

Terapia Alvo na Oncologia Veterinária

MMV MSc Tatiana Cristina Silva

*Doutoranda do Departamento de Clínica Médica.
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. E.Mail: tatianacsilva@usp.br*

O câncer representa não apenas uma doença, mas a conjugação de várias que compartilham uma única semelhança: a proliferação descontrolada de células.

Ainda hoje, o câncer é uma das doenças que mais mata o ser humano. Estima-se que um quarto de todas as mortes do mundo sejam atribuídas a ele. Nos EUA, uma em cada três mulheres e um em cada dois homens desenvolvem a doença ao longo da vida. Em alguns países, o câncer já é a causa de morte mais comum, superando as doenças coronarianas. Em animais, a casuística de câncer chega a ser quatro vezes maior que em seres humanos.

Esta casuística assustadora tem despertado a busca por alternativas terapêuticas que permitam aos pacientes viver por períodos maiores e com qualidade de vida.

Até 1937 só existiam duas formas de se tratar o câncer: a extirpação cirúrgica e a radioterapia. Em meados de 1890, Willian Halsted ficou famoso por suas cirurgias mutiladoras, que chegavam a remover costelas, órgãos torácicos e amputar ombros de mulheres com câncer de mama. Tais cirurgias garantiam sobrevidas elevadas às pacientes, mas representavam punições físicas e psicológicas reconhecidas pelo próprio cirurgião.

O tratamento do câncer tomou novos rumos quando Sidney Farber, em 1946, começou a testar propriedades de drogas, especialmente os antifolatos, no tratamento de crianças com leucemia. Tais drogas, começaram a demonstrar efeitos reducionais na progressão da doença.



Figura 1: Sidney Farber e Willian Halsted.

De lá para cá o avanço da ciência em novas tecnologias e abordagens terapêuticas tem proporcionado aos pacientes oncológicos maiores possibilidades de cura e de melhora na

qualidade de vida.

Porém, muitos quimioterápicos utilizados na terapia antineoplásica convencional, em geral, agem impedindo a divisão das células tumorais, causando danos nas moléculas de DNA e/ou RNA. Como estas moléculas regulam a multiplicação de todas as células humanas, os agentes quimioterápicos atuam de forma não específica, estendendo sua ação também às células saudáveis. As células de crescimento rápido, como as das mucosas gastrintestinais, de folículos pilosos e do sistema imunológico, são particularmente suscetíveis a esses fármacos, e isso explica grande parte dos efeitos adversos desse tipo de tratamento.

Neste contexto, a busca por terapias com ação antineoplásica mais específicas tem sido foco de muitas pesquisas, tanto na compreensão dos mecanismos moleculares que diferenciam as células neoplásicas das normais, quanto na produção de drogas e sistemas tecnológicos cujo efeito citotóxico seja direcionado apenas às células neoplásicas.

Avanços significativos na descoberta de novos agentes terapêuticos foram obtidos recentemente por meio da inibição de moléculas-alvo presentes nas células tumorais e cuja relação direta com a formação de tumores seja bem estabelecida.

Na Medicina Veterinária, estas drogas direcionadas a alvos específicos já estão sendo desenvolvidas. Atualmente, existem no mercado inibidores de tirosina quinase e em breve serão comercializados os anticorpos monoclonais caninizados para o tratamento do câncer em cães e gatos.

Sabe-se que as células neoplásicas podem super-expressar receptores de tirosina quinase ou ainda expressar receptores mutados que tem a capacidade de se ativar sem a presença de um ligante externo. Como exemplos de receptores de tirosina quinase pode-se citar os receptores dos fatores de crescimento, que ao se unirem aos seus ligantes externos, desencadeiam a proliferação celular e o crescimento tecidual. Este mecanismo é fisiológico, porém, nas neoplasias, mutações nos genes que controlam a expressão, a ativação ou a inibição destes receptores podem dar origem a células com descontrole dos mecanismos de proliferação celular. Por este motivo, os receptores de tirosina quinase tem sido alvo de drogas antineoplásicas.

Existem três inibidores de tirosina quinase estudados no tratamento das neoplasias de cães e gatos: o imatinibe, o masitinibe e o toceranibe

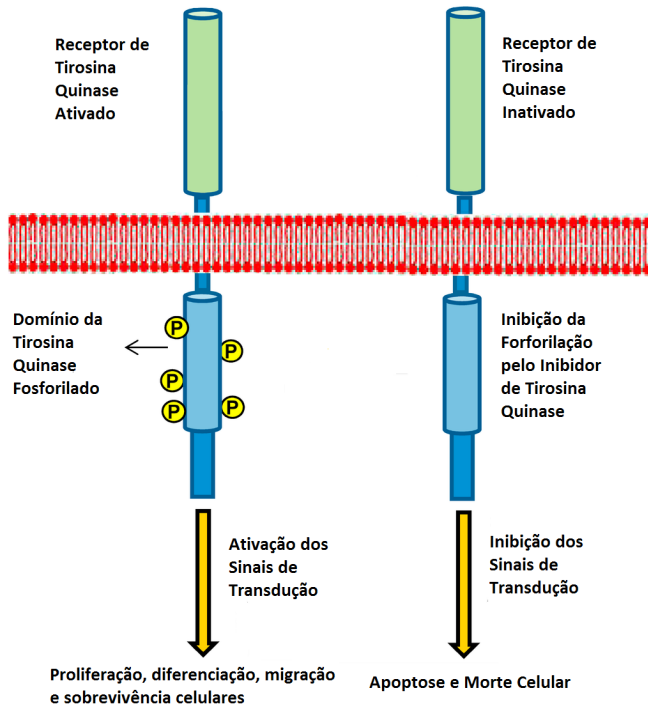


Figura 2: Receptor de tirosina quinase ativado e inibido pelos quimioterápicos com alvo nestes receptores.

