

Anticorpos Monoclonais e o início da terapia personalizada do câncer

André D. Sasse

Departamento de Oncologia Clínica



Conceito do câncer como doença

- Mutação ocorrida em uma célula “normal”
- Acarreta diferenças
 - Multiplicação acelerada
 - Perda de controle do ciclo celular convencional
 - “Imortalidade”

Quimioterapia convencional

One fits all



Quimioterapia convencional

Foco na interrupção do ciclo

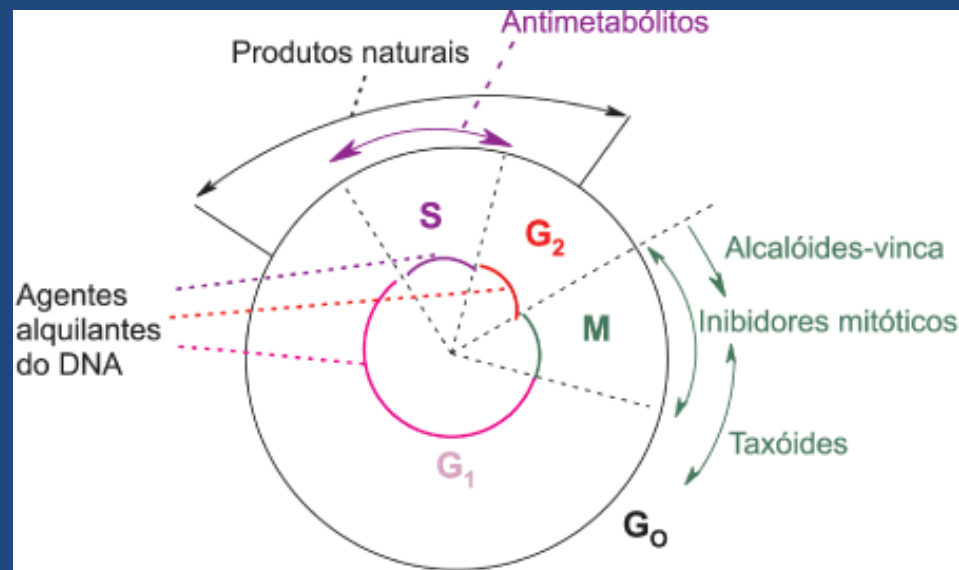
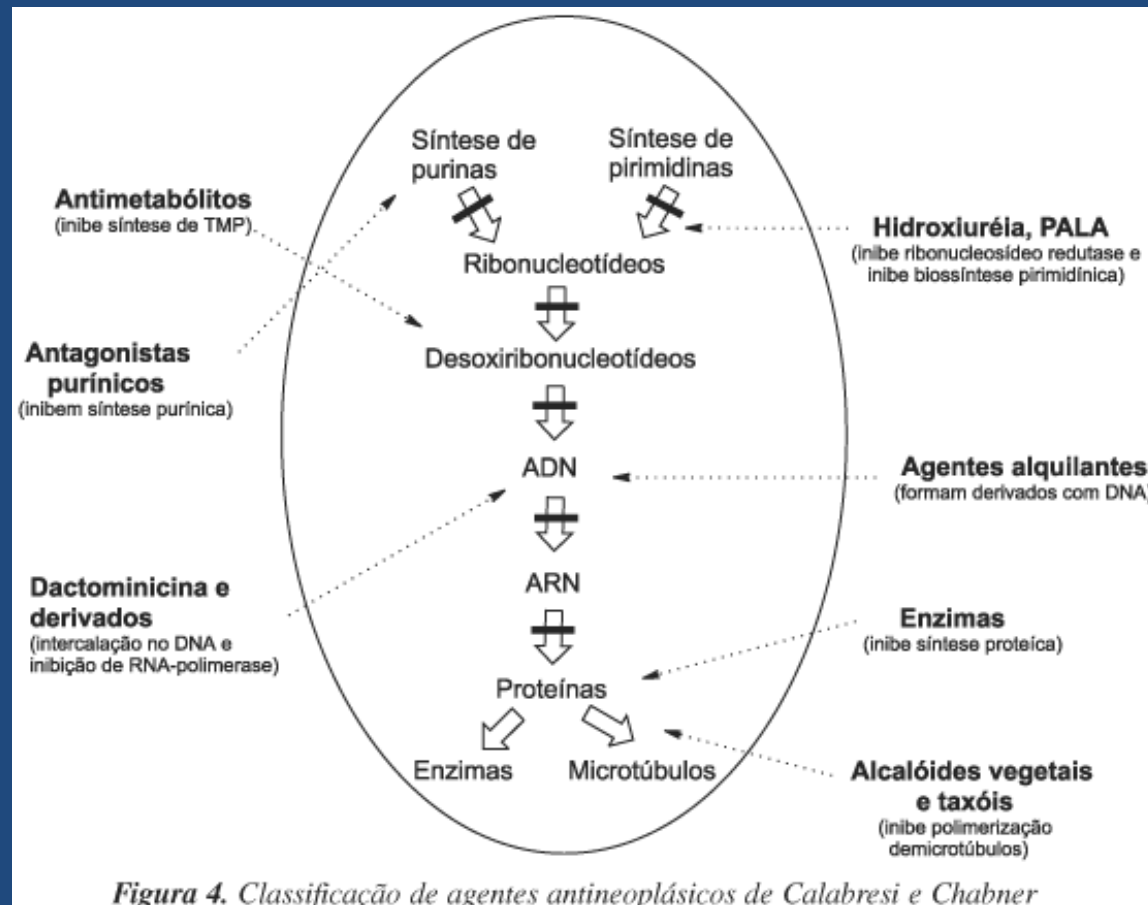


Figura 5b. Atividade dos agentes quimioterápicos antineoplásicos, dependendo da fase do ciclo celular

