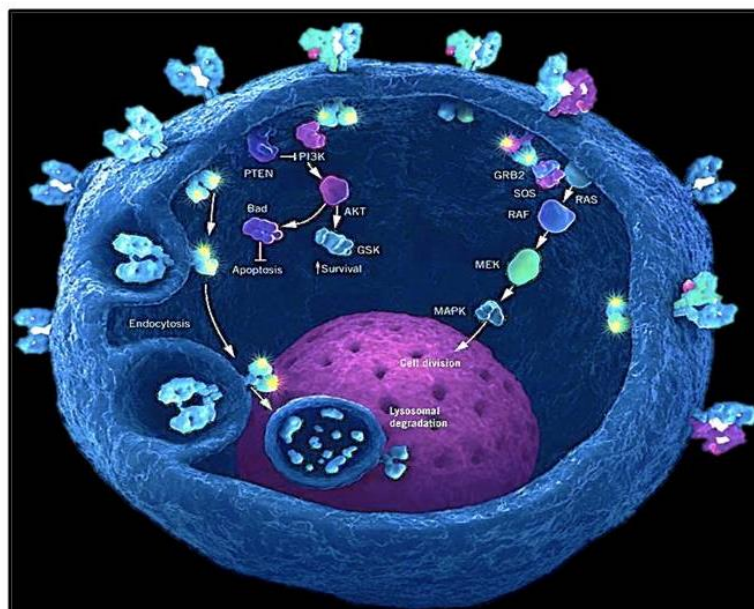


Figura 6 – Esquema sucinto de uma célula mostrando receptores de membrana, indutores (estruturas com brilhos) e as sinalizações químicas de RAS e AKT, envolvidas na maioria das transformações de células normais em células tumorais. Neste exemplo a sinalização de AKT induz a célula à apoptose, enquanto que a de RAS promove divisão celular.

Essas reações tem começo, meio e fim, acionando os genes que estão no núcleo da célula para que a mesma se reproduza, desenvolva, movimenta, diferencia e morra (apoptose celular), porém, não necessariamente nesta ordem (figura 7).

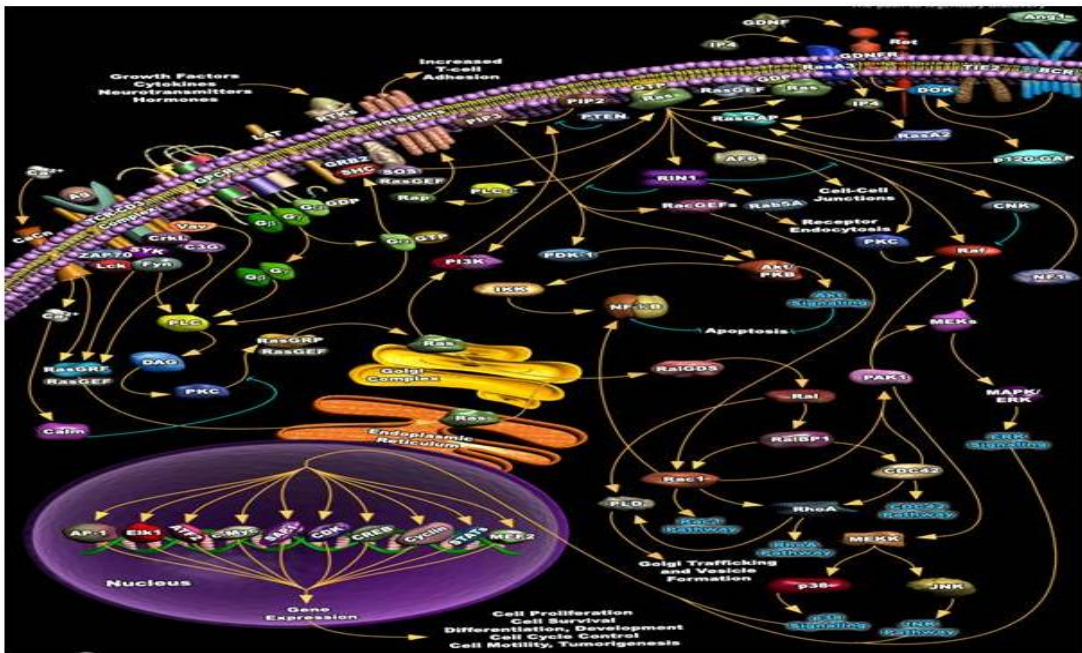


Figura 7 – Esquema detalhado de uma célula mostrando vários tipos receptores de membrana e diversas formas de sinalizações químicas (RAS, AKT, GCPR, etc), desde sua indução até as expressões de genes no núcleo das células: proliferação, sobrevivência, diferenciação, desenvolvimento, controle, mobilidade e tumorigênese.