O imatinibe e o toceranibe tem suas aplicações no tratamento dos mastocitomas de cães e gatos, visto que seu alvo é o receptor de tirosina quinase c-kit, que frequentemente está mutado nos mastocitomas.

Dos 21 cães com mastocitoma analisados por Isotani *et alii* (2008), cinco apresentaram mutações em c-kit. Todos os cães analisados foram tratados com imatinibe, sendo que dez deles apresentaram controle tumoral já nos primeiros quatorze dias de tratamento.

Hahn *et alii* (2008) mostraram os benefícios do masitinibe como primeira linha de tratamento dos mastocitomas caninos de grau II e III não passíveis de ressecção cirúrgica. Este estudo evidenciou que o grupo tratado com masitinibe apresentou tempo livre de progressão de doença de 253 dias, contra apenas 75 no grupo placebo.

O masitinibe possui também aplicação no tratamento de diversas outras neoplasias em combinação à terapêutica padrão, dadas as suas propriedades de sensibilização das células neoplásicas aos efeitos de diversos quimioterápicos.

O toceranibe é um inibidor de tirosina-quinase aprovado apenas para uso em animais. Esta droga possui como alvo o c-kit, o que o indica no tratamento dos mastocitomas.

Estudo realizado com diversos tipos de tumores sólidos caninos mostraram benefícios clínicos do tratamento com toceranibe em 74% dos pacientes avaliados ao longo dos quatro meses de estudo. Mais especificamente, houve resposta em 28 de 32 cães com adenocarcinoma apócrino de saco anal –AGASACA (8 respostas parciais e 20 pacientes com doença estável), em 11 de 23 cães com osteossarcoma (1 resposta parcial e 10 pacientes com doença estável), em 12 de 15 cães com carcinoma de tireóide (4 resposta parciais e 8 pacientes com doença estável), em

7 de 8 cães com carcinomas em cabeça e pescoço (1 resposta completa, 5 respostas parciais e 1 paciente com doença estável) e em 5 de 7 cães com carcinoma nasal (1 resposta completa e 4 pacientes com doença estável) (London *et alii*, 2012).

Outra importante estratégia de terapia alvo são os anticorpos monoclonais, que ao se ligarem a alvos específicos em células neoplásicas, desencadeiam o aparato imune que levará aos mecanismos de morte celular.

Nos EUA, os anticorpos monoclonais caninizados contra alvos específicos estão começando a entrar no mercado das drogas antineoplásicas para uso em animais. É importante ressaltar que os anticorpos monoclonais desenvolvidos para terapêutica humana não apresentam eficácia no tratamento de animais, pois não reconhecem os antígenos de células de outras espécies.

Já existe no mercado americano os anticorpos anti CD20 caninizados, que possuem aplicação no tratamento das neoplasias linfóides de células B, visto que o CD20 é expresso por linfócitos B. A associação destes anticorpos ao tratamento quimioterápico padrão tem dobrado a expectativa de vida dos pacientes com linfoma de células B conforme evidenciado por Ogilvie *et alii*, 2014. Além disso, os anticorpos anti CD20 têm representado uma possibilidade terapêutica capaz de triplicar a sobrevida de pacientes com linfoma resistente ao tratamento convencional (Bulman-Fleming *et alii*, 2014).

Estão em fase de testes os anticorpos anti CD52, que possuem como alvo linfócitos T e B e, por isso, poderão representar boa opção para o tratamento de leucemias e linfomas. Estudos de farmacocinética demonstram bom efeito cumulativo e ausência de efeitos colaterais quando do uso destes agentes antineoplásicos, indicando um futuro uso promissor no tratamento destas neoplasias (Rodriguez-Jr *et alii*, 2014).

Existem, na Medicina, diversas outras estratégias de terapia alvo contra o câncer. Algumas destas linhas de tratamento, como as terapias celulares adotivas com *CAR T cells*, têm gerado a cura de muitos pacientes.

A busca por alvos terapêuticos tem se mostrado o caminho mais razoável para a cura do câncer.

June Goodfield talvez tenha feito uma das melhores definições sobre o câncer, delimitando as dificuldades de se tratar uma doença que tem origem nas próprias células do organismo: “O câncer começa e termina nas pessoas. Em meio às abstrações científicas, as vezes esta verdade fundamental pode ser esquecida. Médicos tratam doenças, mas também tratam pessoas, e esta pre-condição de sua existência profissional por vezes os empurra em duas direções ao mesmo tempo”.

Em meio às reflexões que esta definição traz, surgem os principais dilemas e talvez as soluções no combate emplacado contra o câncer. O dilema principal é: como desenvolver terapias que sejam capazes de eliminar exclusivamente as células cancerosas? Talvez a solução mais aceitável para driblar este dilema seja a compreensão dos mecanismos que diferenciam as células neoplásicas das células normais e utilizá-los como alvos terapêuticos. (V)