Quimioterapia convencional

Foco no metabolismo celular



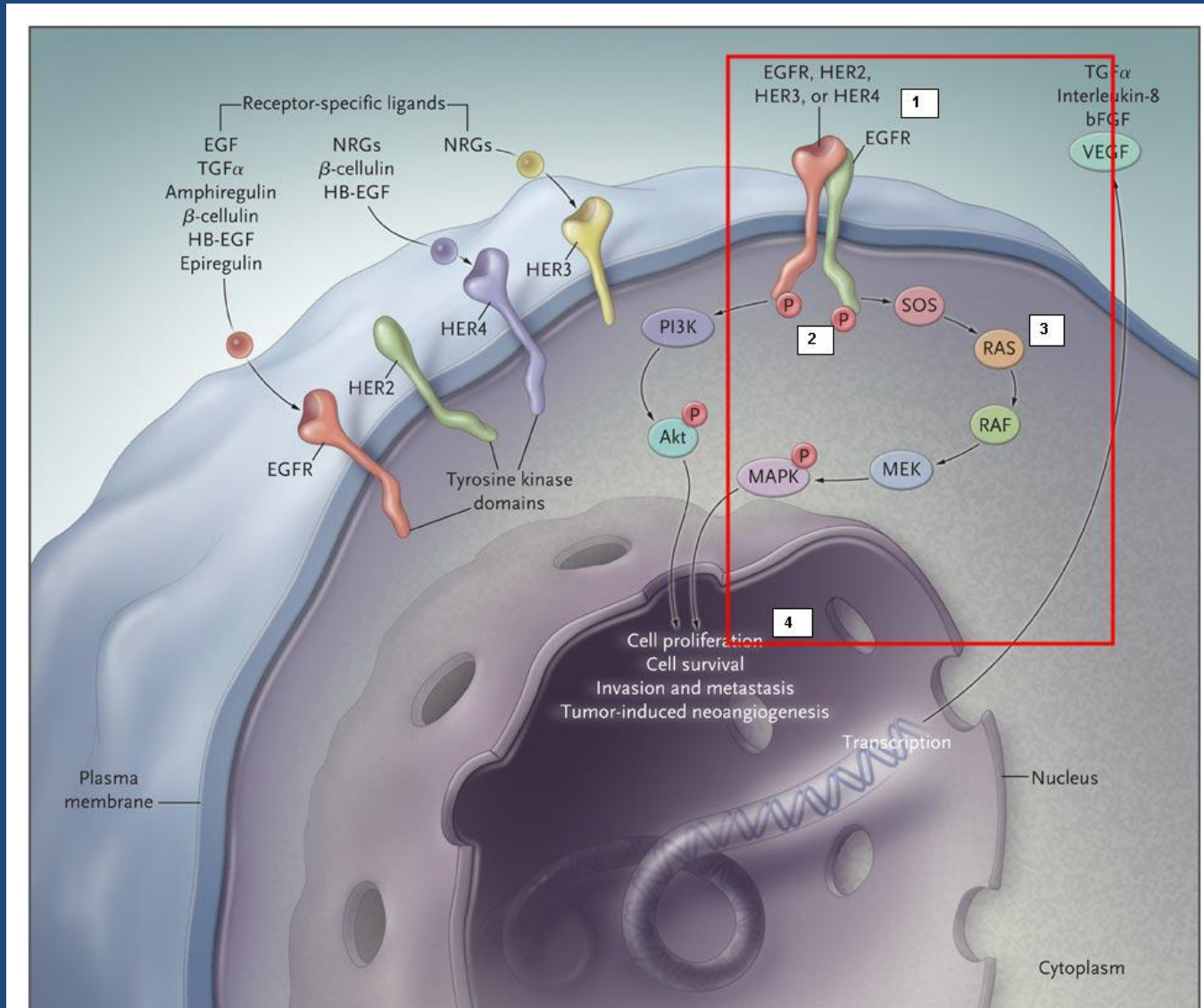
Consequências do tratamento inespecífico

- Eficácia limitada pela toxicidade
- Lesão de tecidos não alvo, dependentes de alta reposição celular
 - Linhagem hematopoiética
 - Células de revestimento (mucosas)
 - Bulbo capilar

História

- Agentes alquilantes
 - Primeiros quimioterápicos modernos
 - Derivados do gás mostarda (arma de guerra)
 - Publicação em 1946 – resultados de estudos com gás mostarda e ácido fólico
- Combinação de drogas
 - Década de 60 – leucemias e Doença de Hodgkin

Conhecimentos de biologia molecular



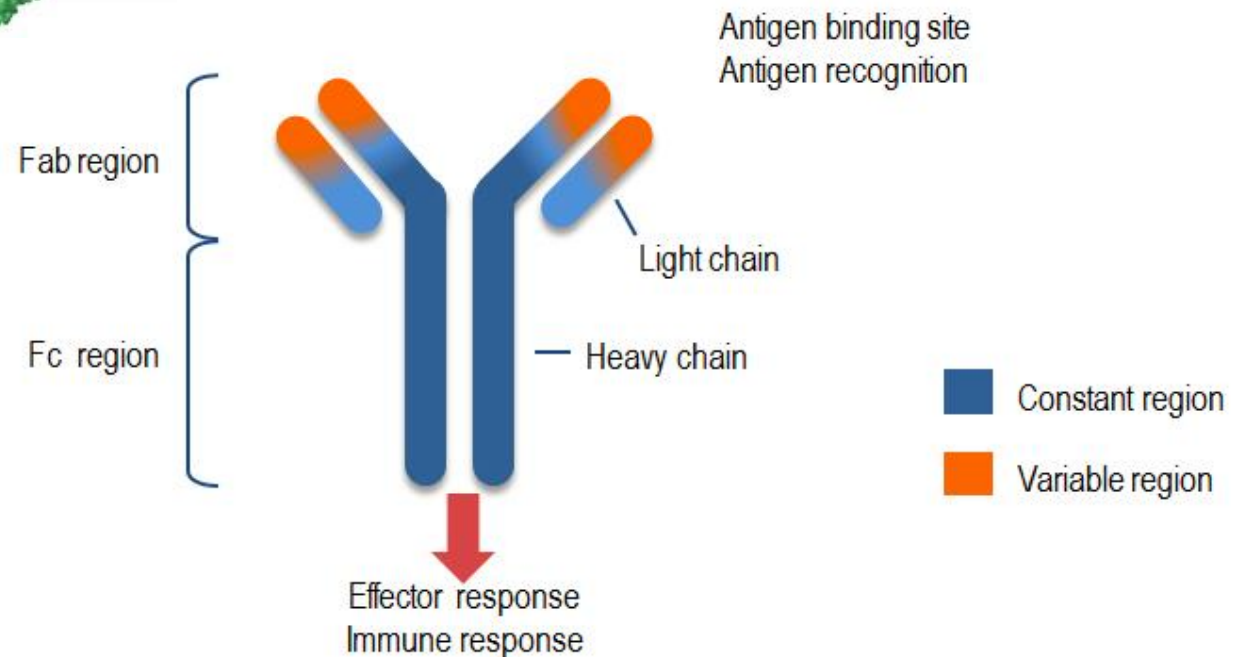
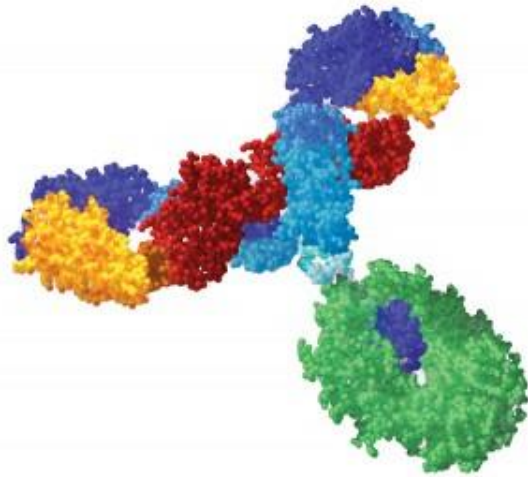
Alvos moleculares

