

ESPERANÇA contra câncer AGRESSIVO

Cientistas desenvolvem espécie de vacina individualizada, com base no DNA de cada paciente, que mostra resultados positivos contra glioblastoma, um câncer cerebral muito violento e sem cura. Terapia tem prolongado a sobrevida global

» ISABELLA ALMEIDA

Uma espécie de vacina personalizada para tratar o glioblastoma — câncer cerebral de crescimento rápido e incurável — mostrou-se segura e poderosa ao conseguir provocar respostas imunológicas robustas e abrangentes e aumentar a sobrevida livre de recorrência em pacientes após cirurgia. Uma paciente continua sem recidiva cinco anos após o tratamento, algo quase impensável para esse tumor. Os resultados são de um ensaio clínico de fase 1, liderado por pesquisadores da Escola de Medicina da Universidade de Washington, do Mass General Brigham, e pela Geneos Therapeutics, uma empresa de biotecnologia, nos Estados Unidos. O trabalho foi publicado ontem na revista *Nature Cancer*.

Segundo a pesquisa, em nove pacientes com uma forma particularmente agressiva de glioblastoma, a dose individualizada não causou efeitos colaterais graves e prolongou a sobrevida global em comparação com os resultados após cirurgia e quimio-radioterapia padrão. O novo tratamento utiliza moléculas de DNA modificadas para estimular o sistema imunológico do paciente contra o câncer. Cada tumor possui proteínas únicas e específicas, e esse mecanismo ativa o sistema imunológico da pessoa para reconhecer essas proteínas e eliminar as células tumorais. “Estamos extremamente animados com esses resultados”, disse Tanner M. Johanns, autor principal do estudo e professor assistente da Escola de Medicina. “Este tipo de vacina é inédito para o glioblastoma, e é empolgante pensar em como podemos aproveitar essa plataforma de vacina terapêutica de DNA individualizada contra o câncer para causar um impacto positivo na vida dos pacientes que lutam contra essa doença.”

Johanns afirmou que, embora algumas imunoterapias direcionadas ao glioblastoma tenham se mostrado promissoras em estudos anteriores, elas acabam sendo ineficazes para retardar ou prevenir significativamente o retorno da doença. Isso provavelmente ocorre porque o câncer pode evoluir e escapar do ataque imunológico, mas o novo tratamento foi projetado para ajudar o sistema imunológico a reconhecer muitos alvos diferentes nas células contaminadas. Assim, mesmo que o tumor perca vários desses alvos, a dose ainda é capaz de gerar respostas a muitos outros.

Além disso, o glioblastoma é classificado como um tumor “frio”, o que significa que ele consegue se esconder do sistema imunológico. O tratamento contra o câncer utilizado nesse estudo transforma cânceres frios em tumores “quentes”, que se tornam suscetíveis à erradicação mediada pelo sistema imunológico. Dessa forma, consegue melhorar a resposta imune do paciente ao atingir proteínas nas células cancerígenas e ao tornar o ambiente dentro do tumor mais favorável à ativação imunológica.

“Nossa ideia era de que, se conseguíssemos gerar uma gama mais ampla de respostas imunológicas contra essas proteínas, isso poderia levar a uma vacina mais potente em comparação com outras plataformas de vacinas com alvos proteicos mais limitados”, frisou Johanns.

Essa plataforma de vacina baseada em DNA foi capaz de ativar o sistema imunológico de cada paciente para buscar até 40 proteínas cancerígenas específicas para o tumor de cada pessoa, o dobro de qualquer proteção contra o câncer até então.

Mais chances de sucesso

A proteção em estudo, chamada GNOS-PV01, tem como alvo os chamados neoantígenos, proteínas exclusivas das células cancerígenas de cada paciente, que são reconhecidas pelo sistema imunológico. Eles foram identificados e selecionados usando um algoritmo desenvolvido na Universidade de Washington.

O ensaio clínico recrutou nove adultos que haviam sido diagnosticados recentemente com glioblastoma. As injeções começaram, em média, 10 semanas após a cirurgia e foram administradas a cada três semanas durante cerca de dois meses, e depois a cada nove semanas, enquanto os pacientes pudessem participar. Todos os participantes, exceto um, que estava tomando um esteroide imunossupressor, apresentaram um aumento na atividade das células imunológicas, indicando resposta ao tratamento.

Dois terços dos participantes não apresentaram progressão do câncer seis meses após a cirurgia e dois terços sobreviveram um ano. Normalmente, apenas cerca de 40% dos pacientes com glioblastoma atingem um desses marcos. Além disso, um terço dos enfermos ainda estavam vivos após dois anos, o que representa o dobro da taxa de sobrevida histórica para esses casos.

Scott Garland



A participante do ensaio Kim Garland analisa uma tomografia com o investigador principal do estudo, Tanner Johanns

» Meia década de sobrevida

Após o tratamento com a vacina, uma paciente permanece viva e sem recidiva até hoje, quase cinco anos após o diagnóstico inicial. Kim Garland é uma enfermeira escolar aposentada que mora nos Estados Unidos. Em junho de 2021, aos 62 anos, ela estava trabalhando como voluntária em um acampamento para jovens quando sua nora percebeu que ela estava com dificuldades de concentração e esquecimento, além de dores de cabeça intermitentes ao longo do dia. Uma tomografia revelou uma massa de 6,5 centímetros no cérebro de Kim. Em menos de uma semana, foi realizada uma cirurgia inicial para remover o tumor. O diagnóstico de glioblastoma grau 4 veio após a remoção do tumor. Em seguida, ela aceitou participar do ensaio clínico, e segue sem retorno do câncer até agora. O oncologista Rafael Castro reforça que outro ponto importante da pesquisa é a duração da resposta. “Um paciente estar livre de recidiva por quase 5 anos em glioblastoma é algo completamente fora da curva. Se os estudos de fase 3 confirmarem que uma proporção significativa de pacientes pode ter respostas tão duradouras, estaríamos falando da possibilidade de transformar um tumor quase invariavelmente fatal em uma doença crônica controlável. (IA)

Uma participante continua viva meia década após o tratamento.

