

## Seminário de Avaliação Final - Neoplasias

Nos dias 12 e 13 de março, foi realizado, no Rio de Janeiro, o Seminário de Avaliação Final do Edital de Neoplasias 2005. Na cerimônia de abertura do evento, a Coordenadora Geral de Fomento do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit), Marge Tenório, agradeceu a presença de todos e enfatizou a necessidade de avaliação presencial para discussão de resultados com potencial de aplicação ao SUS: “É interesse do Departamento dar continuidade às pesquisas que sinalizam maior potencial. É nosso desejo favorecer a Pesquisa Translacional que visa traduzir a pesquisa biológica em práticas clínicas, visto que, na maioria das vezes, a pesquisa não consegue ser transformada em produtos a serem utilizados pela população”. O Diretor Geral do Instituto Nacional do Câncer (INCA), Luiz Antonio Santini, lembrou a importância do tema: “O câncer é cada vez mais reconhecido como um problema de saúde pública”. “O seminário é a realização de um movimento iniciado em 2005 e a contribuição para o futuro do desenvolvimento dessas linhas de pesquisa”, acrescentou Santini, que também mencionou a criação da Rede Nacional de Câncer. O evento teve a participação de pesquisadores, consultores, profissionais de saúde e de comunicação, além da Coordenadora do Programa de Pesquisa em Saúde do CNPq, Raquel Coelho, do Presidente da Agência de Câncer da província de British Columbia (BCCA) - no Canadá -, Simon Sutcliffe, de Cláudio Noronha, da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA, e da Marisa Breitenbach, Coordenadora de Pesquisa do INCA.

## Descobertas: da pesquisa à utilização



**“Não existe razão para saber muito se a população não está tendo benefício com isso”. Simon Sutcliffe**

Na palestra “A visão da pesquisa a serviço do controle do câncer: a experiência do BCCA”, o Presidente da Agência de Câncer da província de British Columbia (BCCA) - no Canadá -, Simon Sutcliffe, apresentou sua organização e enalteceu a importância de colaboração entre diferentes países: “Nós estamos todos na mesma estrada. Os países enfrentam as mesmas coisas”. Simon citou o envelhecimento das pessoas, o câncer como doença genética, o surgimento da nanotecnologia, a relação entre indivíduos/população, a bioinformática, os custos: “são questões existentes independente do lugar”, acrescentou.

Ele apresentou a forma como a BCCA está direcionando as pesquisas no intuito de controlar o câncer: “O objetivo é reduzir a incidência e a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos acometidos pelo câncer, por meio de uma abordagem integrada e coordenada, direcionada para prevenção, detecção precoce, tratamento, reabilitação e medidas paliativas”.

Simon abordou as diferenças entre tratamento, cuidado e controle do câncer e

lembrou que o controle do câncer está relacionado a todos, não somente a pessoas com câncer. É necessário um direcionamento translacional onde pesquisa, pesquisa clínica e aplicação se encontrem, de forma que as descobertas possam ir do laboratório para o hospital, com benefício para a população, diminuindo o vácuo entre descobertas e aplicações.



## Câncer no Brasil

Cláudio Noronha, da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA, fez um apanhado geral dos dados epidemiológicos do câncer no Brasil, apresentando estimativas, incidência e mortalidade. De acordo com os dados apresentados, o Brasil é considerado um país intermediário – de média para alta incidência de câncer –, considerando todos os cânceres exceto câncer de pele não melanoma. Em 2008, por exemplo, houve 352 mil novos casos no país: “As taxas mais elevadas estão nas cidades mais desenvolvidas. Chamam atenção as lacunas na região Norte”.

Ele também destacou o aumento da mortalidade por câncer de mama nas mulheres e de próstata nos homens. Ele citou o trabalho da Rede Câncer, uma rede de trabalho cooperativo para o controle do câncer que conta com as seguintes participações: Governo Federal, secretarias estaduais e municipais de saúde, universidades públicas e particulares, serviços de saúde e centros de pesquisa, assim como de organizações não-governamentais e sociedade em geral. O portal traz informações sobre diferentes tipos de câncer, bem como atividades de prevenção e vigilância.

<b>Novos Casos (2008)</b>	352.000 (*)
<b>Mortalidade (2006)</b>	156.000
<b>Morbidade (2007)</b>	
<i>Pacientes atendidos no SUS:</i>	
Internações - Ambulatorial	450.000
Quimioterapia (mês)	150.000
Radioterapia (mês)	150.000

(\*) Exceto câncer de pele não melanoma  
Fonte: Datasus & INCA

Acesse: [Rede Câncer](#)

## Neoplasias: histórico de ações

Marisa Breitenbach, Coordenadora de Pesquisa do INCA, apresentou um breve histórico para contextualizar o processo de avaliação do edital e como o Ministério da Saúde entrou de maneira efetiva no processo de fomento à pesquisa em saúde. Ela enfatizou a criação da [Política Nacional de Atenção Oncológica – PNAO](#), que determina que a pesquisa deve ser incentivada nas diversas áreas da atenção oncológica, com enfoque multidisciplinar e formações de redes.

Marisa mapeou os projetos do edital - apresentados por temas, tipos de tumor e região - e os novos fomentos efetuados em 2008, com a perspectiva de ampliação da rede nacional de pesquisa em câncer: “É necessário promover interações, para que todos os recortes regionais sejam atingidos. Nós estamos iniciando uma nova etapa de trabalho em nível nacional e esperamos ter bastante frutos”.

De acordo com estimativas do INCA, em 2009, ocorrerão cerca de 470 mil novos casos de câncer no Brasil. Atento às necessidades da população brasileira, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e seus parceiros – CNPq, Secretarias Estaduais de Ciência e Tecnologia, Fundações de Amparo à Pesquisa, Secretarias Estaduais de Saúde, FINEP - investiram aproximadamente R\$ 45 milhões para o desenvolvimento de pesquisas em câncer, no período de 2003 a 2008.