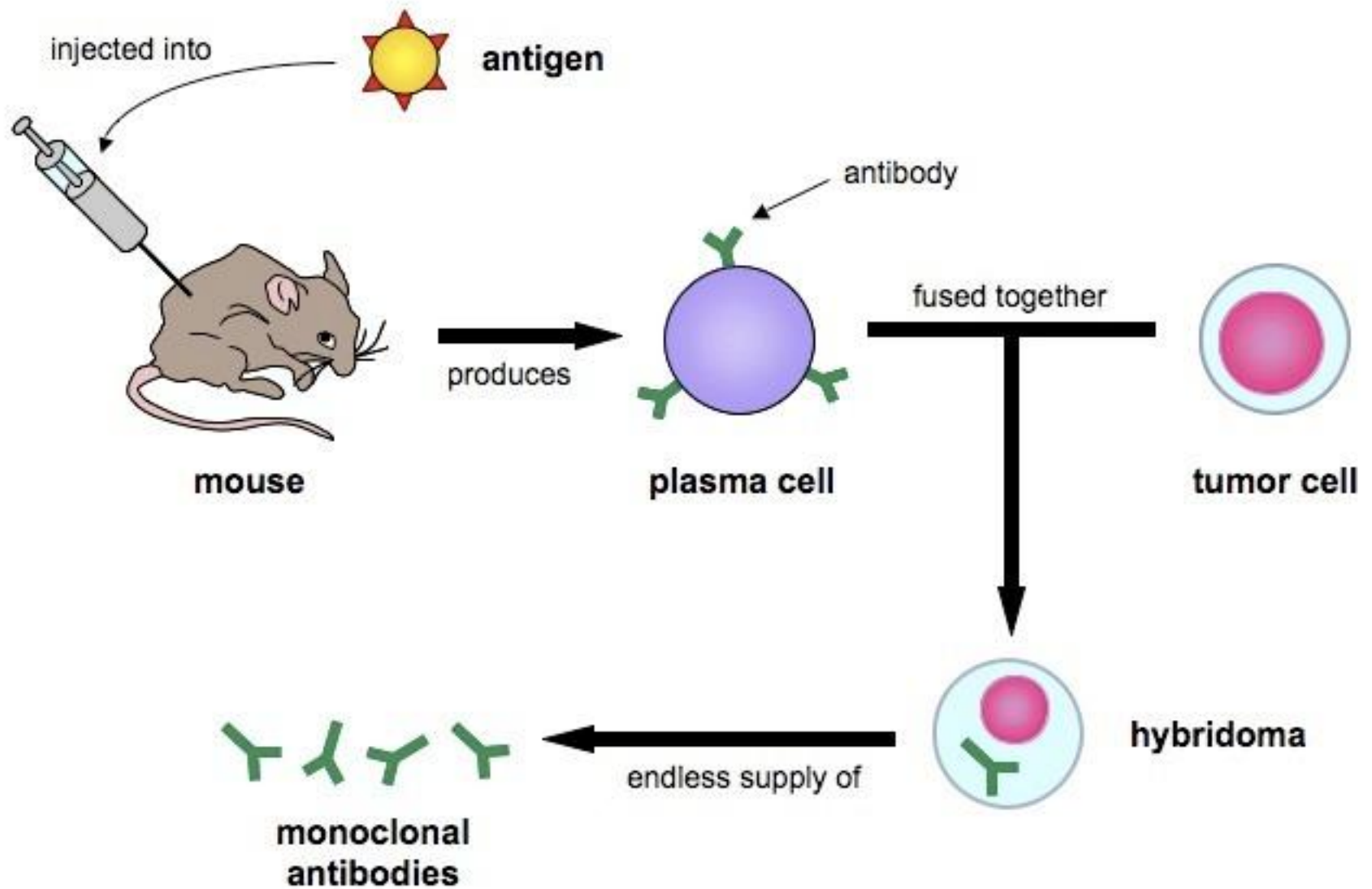
- Proteínas celulares ligadas a proliferação celular
 - auto-reguladas nos tecidos normais
 - desreguladas/caóticas no câncer

Terapias-alvo: função

- Combater moléculas específicas
 - direcionando prioritariamente às células neoplásicas
 - poupando células normais
- Modelos de ação
 - anticorpos monoclonais
 - inibidores/moduladores de receptores de crescimento
 - inibidores diretos de ativação de cascata de proliferação