No núcleo de cada célula se destacam três tipos de genes relacionados com câncer: os **oncogenes**, que ao serem induzidos podem transformar células normais em tumorais, os **anti-oncogenes**, também conhecido por **genes supressores**, que impedem a transformação de células normais em tumorais, geralmente através por indução da morte celular (figuras 8a, 8b e 8c), e os **genes de reparo de DNA**, que tal qual uma oficina biológica, tende a desfazer a mutação que estimulou o oncogene a formar células tumorais.

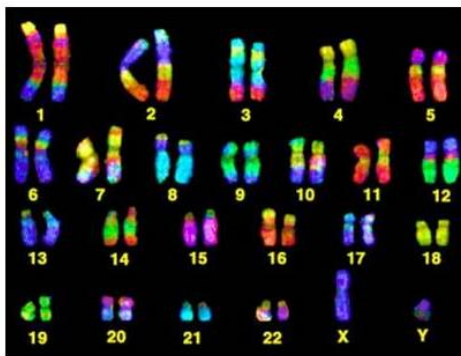


Fig. 8a

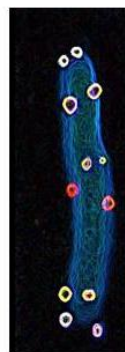


Fig. 8b

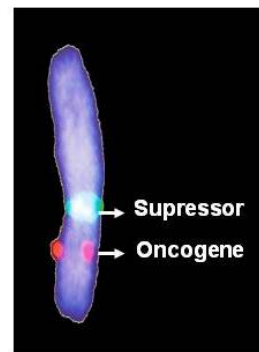


Fig. 8c

Figura 8 – 8a: Disposição dos 23 pares de cromossomos humanos, incluindo os cromossomos X e Y; 8b: Em cada cromossomo há centenas de genes e esta figura mostra o cromossomo 2 com alguns genes destacados por meio de reações química-moleculares. Observe que os genes se dispõem de formas duplicadas (genes alelos ou “irmãos”) pois se trata de par de cromossomo. 8c: Representação do cromossomo 5 com destaques para o oncogene (cor vermelha) e gene supressor, ou anti-oncogene, (cor azul), também dispostos aos pares.

Caso a célula normal se torne tumoral por falha das funções celulares apresentadas acima, ainda há a defesa natural do nosso sistema imune.

É simplesmente fantástica as ações destrutivas feitas por nossas células imunológicas, notadamente os macrófagos, células dendríticas, células NK e células TCD8, entre outras, contra as células tumorais (figuras 9, 10 e 11).

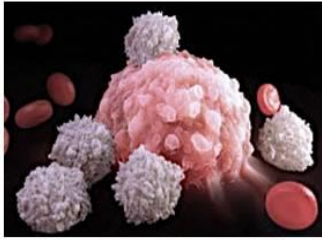


Figura 9 – Célula tumoral (cor rosa) atacada por Células T CD8. As Células T CD8, também conhecidas por Células T citotóxicas, emitem toxinas que eliminam as células tumorais

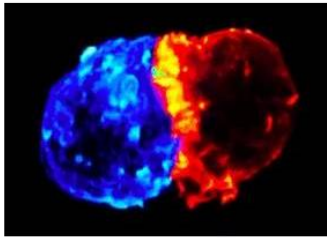


Figura 10 – Célula tumoral (cor amarela) atacada por Célula NK (cor azul). Da mesma forma que a Célula T CD8 citotóxica, a Célula NK também elimina a célula tumoral através de citocinas tóxicas.

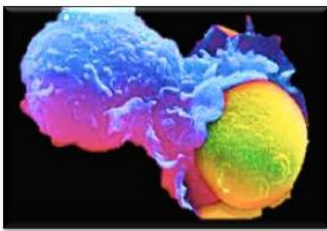


Figura 11 – Macrófago (cor azul) fagocitando de uma célula tumoral (cor amarela). Após a fagocitose, o macrófago libera citocinas de alarme imunológico que estimulam Células T CD8 citotóxicas e Células NK.

Por fim, quando tudo dá errado e as células tumorais passam a causar o câncer, restam os procedimentos médicos cirúrgicos e terapêuticos. Para mostrar as principais terapias contra o câncer exemplifico o câncer de mama. Este tipo de câncer tem cerca de 60 mutações diferentes e, por isso, as avaliações laboratoriais das causas moleculares do câncer demandam diversas formas de terapias, com destaque para as terapias alvo moleculares (figura 12).