Esses investimentos financiaram cerca de 260 projetos de pesquisa que investigam os cânceres mais prevalentes no Brasil, como, por exemplo, o câncer de mama, de próstata e de pulmão. Esses projetos visam à produção de novos conhecimentos a respeito da biologia da doença, bem como a obtenção de novos testes diagnósticos e novas perspectivas de prevenção e tratamento.

Com os resultados obtidos até o momento, foram publicados 219 artigos científicos, 23 capítulos de livros e 399 resumos de congresso; foram defendidas 61 teses de doutorado e 84 dissertações de mestrado e, ainda, protocolados nove depósitos de patentes.

## Edital de Neoplasias: 2005

Em abril de 2005, foi organizada uma oficina de trabalho para elaboração do edital de neoplasias, resultado da cooperação entre o Ministério de Ciência e Tecnologia – por meio do CNPq – e do Ministério da Saúde – por meio da SCTIE/ Departamento de Ciência e Tecnologia. Também foi organizado seminário para discutir prioridades de pesquisa em oncologia, com a presença de pesquisadores nas áreas epidemiológica, básica, translacional e clínico-cirúrgica.

Ao ser definido, o edital contemplou quatro linhas de apoio, envolvendo projetos de pesquisa e desenvolvimento: pesquisa básica; avaliação de ações e programas de saúde; estudos etiológicos e fatores prognósticos, biológicos, ambientais e terapêuticos; e testes diagnósticos. Foram submetidas 230 propostas e 83 foram selecionadas para julgamento. No total global, foram investidos mais de R\$ 6 milhões nos 80 projetos aprovados.

Em dezembro de 2008, foi realizada uma reunião de avaliação dos resultados finais dos 80 projetos de pesquisa financiados pelo Edital Neoplasias 2005, com a presença de consultores e técnicos do Decit. A reunião teve como objetivo avaliar o mérito técnico-científico dos resultados de pesquisas e selecionar os resultados finais com significativo potencial de aplicação ao SUS. Foram eleitas 20 pesquisas para serem apresentadas durante o Seminário de Avaliação final, em 2009.

## Ações em 2008

A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (MS), em iniciativa com o Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), realizou duas grandes ações em prol do desenvolvimento das pesquisas sobre câncer: (1) adquiriu o primeiro aparelho sequenciador de genoma de alto desempenho e (2) criou a Rede Brasileira de Pesquisas sobre o Câncer.

1) Para compra do equipamento e preparação de infraestrutura, foi feito o investimento total de R\$ 2,5 milhões. O sequenciador de genoma de alto desempenho foi instalado na Unidade Genômica Computacional do Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), do MCT.

2) Com o intuito de obter ações coordenadas para o desenvolvimento e unificação da pesquisa sobre câncer no país, foi lançado um edital conjunto do MS e CNPq, com recursos no valor total de R\$ 5,38 milhões para o período de dois anos (2008 e 2009), para formação da Rede Brasileira de Pesquisa sobre o Câncer. Por considerar os tumores prevalentes no Brasil, o objeto inicial dos estudos será a biologia do câncer de mama, a realização de testes preliminares de uma vacina terapêutica para câncer de ovário e estudos da epidemiologia clínica do câncer de mama, estômago e próstata.

Ao final do evento, representando os consultores presentes, Radovan Borojevic, da UFRJ, estabeleceu um paralelo entre a apresentação de Simon Sutcliffe e a pesquisa para controle do câncer no Brasil. Ele ressaltou a importância de estimular prioridades já definidas e agregar empresas farmacêuticas nacionais: “É necessário gerar ações que integrem interlocutores”. Na sua apresentação, foi enfatizada a passagem da descoberta fundamental para aplicação da descoberta, não só intensificar a pesquisa, mas colocá-la em prática: ‘foi feita prova de princípio? Serve aos propósitos? Não é caro? Tem viabilidade de utilização e ausência de efeitos adversos?’.

Marge Tenório destacou a importância do trabalho em rede e complementou: “ Pesquisas sobre neoplasias estão entre as prioridades do Decit. Nesse encontro, ficou clara a identificação de potenciais grupos que podem estabelecer estudos colaborativos já com alvos bastante focados, o que poderá dar continuidade à ação iniciada em 2005” .

## Estudo busca aplicação de vírus EBV no tratamento de linfomas .....

A pesquisa avaliou a quantidade necessária de DNA do Vírus Epstein-Barr (EBV) para o diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento de linfomas não-Hodgkin (LNH) associados ao EBV. O objetivo de monitorar a resposta ao tratamento foi parcialmente atingido, pois, embora tenham sido incluídos 32 pacientes até dezembro de 2008 (tamanho amostral previsto era de 28 pacientes), por se tratar de um estudo prospectivo, o número de casos de linfoma associados ao EBV foi, até aquele momento, de 7 pacientes.

Os testes foram realizados em 32 pacientes pediátricos com diagnóstico de LNH-B, 20 indivíduos saudáveis e dois pacientes com LNH-B e EBV+. A análise realizada em 32 pacientes com diagnóstico e em 20 indivíduos sem doença mostrou que os pacientes têm níveis altos de DNA do vírus circulante no plasma (7/7 pacientes EBV+), enquanto que o DNA do vírus não foi detectado nos controles (20/20 indivíduos saudáveis). Os níveis de DNA do vírus foram reduzidos após o início do tratamento e foi observada uma forte correlação entre a detecção do EBV no plasma e no tumor, indicando aplicação do vírus no diagnóstico e no monitoramento da resposta ao tratamento.