Anticorpos monoclonais





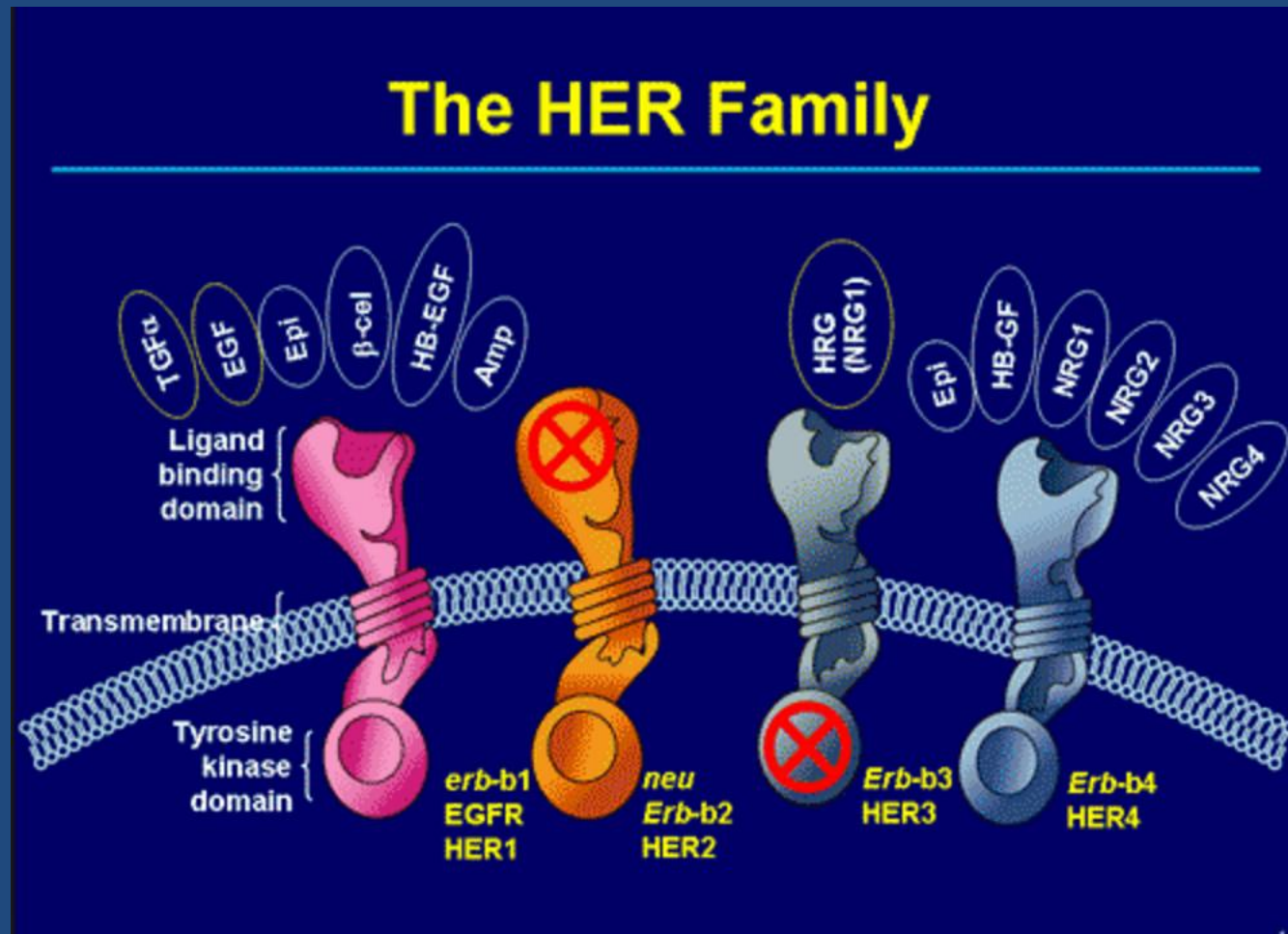
Identificar pacientes com doenças com alvos específicos



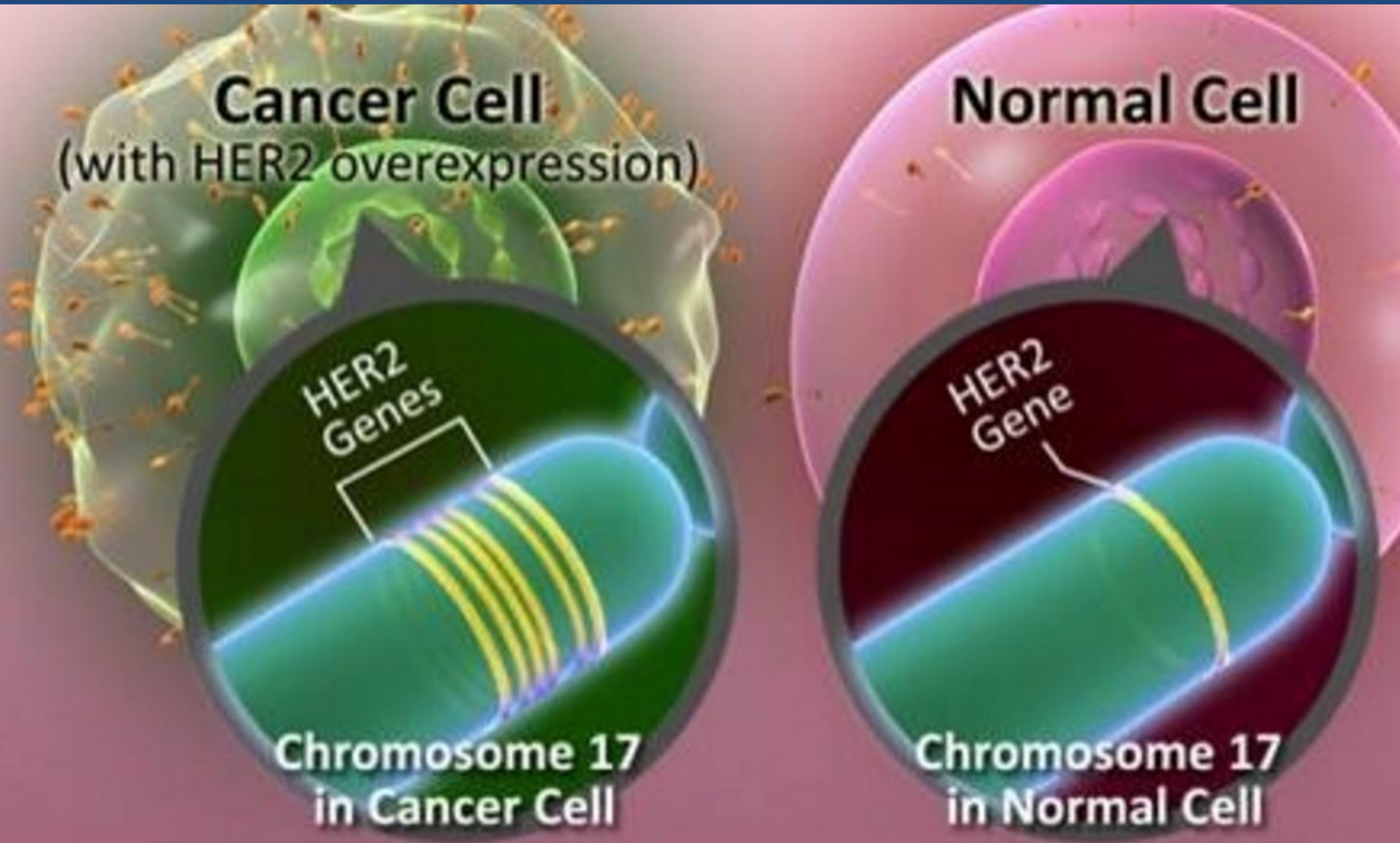
Identificar pacientes com doenças com alvos específicos



