



GRUPO
BRASILEIRO DE
ESTUDOS DE
TUMORES
HEREDITÁRIOS

Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

Terapia Genética II: aplicações no tratamento do câncer

Na GBETH Newsletter número 24 foram discutidas as técnicas de terapia genética. Neste número serão apresentadas suas aplicações da terapia genética no controle e tratamento do câncer.

Até maio de 2000, segundo dados do NIH e do FDA, foram desenvolvidos 464 estudos clínicos com terapia gênica, a maioria de Fase I, sendo 62% relacionados ao tratamento do câncer.¹

No Quadro 1, 290 estudos clínicos estão divididos quanto ao mecanismo de ação ou finalidade.¹

Quadro 1. Mecanismo de ação ou finalidade de 290 estudos clínicos sobre terapia gênica do câncer.

Mecanismo/Finalidade	N
Antisense	6 (2,1%)
Quimioprevenção	12 (4%)
Imunoterapia <i>in vitro</i>	81 (28%)
Imunoterapia <i>in vivo</i>	100 (34%)
Ativação de pró-droga	37 (13%)
Gene supressor de tumor	34 (12%)
Anticorpo	2 (0,7%)
<i>Down-regulation</i> de oncogene	7 (2,4%)
Lise celular pelo vetor	10 (3,5%)
Mutação dominante negativa	1 (0,3%)

Fonte: Heo¹

Os alvos da terapia gênica podem ser divididos em moleculares e imunológicos.

Alvos Moleculares

A terapia gênica pode ser direcionada para *down-regulation* de oncogenes. O uso de oligonucleotídeos complementares ao mRNA 3'-5' (Antisense) pode levar à inibição de células neoplásicas em animais. Entretanto, em humanos a técnica tem eficácia limitada.¹

Outra estratégia é a restituição de genes supressores de tumor e vários estudos clínicos têm utilizado o p53. Em câncer de pulmão não-pequenas células, o p53 foi introduzido utilizando com vetor adenoviral e os pacientes foram tratados cisplatina. De 24 pacientes, apenas dois mostraram resposta objetiva.¹

Terapia Genética II:
aplicações no
tratamento do câncer
pg 1-2

Link
pg 3

Programação das
Reuniões
pg 2

É uma publicação semanal distribuída aos sócios do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários.

Sede

R José Getúlio, 579 cjs 42/43
Aclimação São Paulo - SP
CEP 01503-001

E-mail

gbeth2003@yahoo.com.br

Grupo de Discussão

<http://br.yahoo.groups>

Editor

Erika Maria M Santos

Diretoria

Presidente

Benedito Mauro Rossi

Vice-Presidente

Gilles Landman

Diretor Científico

Jose Cláudio C da Rocha

Secretário Geral

Fábio de Oliveira Ferreira

Primeira Secretária

Erika Maria M Santos

Tesoureiro

Wilson T Nakagawa

Conselho Científico

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

Conselho Fiscal

Titulares

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

Suplentes

Fábio José Hadad

Mariana Morais C Tiossi

Milena J S F L Santos

Outros estudos clínicos utilizaram a inserção de genes MDR na medula óssea normal para criar um fenótipo de resistência a drogas. Com este método, pretende-se utilizar quimioterapia de alta dose, seguido de transplante autólogo de medula, evitando-se os efeitos de mielossupressão. Esta técnica tem como potenciais problemas a baixa taxa de transfecção do gene nas células normais e o risco de transfecção do gene para as células tumorais.¹