O estudo poderá auxiliar o monitoramento do risco de Doenças Linfoproliferativas pós-transplante (DLPPT) em pacientes transplantados e do risco de linfomas em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS). Foram feitas quatro apresentações em congressos e publicados três resumos, além da realização de uma dissertação de mestrado, uma monografia de graduação e uma publicação em revista internacional.

**Título:** Quantificação do DNA do vírus Epstein Barr (EBV) no diagnóstico e no monitoramento da resposta ao tratamento de linfomas não Hodgkin B da infância

**Coordenadora:** Claudete Esteves Nogueira Pinto Klumb

**Instituição:** Instituto Nacional de Câncer

**Contato:** cklumb@inca.gov.br

## Terapias menos agressivas para pacientes com tumores .....

A partir da hipótese de que a morte de apenas algumas células tumorais por radiação pode ativar uma resposta do organismo contra o tumor, foi desenvolvido um sistema experimental para acompanhar o tumor murino B16F10, expressando a proteína de fusão EaRFP, e a formação de células de memória anti-tumoral. Os resultados preliminares sugerem que a radioterapia pode ser usada não só para matar o tumor – mas também de forma a otimizar a resposta imune anti-tumoral - e, aliada a uma potencial quimioterapia que não reduza os níveis de linfócitos, pode otimizar todo o tratamento antitumoral. A radioterapia pode aumentar o acesso de células dendríticas aos antígenos tumorais, mas é necessário restabelecer o trânsito de células imunes entre linfonodo sentinela e sítio tumoral para ativar uma resposta anti-tumoral eficiente.

A pesquisa forneceu dados importantes sobre o processo biológico que pode ser aplicado no desenho de terapias menos agressivas para pacientes de tumores, aumentando a qualidade de vida dos pacientes. Também foram montadas colônias de animais transgênicos *knockouts*, que representam diferencial para criação de sistemas experimentais para esse e outros estudos. Foram realizadas dez apresentações em eventos, dois artigos foram publicados e uma dissertação de mestrado e uma tese de doutorado foram concluídas.

**Título:** Geração de memória T CD4 anti-tumoral por células dendríticas in vivo

**Coordenadora:** Cristina Bonorino

**Instituição:** Pontifícia Universidade Católica - PUCRS

**Contato:** cbonorino@pucrs.br



## Biomarcadores para leucemia mielóide aguda .....

Foi realizada análise por gel 2D/MS-MS de 125 amostras de células mononucleares (CMN) de medulas ósseas (MO) de pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA). Em seguida, foi identificada assinatura protéica de LMA por meio de análise proteômica comparativa de todas as amostras de LMA, de doadores e de pacientes com leucemia mielóide crônica, e foram identificadas assinaturas protéicas de diferentes subtipos. Também foi realizada análise proteômica comparativa entre amostras de subtipos com e sem alterações cromossômicas para identificação de biomarcadores específicos e avaliação de biomarcadores preditivos de resposta terapêutica pela correlação com a evolução clínica dos pacientes. O perfil protéico de CMN de MO de pacientes diagnosticados com LMA na janela analisada por meio da tecnologia proteômica aplicada é composto de 247 proteínas com as mais diversas funções celulares, além do metabolismo basal, proteínas oncogênicas, fatores de transcrição e proteínas anti-apoptóticas. Por proteômica comparativa com o perfil proteômico de CMN de MO de pacientes com LMC na fase blástica e o de CMN de doadores saudáveis, foi definida uma assinatura de 34 proteínas putativas relacionadas à LMA, representando possíveis biomarcadores. Assinaturas protéicas para os subtipos morfológicos FAB M1, M3, M4 e M5 também foram definidas. A comparação de amostras de diferentes subtipos com e sem alterações cromossômicas identificou biomarcadores correlacionados à alteração cromossômica e alguns que conferem mau prognóstico aos pacientes, entre eles as proteínas NuMA, RUNDC1, TDRD11, azurocidina, 14-3-3 zeta e GMFG. Cinco marcadores já estão em fase de validação e mapas proteômicos de alguns subtipos de LMA já foram produzidos. A continuidade do trabalho poderá permitir a identificação de biomarcadores de resposta terapêutica. O trabalho subsidiou a realização de uma tese de doutorado, três dissertações de mestrado e uma monografia de conclusão de curso. Foram publicados 15 trabalhos, apresentados 48 resumos em congressos e nove palestras, além do recebimento de três prêmios e quatro menções honrosas.

**Título:** Identificação molecular e validação de biomarcadores capazes de definir a resposta preditiva ao tratamento e o prognóstico de pacientes adultos com leucemia mielóide aguda primária

**Coordenadora:** Eliana Abdelhay

**Instituição:** Instituto Nacional de Câncer

**Contato:** eliana.abdelhay@pq.cnpq.br

## Marcadores moleculares para leucemia .....

A medula óssea é habitada pelas células do sangue e uma variedade de outras células, conhecidas no conjunto como estroma. As células do estroma protegem as células leucêmicas contra a ação dos quimioterápicos. A interação leucemia-estroma e resistência à quimioterapia se dá pela ativação recíproca de vários genes, os quais se bloqueados podem contribuir para a cura da doença. Neste projeto, foi estabelecido modelo experimental para estudo da interação das células leucêmicas com o estroma, tanto pela cultura de células *in vitro* quanto pela indução de leucemia em camundongos de laboratório. Alguns genes de resistência à quimioterapia e suas respectivas proteínas foram identificados. A proteína IGFBP7, por exemplo, é liberada para o microambiente extracelular e a pesquisa verificou que sua adição torna as células leucêmicas resistentes aos efeitos de um dos quimioterápicos usados no tratamento de crianças com leucemia. Essas caracterizações podem contribuir para a criação de drogas potencialmente capazes de neutralizar o efeito das proteínas ou de inibir a interação leucemia-estroma. A partir do projeto, foi estabelecido um novo grupo de pesquisa na região de Campinas, capaz de trabalhar com cultura de células primárias de leucemias. Novas drogas estão em fase de experimentos - *in vitro* e em camundongos – que, se bem sucedidos, poderão gerar o pedido de uma patente. O estudo pretende também definir marcadores moleculares – genes, proteínas ou metabólitos – que auxiliem na estratificação de pacientes em grupos de risco. Foram publicados 23 resumos, há 2 manuscritos em elaboração e foram realizadas cinco apresentações em seminários. Foram produzidas três monografias de graduação e uma dissertação de mestrado, relacionadas à pesquisa, além de cinco teses de doutorado em andamento.