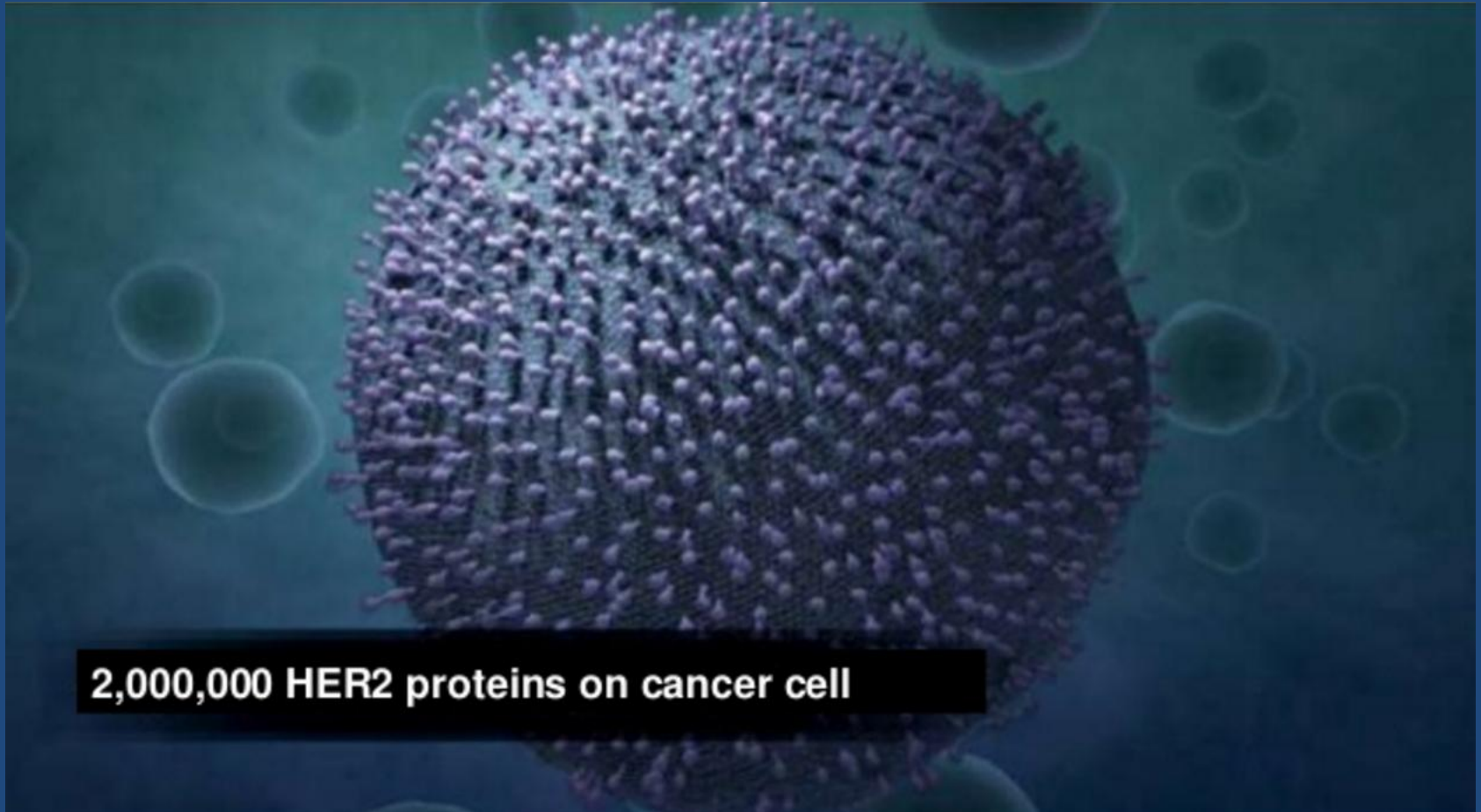
Proteínas/receptores e sinalização



HER-2



HER-2



2,000,000 HER2 proteins on cancer cell



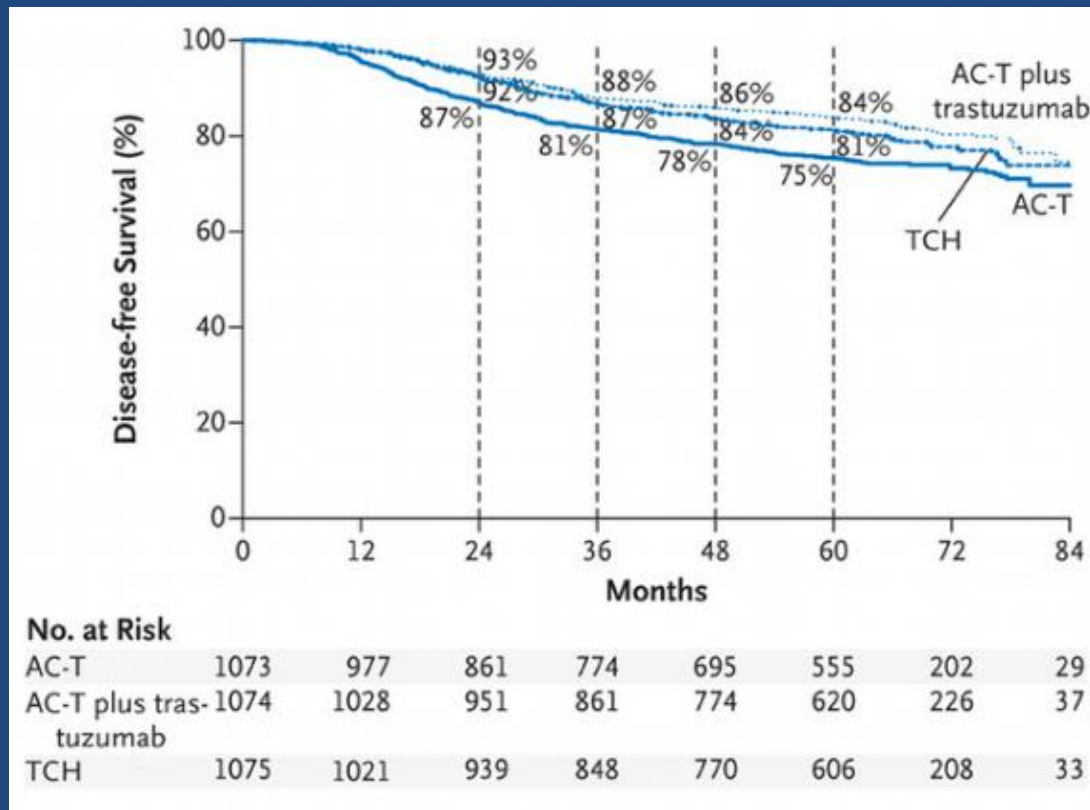


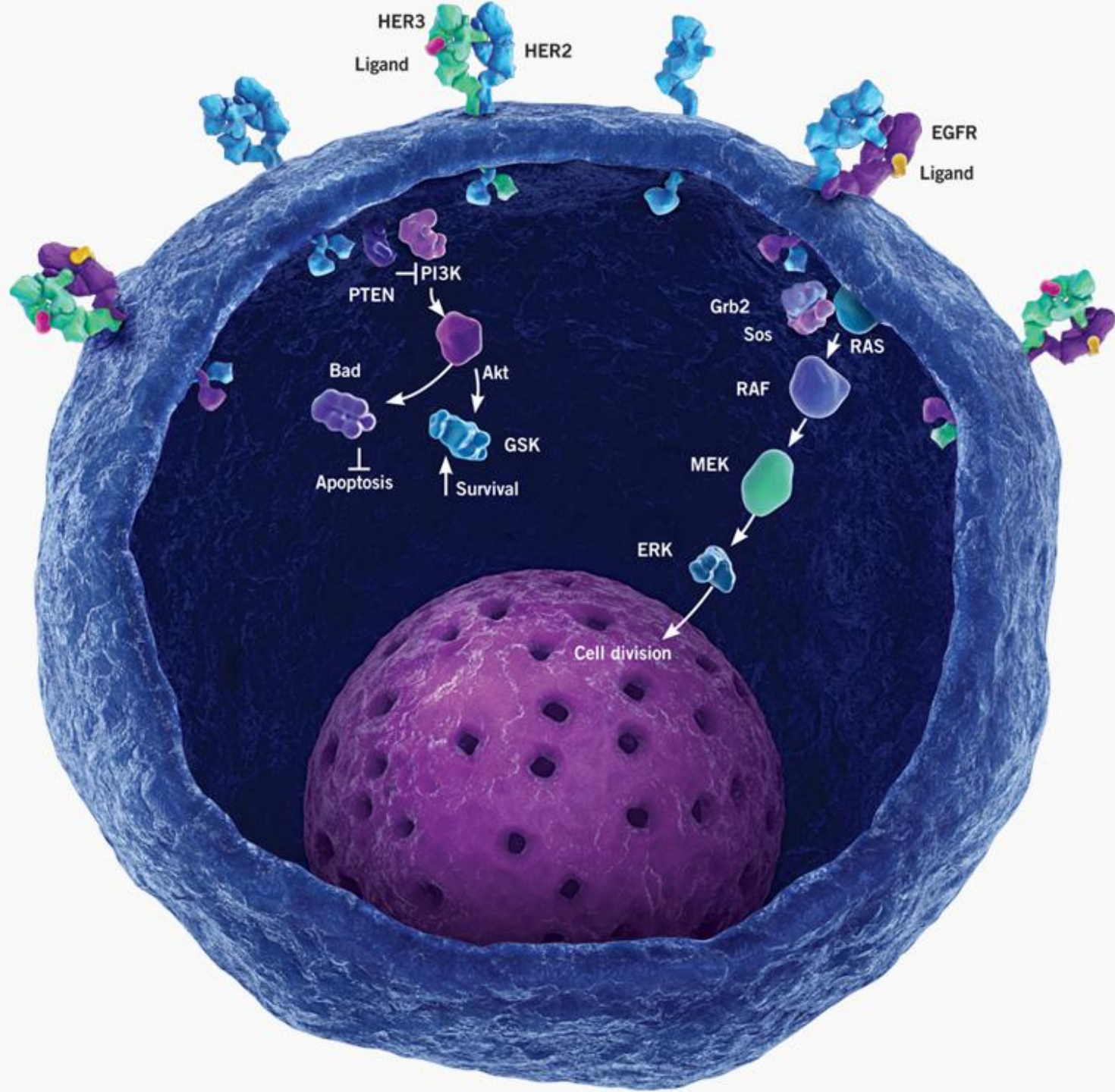
Utilizando terapias-alvo

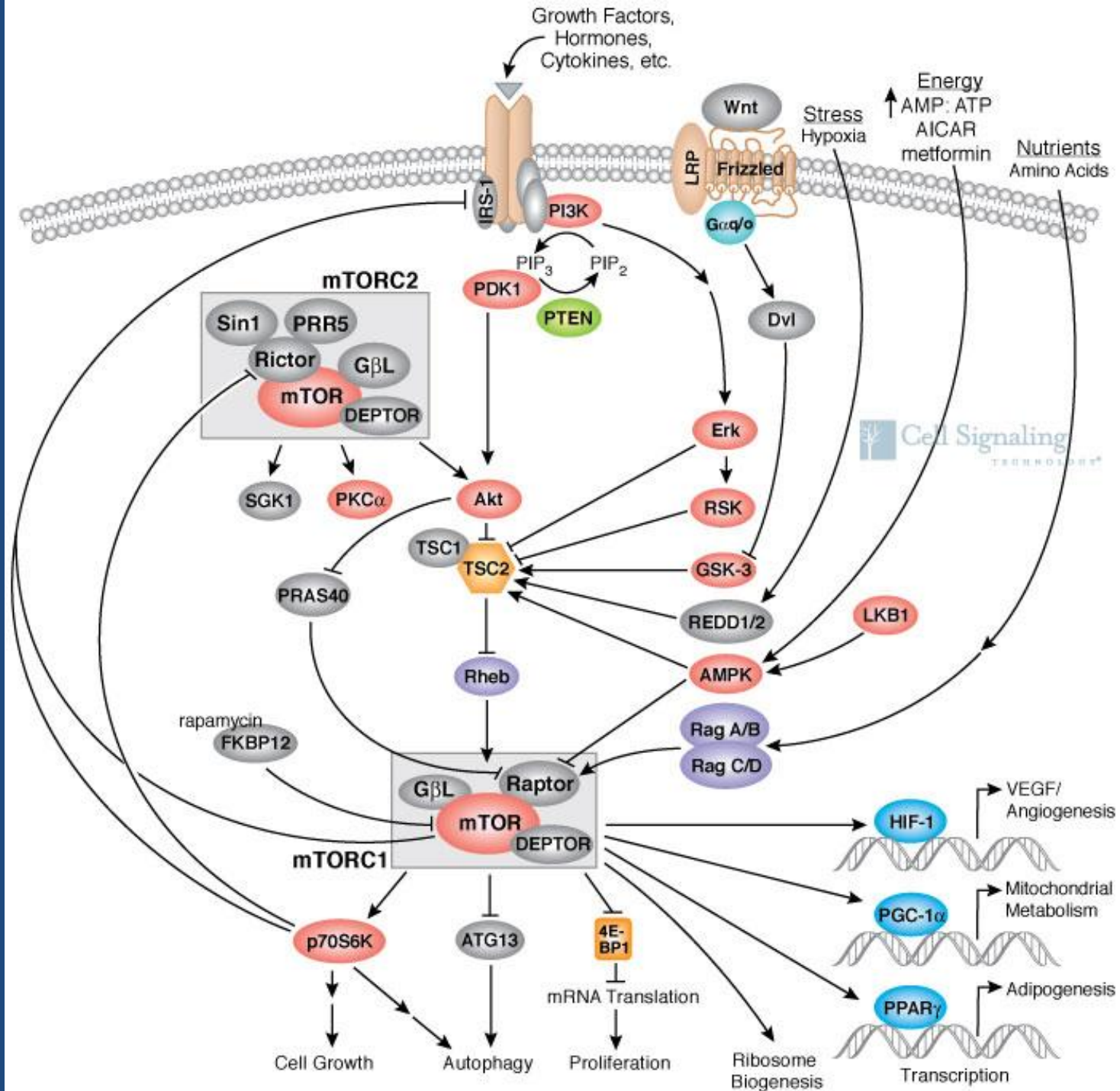
- Identificar os alvos específicos
 - moléculas/proteínas ativas
 - agente terapêutico eficaz e disponível
- Câncer de mama – vias ativas e estudadas
 - Receptor estrogênico
 - HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-type 2)
 - VEGF (fator de crescimento vascular endotelial)
 - mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)

anti-HER2 – trastuzumabe adjuvante

- Sobrevida Livre de Doença (pacientes curadas)