Conforme Rafael Castro, oncologista do Hospital Santa Lúcia Norte, em Brasília, o glioblastoma é um dos tumores mais agressivos, e a sobrevida mediana gira em torno de 12 a 15 meses com o tratamento padrão

— cirurgia seguida de quimio e radioterapia. E a recidiva é praticamente inevitável, conta. “O que torna esse estudo promissor é que a vacina GNOS-PV01 conseguiu transformar a biologia do tumor e que 33% dos pacientes viveram dois anos, o dobro da taxa histórica. A lógica é inteligente:

Palavra de especialista

Otimismo responsável

JOÃO CAMPOS, oncologista dos Hospitais Anchieta

“A grande mensagem talvez não seja apenas ‘uma vacina para glioblastoma’, mas a consolidação de uma plataforma de imunoterapia personalizada. Tumores com maior carga mutacional ou com neoantígenos bem definidos podem ser candidatos naturais para estratégias semelhantes. O glioblastoma é uma das doenças em que a oncologia mais precisa de inovação real. O que chama atenção nesse estudo é que ele não vende uma solução simples para um problema complexo; ele tenta atacar justamente uma das maiores fragilidades do glioblastoma: a heterogeneidade tumoral e o microambiente imunologicamente ‘frio’. A



Divulgação

leitura mais equilibrada é de um otimismo responsável: trata-se de um avanço cientificamente elegante e clinicamente promissor, mas que ainda precisa demonstrar impacto consistente em sobrevida em estudos maiores antes de chegar à prática ampla. Em oncologia, esperança precisa caminhar junto com método.”

em vez de atacar uma única proteína do tumor, que pode sofrer mutação e escapar, a vacina usa até 40 neoantígenos simultaneamente. É como ter 40 alvos em vez de um. Isso torna muito mais difícil para o câncer se adaptar e fugir do sistema imune.”

Outro avanço crucial: a vacina

converte tumores “frios” em “quentes”. Glioblastomas são classicamente tumores “frios” — o sistema imune não os reconhece. A vacina faz essa virada de chave, recrutando células T de memória que persistem no organismo e podem reagir rapidamente se o tumor tentar voltar.

SAÚDE METABÓLICA

Resistência à insulina na gravidez eleva gordura abdominal em filhas

Meninas cujas mães tiveram resistência à insulina durante o terceiro trimestre da gravidez têm maior probabilidade de apresentar mais gordura abdominal durante a infância. A descoberta é de uma pesquisa apresentada ontem no 28º Congresso Europeu de Endocrinologia, em Praga, na República Tcheca. Conforme o trabalho, a associação não foi encontrada em meninos, sugerindo que mulheres podem ser mais suscetíveis a consequências de dificuldades durante a gestação. Os cientistas destacam ainda a importância da saúde metabólica materna para o bem-estar e a saúde futuros das crianças.

Conforme os cientistas, durante a gravidez, o corpo precisa de muito mais insulina após o primeiro trimestre devido às alterações hormonais na placenta. A resistência à insulina atinge o pico

nos três últimos meses, geralmente entre a 32ª e a 36ª semana.

Para o estudo, pesquisadores do Hospital Universitário de Odense, na Dinamarca, analisaram dados sobre resistência à insulina, glicemia de jejum e níveis de insulina de 903 mulheres durante o terceiro trimestre de gravidez. Eles também mediram a composição corporal de 903 crianças de 7 anos e descobriram que as meninas expostas a maior resistência à insulina no útero apresentavam mais gordura. Além disso, cada aumento de apenas 1 mmol/L na glicemia materna em jejum foi associado a uma elevação de cerca de 6% no percentual de gordura corporal nas garotas.

E os meninos?

Embora estudos anteriores tenham demonstrado uma associação entre os níveis de açúcar no sangue

Prostooleh no Magnific



Estudo acompanhou 903 mulheres no terceiro trimestre de gestação

materno e a massa gorda corporal das crianças, os resultados sobre as diferenças entre meninos e meninas ainda são inconsistentes. “Nossos achados indicam que as meninas podem ser mais suscetíveis do que os meninos aos efeitos da resistência à insulina materna durante a gravidez. Nos meninos, o maior acúmulo de gordura corporal foi explicado principalmente pelo IMC da mãe, enquanto nas meninas, o ambiente metabólico específico no útero, independentemente do peso da gestante, parece desempenhar um papel maior”, afirmou a Camilla Viola Palm, coautora do trabalho.

“Nosso estudo contribui com novos conhecimentos ao utilizar medidas de resistência à insulina no terceiro trimestre e exames de densitometria óssea (DXA) para avaliar a distribuição de gordura em crianças de 7

anos. Além disso, as mães participantes e os profissionais de saúde não tinham conhecimento das associações de glicose e insulina, o que garantiu que os resultados não fossem influenciados por quaisquer alterações na dieta ou tratamento médico”, completou Palm.

Segundo o cientista, as gestantes do estudo eram relativamente magras e saudáveis, o que sugere que, mesmo em mães sem fatores de risco metabólicos, uma maior resistência à insulina durante a gravidez pode programar o futuro acúmulo de gordura abdominal nas filhas. “O excesso de gordura abdominal pode aumentar o risco de as meninas desenvolverem diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares mais tarde na vida; portanto, a resistência à insulina materna deve ser tratada idealmente no início da gravidez — ou, idealmente, antes da concepção.”