**Título:** Ação da CCL2 e IL-8 na sobrevivência e proliferação da Leucemia Linfóide Aguda pediátrica, em sistema de co-cultura com estroma da medula óssea

**Coordenador:** José Andrés Yunes

**Instituição:** Centro Infantil Boldrini

**Contato:** andrés@boldrini.org.br

## Leucemia: contribuição da genética molecular .....

Com o intuito de identificar alterações associadas à síndrome de Down (SD) que possam influenciar na evolução de leucemias e na resposta terapêutica, foram realizadas análises epidemiológicas descritivas das leucemias agudas em crianças nascidas com SD, busca de mutações do gene GATA1, estudos clínicos, além da aplicação de um questionário para as mães com informações sobre possíveis fatores de risco. Foi criada uma coorte para, prioritariamente, identificar maiores chances de ocorrência de leucemias.

As análises das amostras obtidas entre 2005 e 2007 demonstraram que as mutações podem ser detectadas pelo método da cromatografia líquida desnaturante de alto desempenho e caracterizadas com sequenciamento automático. Os resultados preliminares desta proposta proporcionaram uma melhor compreensão sobre o papel das mutações do GATA1 como biomarcador no processo das hematopatias clonais em crianças com síndrome de Down. Foi montado um grupo cooperativo para aplicar o tratamento nos casos de leucemia em crianças com SD, com estratégias terapêuticas voltadas para a modulação de drogas adaptadas ao gene GATA1, com ou sem mutações. A partir da identificação de mutações do GATA1, será possível oferecer tratamento mais adequado aos problemas clínicos dos pacientes, com consequente redução de morbimortalidade e, futuramente, dos custos.

A continuidade do projeto está prevista com a constituição de um núcleo de apoio para gerenciamento do protocolo clínico diferenciado para crianças com leucemias mielóides e SD. O projeto subsidiou a realização de um mestrado e gerou um pedido de patente. Também foram feitas quatro apresentações em congresso e foram produzidos seis artigos e cinco resumos.

**Título:** Estudo multi-institucional das leucemias agudas na síndrome de Down: contribuição da genética molecular nos estudos clínico-epidemiológicos

**Coordenador:** Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira

**Instituição:** INCA

**Contato:** pombodeoliveira@pq.cnpq.br

## Pesquisa aplica técnica ao diagnóstico de neoplasias .....

O projeto teve por objetivo diagnosticar câncer de mama em tempo real e de maneira não invasiva. No projeto, foi utilizada espectroscopia óptica (Raman Dispersiva) *in vivo* para analisar os tipos histológicos do tecido mamário de fêmeas de ratos Sprague-Dawley submetidas à carcinogênese mamária química. A técnica consiste no espalhamento da luz pela matéria, com a vantagem de conduzir a luz do laser por fibra ótica. Pode ser aplicada como um método eficaz para diagnóstico e determinação das bordas de lesão -- por espectroscopia Raman -, com o potencial de dar mais segurança ao cirurgião no ato cirúrgico, por exemplo, delineando o que é tecido alterado e tecido normal.

Por meio da pesquisa, foi possível classificar os espectros mamários em dois grupos: benignos (normais+hiperplasia mamária) e malignos (adenocarcinomas) por meio da análise da região espectral de 500 a 1800  $\text{cm}^{-1}$ . A correlação entre histologia, imunohistoquímica e espectroscopia Raman pode contribuir no entendimento das características tumorais. Os resultados da pesquisa demonstraram que a técnica poderá ter importante aplicação no diagnóstico em tempo real de neoplasias.

**Título:** Diagnóstico de Neoplasias por Espectroscopia Óptica

**Coordenador:** Airton Martin

**Instituição:** UNIVAP

**Contato:** amartin@univap.br

## Mecanismos de ação de medicamentos antitumorais .....

O projeto teve por objetivo determinar o mecanismo molecular de ação de medicamentos antitumorais, utilizando para isso diferentes linhagens humanas defectivas para os mecanismos de reparação de DNA. Com células de leveduras *Saccharomyces cerevisiae* como modelo de estudo, foi possível caracterizar cada mecanismo de reparação de DNA na citotoxicidade da ecteinascidina-743, principal droga da família das ecteinascidinas ; os resultados contribuíram para o desenvolvimento clínico de um medicamento, ainda em fase de testes. Também foi estudada a ação da doxorubicina (DOX) em pacientes com câncer de mama submetidos à quimioterapia e sua interação com os mecanismos de reparação de lesões no DNA e o perfil antioxidante, além da investigação da participação da proteína XPD na remoção de danos. Os estudos relacionados contribuem para identificação de alvos moleculares que permitem prever uma resposta clínica, dependendo do tipo tumoral apresentado pelo paciente, possibilitando resultados mais eficazes, com menos efeitos colaterais. O impacto do projeto envolve a identificação de alvos genéticos que podem classificar pacientes como sensíveis ou não aos medicamentos estudados – ET743 e DOX -, além da sugestão de novos protocolos para o tratamento de pacientes portadores de câncer. Devido a parcerias internacionais, o projeto contribuiu para criação de canal contínuo de articulação. O projeto facultou a publicação de oito resumos em anais de eventos, 11 artigos científicos, além da apresentação em cinco seminários de resultados e da realização de um mestrado, um doutorado e dois pós-doutorados relacionados.