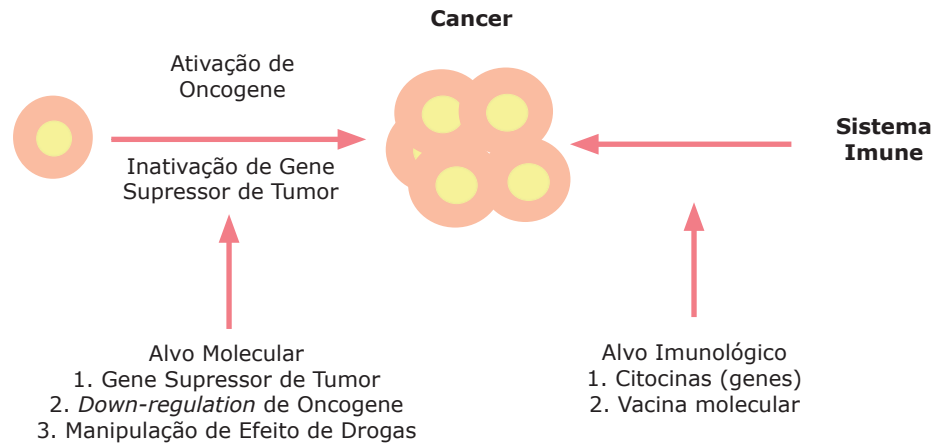


Figura 1 - Estratégias de terapia gênica.

Alvos Imunológicos

Devido as limitações teóricas e aos resultados clínicos insuficientes da terapia com alvos moleculares, a maioria dos estudos concentra-se nos alvos imunológicos.¹

O objetivo da estimulação do sistema imune é a ativação de resposta sistêmica e tumor-específica que pode ser mediada por células ou dependente de anticorpos. Esta abordagem tem a vantagem de ser específica para um alvo e apresenta potencial de amplificação da resposta, caso o efeito seja ativado. Entretanto, durante a progressão tumoral, muitas células malignas conseguem se evadir da vigilância do sistema imune, o que reduziria a eficácia da resposta.²

Programação das Próximas Reuniões

Dia/Horário: Terças-feiras das 9 às 10 horas

Local: Sala de Reuniões da Pediatria

Data	Tema	Coordenador
02/09/2003	Esclerose Tuberosa	Marcos Curi

A modulação *in vitro* de células tumorais utilizando genes que levam a produção de citocinas pode resultar em uma vacina tumoral. Vários genes produtores de citocinas (interleucinas, interferons, GM-CSF) têm sido introduzidos em células tumorais para aumentar a imunogenicidade (aumento do reconhecimento imunológico pelas células efectoras). Dados de experimentos em animais demonstraram que esta abordagem pode levar a atividade imune anti-tumoral sistêmica. Entretanto, não está claro se esta abordagem pode levar à erradicação de tumores.¹

Antígenos associados a tumores têm sido identificados e incluem antígenos virais (HPV E6, E7), oncogenes mutados (ras) e proteínas onco-fetais não-mutadas (ex.: CEA). Frente a identificação dos epítomos destes antígenos é possível que sirvam de alvo para as células citotóxicas CD8 (CTLs), através do desenvolvimento de vacinas onde um vetor

é utilizado para introduzir o DNA codificador desses antígenos no organismo do paciente. Alguns estudos Fase I utilizando CEA foram testados em pacientes com câncer colorretal metastático. Estes estudos demonstraram boa tolerância ao tratamento com baixa toxicidade e foi observado resposta das CTLs aos epítomos do CEA. Anticorpos anti-CEA foram identificados e apesar da baixa afinidade, foi a primeira demonstração de que anticorpos podem gerar resposta frente a um vírus vaccinia recombinante.²

Referências bibliográficas

1 Heo DS. Progress and limitation in cancer gene therapy. *Gen Med* 2002; 4 (Suppl): 52-5.

2 Palmer DH, Chen MJ, Kerr DJ. Gene therapy for colorectal cancer. *Brit Med Bull* 2002; 64: 201-25.

Link - The Familial Cancer Database

Neste site é possível realizar o download do software *Familial Cancer Database*. Esse software foi desenvolvido pelo Departamento de Genética Clínica do Hospital Universitário de Groningen na Holanda com o apoio do *UICC Familial Cancer and Prevention Project* para auxiliar no diagnóstico diferencial de síndromes de tumores hereditários.

Nesse programa a partir da escolha de um tipo de tumor ou lesão benigna é apresentada uma lista com todas as síndromes hereditárias relacionadas a esse tumor ou lesão.

No programa há uma breve descrição das síndromes com as seguintes informações: modo de herança, genes identificados, tumores associados e bibliografia para consulta.

O programa é liberado após o registro, que é gratuito. Também está disponível o manual de instruções.

O Familial Cancer Database está disponível no website:

<http://facd.uicc.org>