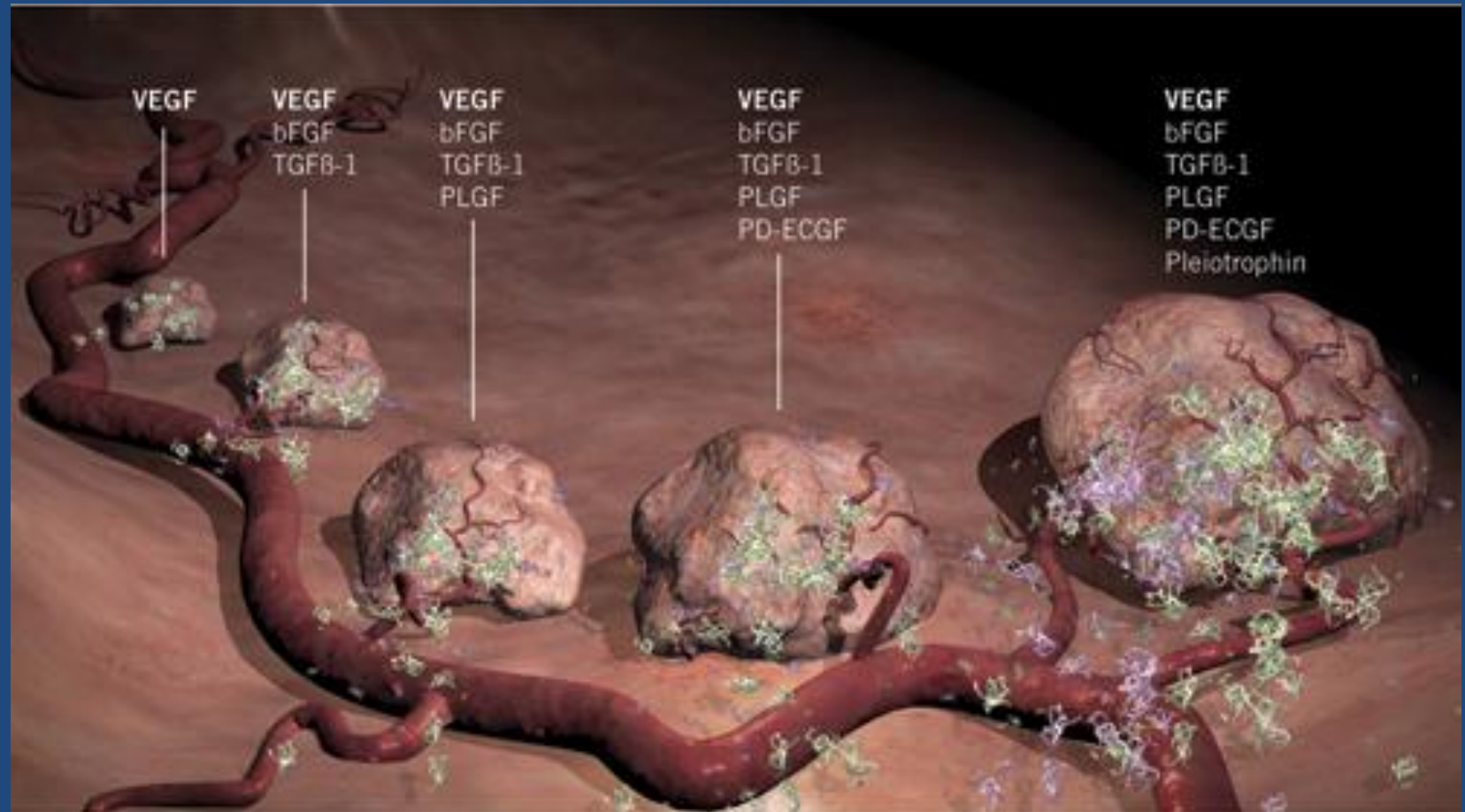






outros alvos - VEGF

- Pacientes com câncer de mama, colon, pulmão
 - Objetivo: controle da doença, preservar qualidade de vida
- Estudos randomizados
 - QT com bevacizumabe (anticorpo anti-VEGF)
 - QT isolada



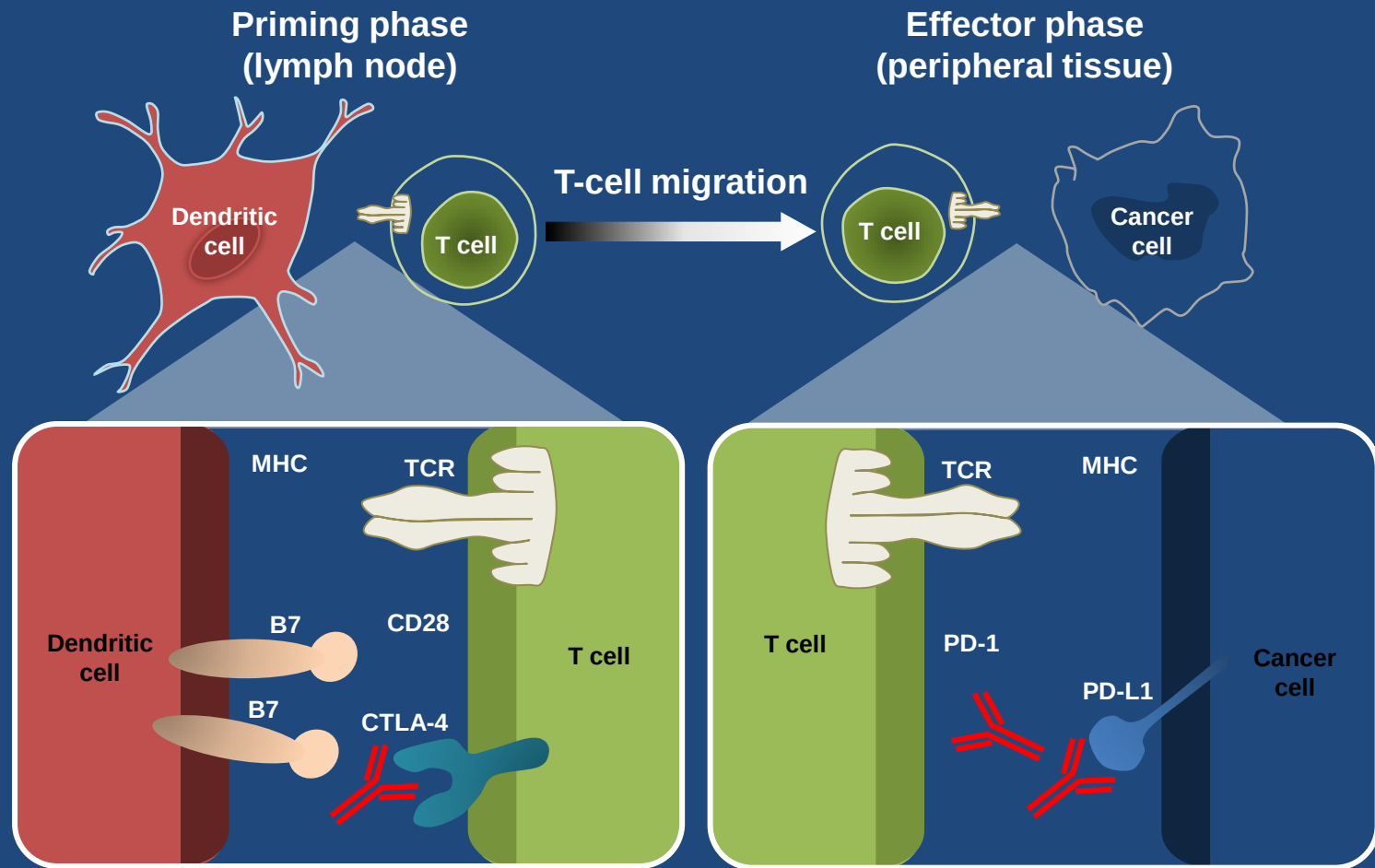
Outras terapias-alvo

- Inibidores de tirosinas-quinase
- Bloqueadores de check-points imunológicos

Imunoterapia

- Novos conceitos
 - CTLA4 (reconhecimento de antígenos tumorais pelos linfócitos T)
 - modulador inibitório da resposta imune
 - PD1 (tumor) e PDL1 (linfócito)
 - interação causa exaustão e inatividade perene da atividade inflamatória
- Novas toxicidades

CTLA-4 and PD-1/L1 Checkpoint Blockade



Conclusões

- Ganhos significativos
 - tempo de controle da doença
 - expectativa de vida
 - qualidade de vida
- Problemas
 - ganhos absolutos pequenos
 - toxicidades ainda importantes
 - poucos alvos clinicamente significativos, atualmente
 - falta de biomarcadores para individualização do tratamento

Problemas atuais

- Necessidade de tecido tumoral viável
 - Exames específicos
- Pesquisas nem sempre direcionadas
 - Interesses da indústria farmacêutica (??)
- Necessidade de seleção clínica adicional