**Título:** O estudo dos Mecanismos de reparação de DNA em células tumorais humanas associados à ação citotóxica e genotóxica de drogas quimioterápicas

**Coordenador:** João Antonio Pegas Henriques

**Instituição:** Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Contato:** pegas@cbiot.ufrgs.br

## Novas substâncias para tratamento .....

O projeto teve por objetivo planejar, sintetizar e avaliar atividades antitumorais de novas classes de compostos e desenvolver ferramentas, de fácil uso, para verificar possível interação de substâncias com DNA, como uma estratégia para escolha prematura de substâncias mais ativas em câncer, além do uso de métodos amperométricos com o emprego de microeletrodos, para verificar a ação de substâncias geradoras do estresse oxidativo, em células únicas, mecanismo útil em quimioterapia do câncer. Além da atividade antitumoral comprovada em linhagens de células cancerosas, durante o estudo, houve a descoberta de atividade antifúngica acentuada e ação contra microorganismos resistentes, para uma série dos compostos sintetizados. O trabalho revelou que as técnicas modernas de biossensor modificado com DNA, utilizando voltametria de pulso diferencial (VPD), usadas para o estudo da interação com DNA, são úteis na pesquisa de possíveis atividades antitumorais e permitem a diferenciação entre interações eletrostáticas e do tipo covalente com o DNA. Contudo, como as análises dos dados obtidos foram complexas e demandaram tempo adicional, foram adaptadas novas metodologias, utilizando ácidos poliguanílico e poliadenílico, com bons resultados. A partir da pesquisa, foram publicados 13 artigos científicos, 4 capítulos de livros e obtidos 2 prêmios. Foram realizadas 22 apresentações em congressos e foi solicitado um depósito de patente, além da produção de quatro teses de doutorado - com mais três em curso - e de quatro dissertações de mestrado.

**Título:** Desenvolvimento de protótipos para quimioterapia anticancerígena e de ferramentas e de nanoferramentas para triagem da atividade sobre DNA e topoisomerase e para averiguação do microambiente tumoral.

**Coordenadora:** Marília Oliveira Fonseca Goulart

**Instituição:** Universidade Federal de Alagoas (UFAL) /Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

**Contato:** mofg@qui.ufal.br

## Perspectivas para diagnóstico e tratamento do câncer .....

Foi verificado um aumento no número e no tamanho dos corpúsculos lipídicos - organelas ricas em gordura - em células tumorais quando comparadas ao epitélio intestinal normal de pacientes com adenocarcinoma de cólon e em linhagens tumorais. Foi identificada uma proteína associada aos corpúsculos lipídicos - ADRP – aumentada nas células tumorais, sugerindo o papel desta proteína como potencial biomarcador em processos tumorais. Também foi caracterizado o papel dos corpúsculos lipídicos na liberação de ácido araquidônico e geração de mediadores inflamatórios em células tumorais, demonstrando um potencial papel dos corpúsculos lipídicos em regular o ambiente inflamatório no câncer. Foi demonstrado que a inibição farmacológica da formação dos corpúsculos lipídicos ocorre em paralelo à inibição da proliferação celular, sugerindo que os corpúsculos lipídicos possam desempenhar funções nos mecanismos de transformação e proliferação celular.

As metas alcançadas no projeto abrem perspectivas inovadoras e promissoras para novos estudos que visem investigar o potencial da quantificação dos corpúsculos lipídicos ou da ADRP no diagnóstico/prognóstico de doenças neoplásicas; e o potencial dos corpúsculos lipídicos para geração de novas drogas para o tratamento do câncer. Por meio do projeto, foram publicados três artigos científicos, 11 resumos, além da produção de três teses de doutorado, quatro dissertações de mestrado e quatro monografias de graduação. Os resultados foram divulgados em oito reuniões científicas nacionais e internacionais.

**Título:** Envolvimento de corpúsculos lipídicos e enzimas metabolizadoras de lipídeos (PLA2, COX-2, FACL-4) no adenocarcinoma de cólon

**Coordenador:** Patrícia Torres Bozza

**Instituição:** Fiocruz

**Contato:** pbozza@ioc.fiocruz.br

## Protocolo de rastreamento molecular para câncer colorretal .....

Com o intuito de estabelecer um protocolo de rastreamento molecular para o diagnóstico de tumores colorretais hereditários e esporádicos, foram recrutados pacientes com diagnóstico clínico de síndrome de Lynch (18) e com câncer colorretal (CCR) esporádico (23) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e em outros serviços ambulatoriais públicos ou privados do estado, que apresenta a maior incidência de CCR do país. O número de pacientes previsto foi ampliado para 75 com a inclusão de critérios de Bethesda modificado. Foram analisados comparativamente tumores colorretais hereditários e esporádicos quanto à presença de instabilidade de microssatélites (IMS), à expressão de proteínas MMR (IHQ) e à metilação do promotor de genes MMR (MS-MLPA).

As diferentes metodologias e etapas desenvolvidas foram analisadas com relação ao custo revelando não só a viabilidade como a redução significativa do custo para o SUS. As técnicas padronizadas por meio do estudo serão fundamentais no atendimento de pacientes diagnosticados com câncer colorretal e com suspeita de predisposição hereditária ao câncer. Por meio do estudo, serão publicados quatro artigos científicos e será defendida uma tese de doutorado.