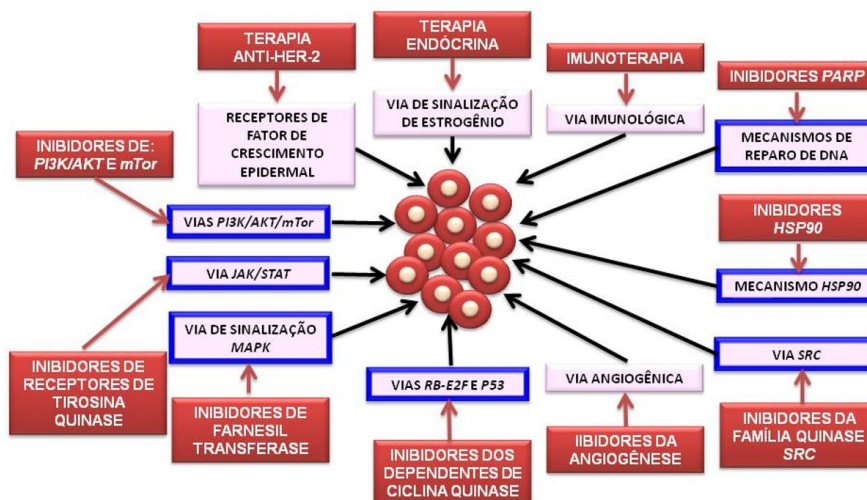
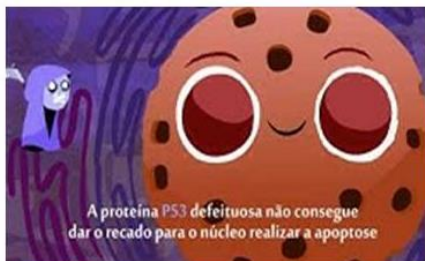


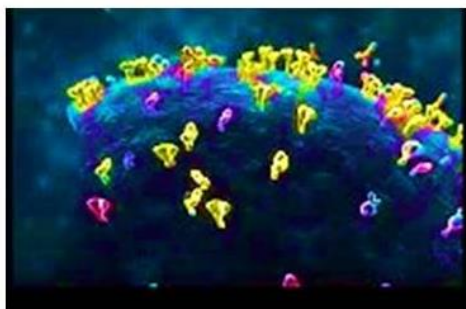
Figura 12 – Terapias diferentes (cor laranja) para o câncer de mama conforme a via de sinalização química (cor rosa). As vias de sinalização com contorno de cor azul são neutralizadas por terapias-alvo moleculares.

Para mostrar as conquistas que estão por vir nos próximos anos elaboramos o *vídeo 1 (Câncer: conhecer, prevenir e vencer)* que mostra as principais fases do surgimento de um câncer e a nanoterapia específica só para as células tumorais. Por outro lado, o *vídeo 2 (Terapias alvo contra o câncer)* apresenta duas formas efetivas de terapia-alvo contra câncer: as terapias que bloqueiam receptores celulares e moléculas de tirosina-quinase.



Clique na imagem para assistir !

Vídeo 1- Câncer: conhecer, prevenir e vencer. O vídeo de autoria de Paulo Cesar Naoum e Alia F M Naoum tem duração de 7 minutos e mostra como se origina um câncer, as defesas naturais que podem evitar o câncer, e uma proposta de nanoterapia específica contra esta doença.



Clique na imagem para assistir !

Vídeo 2- Terapias alvo contra o câncer. O vídeo de autoria da empresa alemã Archimedes Berlim, com narração de Paulo Cesar Naoum, mostra em 3D duas das principais terapias alvo contra o câncer: terapia anti-Her-2 para o câncer de mama e a terapia inibidora de receptores de tirosina quinase para a leucemia mielóide crônica. Duração: 7 minutos.

Referências científicas sugeridas para mais informações:

- 1- Weinberg RA- The biology of cancer. Garland Science & Francis Group. New York, 796 pgs., 2007.
- 2- Fass L- Imaging and cancer: a review. Molecular oncology. Vol.2, Issue 2, pgs.:115-152, 2008.
- 3- Ke X, Shen L- Molecular target therapy of cancer: the progress and future prospect. Frontiers in Laboratory Medicine. Vo. 1, Issue 2, pgs.:69-75, 2017.
- 4- Naoum PC, Naoum FA- Biologia médica do câncer humano. McWill Ed., São Paulo, 200 pgs., 2017.