**Título:** Diagnóstico diferencial de câncer colorretal esporádico e hereditário através de um protocolo de rastreamento molecular

**Coordenador:** João Carlos Prolla

**Instituição:** UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Contato:** jcprolla@yahoo.com, pprolla@hcpa.ufrgs.br



## Estudo testa molécula de combate ao câncer de pele e do sistema nervoso central .....

A pesquisa buscou avaliar a ocorrência de trombose em pacientes com câncer de pulmão e sua relação com a expressão da proteína pró-coagulante fator tecidual, além de caracterizar os mecanismos pró-coagulantes de algumas linhagens tumorais e testar a ação antitumoral de uma nova molécula anticoagulante, denominada Ixolaris, em modelos animais de crescimento tumoral. O estudo concluiu que não há relação entre a expressão do fator tecidual e o risco de trombose em adenocarcinoma de pulmão. No entanto, houve correlação entre a expressão desta proteína e a sobrevivência dos pacientes. Outra linha de experimentos demonstrou que a molécula Ixolaris inibe o crescimento primário de melanoma e glioma e possui expressivo potencial para utilização em futuros testes clínicos. A realização deste trabalho possibilitou a publicação de 18 artigos científicos e três resumos e a produção de três teses de doutorado, duas teses de mestrado e três monografias de graduação.

**Título:** Proteínas da coagulação e câncer: papel dos receptores de protease no crescimento tumoral e na sinalização celular

**Coordenador:** Robson de Queiroz Monteiro

**Instituição:** Instituto de Bioquímica Médica – UFRJ

**Contato:** robsonqm@bioqmed.ufrj.br

## Câncer de mama: identificação de marcadores de progressão .....

Com o intuito de identificar, ao diagnóstico, os casos de câncer de mama que apresentam maior chance de progredir e ter metástase, foi avaliado o padrão de expressão de células de grupos de tumores que mimetizam a progressão, utilizando a combinação da metodologia de microarray e microdissecção a laser. No projeto, foi estabelecida metodologia de amplificação de RNA a partir de células microdissecadas a laser do tecido congelado para uso em experimentos de microarray e RT\_PCR quantitativo. Foi identificada assinatura gênica de progressão do carcinoma ductal de mama. Também foram identificados marcadores com potencial preditivo de risco de invasão do carcinoma ductal in situ - carcinoma não invasivo, resultado de proliferação de células neoplásicas dentro dos ductos - e de prognóstico, que serão testados para avaliação e introdução na rotina clínica. A pesquisa subsidiou a produção de quatro trabalhos – um já publicado, um em fase de avaliação e dois em preparação – além de uma tese de doutorado e duas dissertações de mestrado.

**Título:** Identificação de marcadores moleculares em câncer de mama relacionados à progressão e metástase

**Coordenador:** Dirce Maria Carraro

**Instituição:** Fundação Antônio Prudente - Hospital A.C. Camargo

**Contato:** dirce.carraro@hcancer.org.br

## Contribuição para o conhecimento da carcinogênese e da progressão tumoral .....

No intuito de colaborar para o esclarecimento dos mecanismos de formação de tumores gástricos, foi avaliada a expressão de duas proteínas no câncer gástrico primário e suas metástases linfonodais e suas possíveis correlações com a progressão do tumor: cox-2 e a caderina-E. Foram utilizados 97 casos de gastrectomias por carcinoma gástrico dos arquivos do Hospital do Câncer do Ceará. Os casos foram classificados nos tipos intestinal (40 casos), difuso (34), mistos (16) e não-classificados (7 casos) de acordo com a classificação de Lauren (1965). Foi observada, em todos os tipos histológicos de câncer gástrico, uma expressão positiva para COX-2, majoritariamente em etapas mais avançadas da progressão tumoral-linfonodal. A Caderina-E apresentou expressão anormal preponderante em todos os tipos histológicos, mas com expressão membranar presente nos carcinomas difusos, com maior frequência nas metástases linfonodais do que nos respectivos tumores primários. Os resultados encontrados revelam que a Caderina-E é importante na diferenciação dos dois tipos principais de carcinomas gástricos e sugerem que as duas proteínas poderão representar, em estágios mais avançados de neoplasia, alvos moleculares terapêuticos, cujo bloqueio ou inativação poderá trazer benefícios aos pacientes com câncer. O projeto não só contribuiu para o conhecimento da carcinogênese e da progressão tumoral, mas também para o treinamento na técnica de tissue microarray e imunohistoquímica e para a união de diferentes instituições em grupo de pesquisa que continuará interagindo em estudos de câncer gástrico. Foram publicados dois artigos científicos e uma tese de doutorado, além da apresentação de 12 resumos em eventos. Com relação ao câncer mamário, o projeto ainda está em andamento.

**Título:** Expressão de marcadores moleculares (cox-2, caderina e, ki67, bcl2,p-53, c-erb-b2, re e rp) na patogênese e progressão tumoral no câncer gástrico e mamário

**Coordenador:** Ronaldo de Albuquerque Ribeiro

**Instituição:** Universidade Federal do Ceará

**Contato:** ribeiror@ufc.br

## Pesquisa busca reduzir metástases após câncer mamário .....

O estudo teve por objetivo caracterizar um conjunto de genes diferencialmente expressos, entre os identificados na análise de *microarray*, na comparação entre tumores de mama mais agressivos em contraste com outros de menor agressividade.

A idéia é permitir a classificação molecular das pacientes em subgrupos, separados em função de sua evolução clínica pós-remoção do tumor (presença ou ausência de metástase). Assim, será possível identificar quais pacientes desenvolverão metástases e quais possuem baixo risco de evolução da doença. Entre os 56 genes classificadores, 12 investigados por RT-PCR quantitativa em tempo real, imunohistoquímica ou análise *in silico*, confirmaram os resultados, permitindo identificar pacientes com risco de progressão para metástase. Em março de 2009, a pesquisa estava na fase de validação final. As etapas subsequentes incluem a elaboração e redação de outros artigos científicos a serem publicados em revistas especializadas.

A pesquisa subsidiou a realização de um pós-doutorado, um doutorado, um mestrado e a publicação de três artigos. Além disso, a pesquisa recebeu prêmio menção honrosa no Congresso da Sociedade Brasileira de Genética, em 2007.

**Título:** Desenvolvimento de marcadores moleculares no câncer mamário evidenciados pela análise de expressão gênica em larga escala

**Coordenador:** Silvia Regina Rogatto

**Instituição:** Faculdade de Medicina/UNESP-Botucatu-SP

**Contato:** silvia.rogatto@gmail.com

## Câncer: pesquisa mostra novos caminhos para desenvolvimento de terapias .....

O projeto teve por objetivos a identificação de novos genes associados à progressão do melanoma, a caracterização de potenciais alvos para o desenvolvimento de terapias antitumorais específicas e a identificação de potenciais marcadores de prognóstico/diagnóstico para o melanoma e outras neoplasias. Foi demonstrado que um fragmento apoptogênico da miosina-Va (MVaf) é efetivo na indução de morte apoptótica em diversas linhagens de células tumorais murinas e humanas. Foi depositado um pedido de patente dessa molécula, cuja eficácia será verificada no tratamento do câncer em modelo animal. Por RT-PCR tempo real, foi confirmada a expressão elevada do gene KIAA0090 em linhagens metastáticas de melanoma. Foi obtida construção em vetor lentiviral para expressão de shRNA específico para silenciar esse gene, cujo efeito está sendo avaliado em células de melanoma. Foram identificados novos genes para serem explorados como marcadores de estágio ou de agressividade de melanoma. Os dados do projeto sugeriram que um grupo de genes previamente propostos como supressores tumorais podem ser silenciados por alterações epigenéticas em melanoma metastático. Por meio do projeto, foram desenvolvidos programas de bioinformática e ferramentas web.

Ainda em continuidade, a pesquisa, em março de 2009, já tinha iniciado ensaios de validação de genes propostos à expressão exclusiva em melanoma, o que pode, futuramente, auxiliar o desenvolvimento de vacinas ou terapias específicas. Foram desenvolvidas ferramentas moleculares para investigar o papel de várias novas proteínas em câncer, com a perspectiva de desvendar mecanismos associados ao desenvolvimento do fenótipo maligno e indicar novos alvos terapêuticos. A pesquisa subsidiou a realização de um doutorado e quatro mestrados, já finalizados, além da publicação de trabalhos completos em periódicos internacionais indexados.

**Título:** Expressão gênica diferencial e caracterização funcional de alvos moleculares visando o desenvolvimento de terapia anti-tumoral direcionada e diagnose do câncer

**Coordenador:** Enilza Maria Espreafico

**Instituição:** Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

**Contato:** emesprea@fmrp.usp.br

## Neoplasias: explorando tumores como microambientes .....

Com o objetivo final de desenvolver novas estratégias para o tratamento de tumores, o projeto adotou diferentes perspectivas, explorando tumores como microambientes, onde diferentes células interagem com células tumorais, definindo o sucesso da progressão de um tumor. Foi testado o potencial uso de drogas consagradas para hipertensão - bloqueadoras dos receptores de angiotensina II - e observada a expressão de genes associados à resposta angiogênica.

O anti-hipertensivo Losartan, por exemplo, apresentou atividade antiangiogênica. Foi desenhado protocolo clínico para acompanhar sua eficiência em pacientes com câncer que desenvolvam hipertensão. Foi construída molécula quimérica, patenteada, que atua como marcador de microambientes tumorais e cujas aplicações, em março de 2009, estavam sendo exploradas em companhia biotecnológica brasileira. Foi testada a hipótese de que inibidores do receptor bradicinina I poderiam ser utilizados em combinação com quimioterápicos para o tratamento de melanomas experimentais, apresentando resultados promissores e indicando o potencial papel no controle da pressão intersticial intratumoral, o que facilitaria a difusão de quimioterápicos para o interior da massa tumoral. Foi verificada a necessidade de novas vias para induzir morte celular, como o produto natural açafraão, que parece deflagrar resposta de estresse de retículo endoplasmático e induzir morte celular em células quimiorresistentes.

O impacto da pesquisa está na identificação de substâncias de baixo custo que podem modificar a resposta biológica a tratamentos quimioterápicos e a potencial aplicação de drogas já aprovadas, mas com diferentes usos. A partir do projeto, foram realizadas 16 apresentações em eventos, foram publicados três artigos científicos e 12 resumos, além de uma tese de doutorado, uma dissertação de mestrado e duas monografias de graduação.

**Título:** O microambiente tumoral como alvo terapêutico em neoplasias

**Coordenador:** Roger Chammas

**Instituição:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Contato:** rchammas@lrm24.fm.usp.br

## Colo de útero: avaliação do controle de neoplasias .....

Foi analisado o atendimento oferecido a 1464 mulheres atendidas no Hospital Geral de Nova Iguaçu (HGNI), rastreadas com exame colpocitológico alterado, para identificar as características demográficas, descrever a distribuição de lesões cervicais e distribuição de variáveis de história reprodutiva, relacionando diferentes patologias cervicais a variáveis demográficas e reprodutivas, sendo estimado o acesso, a adesão e a resolubilidade dos casos atendidos. Entre as mulheres atendidas, predominaram casos de lesões pré-invasivas, passíveis de abordagem ambulatorial.

As alterações com mais frequência ocorreram na faixa etária de 25 a 59 anos. Foi verificado um perfil de vulnerabilidade, associado a não aderência; é necessário aliar fatores organizacionais aos individuais para garantir a efetividade de ações. O intervalo entre a coleta da citologia e a realização da colposcopia foi interpretado como um possível indicador de acesso na linha de cuidado do câncer de colo do útero. A maioria das mulheres foi avaliada na média complexidade em tempo inferior a 180 dias.

**Título:** Avaliação do controle de neoplasias de colo de útero em unidade de referência na Baixada Fluminense

**Coordenador:** Gina Torres Rego Monteiro

**Instituição:** Fiocruz

**Contato:** gtorres@ensp.fiocruz.br

## Marcadores moleculares para carcinomas tireoidianos .....

Com relação ao carcinoma diferenciado da tireóide (CDT), alguns pacientes apresentam alto risco de recorrência tumoral, ou mesmo de morte, podendo ocorrer até décadas após o diagnóstico, evidenciando a necessidade de acompanhamento permanente dos pacientes. O projeto buscou avaliar a presença de marcadores tumorais no sangue periférico dos pacientes - para detectar células neoplásicas na corrente sanguínea -, para ajudar no acompanhamento e possibilitar diagnóstico precoce da recidiva tumoral. Foi demonstrado que o RNA mensageiro de tireoglobulina no sangue periférico não é um bom marcador de recidiva/recorrência tumoral e os pesquisadores estão buscando novas opções, principalmente aqueles com presença de anticorpos anti-tireoglobulina. Também foi avaliada a eficácia do ácido retinóico (AR) para o controle do carcinoma diferenciado avançado da tireóide e estendido o seu uso para diagnóstico de lesões não detectadas pelos métodos convencionais.

Devido ao projeto, em vários estados do país, houve alteração da conduta médica relacionada a perspectivas terapêuticas do carcinoma avançado da tireóide; os pacientes são atendidos e encaminhados para avaliação imunohistoquímica das amostras tumorais para detecção dos receptores do AR, que são capazes de prever a resposta ao tratamento com AR. Por meio do projeto, foi realizada capacitação de pessoal para cultivo celular e testes para novas opções terapêuticas. Para os tumores não responsivos ao ácido retinóico, está sendo avaliada a possibilidade de uso de outras drogas, como inibidores de histona desacetilase e de tirosinas cinases. A partir do projeto, foram publicados 10 artigos científicos. Foram produzidas quatro teses de doutorado e duas dissertações de mestrado.

**Título:** Carcinomas tireoidianos: terapia de rediferenciação e marcadores moleculares

**Coordenador:** Denise Pires de Carvalho

**Instituição:** Laboratório de Fisiologia Endócrina Doris Rosenthal/Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Contato:** dencarv@biof.ufrj.br

## Estratégia vacinal para câncer causado pelo HPV-16 .....

O projeto buscou desenvolver uma nova estratégia vacinal terapêutica voltada para o controle de tumores causados pelo vírus papiloma humano tipo 16 (HPV-16), agente etiológico do câncer de colo de útero assim como outras formas de câncer, como tumores anais e de cabeça/pescoço. Foram desenvolvidas formulações vacinais que permitem ao indivíduo reconhecer e destruir células tumorais induzidas pelo vírus. Os resultados obtidos nas estratégias vacinais testadas em modelo murino (camundongos inoculados com células tumorais TC-1 que expressam a oncoproteína E7) revelaram efeitos terapêuticos sobre o controle de tumores que variaram de 40% a 100% de eficácia protetora.

A partir dos resultados gerados, foram realizadas 14 apresentações em eventos, foi publicado artigo científico e foi solicitado depósito de patente que propõe o uso da estratégia vacinal descoberta. Uma vez confirmados os efeitos terapêuticos da vacina em seres humanos, a descoberta representará uma alternativa para tratamento de casos avançados de câncer de colo de útero, bem como para outras formas de câncer causadas pelo HPV-16 com baixo prognóstico de cura por terapias convencionais.

**Título:** Pesquisa de vacinas com propriedades profiláticas e terapêuticas sobre tumores induzidos pelo HPV-16

**Coordenador:** Luís Carlos de Souza Ferreira

**Instituição:** Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo

**Contato:** lcsf@usp.br



## Câncer: desenvolvimento de plataformas nanotecnológicas .....

O projeto desenvolveu marcadores que permitem detectar um gene associado ao tumor da próstata e dois novos equipamentos, sensores, que permitem detectar com alta precisão o DNA ou proteínas associadas à célula tumoral, impactando o diagnóstico do câncer de próstata. Os marcadores e tecnologias desenvolvidos têm aplicação imediata no diagnóstico e no monitoramento do câncer de próstata, com implicações no aumento da sensibilidade e especificidade (precisão de 80%), muito superior ao único diagnóstico laboratorial usado no diagnóstico do câncer de próstata, o PSA, que tem baixa especificidade (5%) e precisão abaixo de 45%. Outros marcadores sorológicos desenvolvidos e ainda em testes preliminares, baseados em pequenos peptídeos recombinantes, possuem sensibilidade e especificidade de aproximadamente 95%. O aumento da precisão diagnóstica evitará procedimentos invasivos desnecessários, reduzindo custos de procedimentos e com um maior acerto no diagnóstico inicial. Os modelos desenvolvidos poderão ser facilmente apropriados pelo sistema único de saúde e /ou saúde suplementar, são universais e poderão ser utilizados em outras doenças. A tecnologia poderá permitir a inserção do Brasil no setor de diagnósticos de alta precisão em nível internacional. Foram criadas, pelos pesquisadores, duas empresas, com o objetivo de desenvolver, selecionar e produzir alvos biológicos para fins terapêuticos e diagnósticos, que também contempla marcadores para o câncer de próstata e mama, e para implementar tecnologias para detecção eletroquímica e desenvolvimento de equipamentos adequados.

Por meio da pesquisa, foram realizadas mais de 50 apresentações em congresso e palestras e produzidos cerca de 15 artigos científicos. Foram produzidas três teses de doutorado, três dissertações de mestrado e quatro monografias de conclusão de curso. O projeto já depositou três pedidos de patente e outros dois estão em andamento. O projeto necessita de continuidade para validação dos marcadores em amostragem maior, ensaios de validação e para confecção de protótipos finais.

**Título:** Desenvolvimento de plataformas nanotecnológicas para o diagnóstico do câncer de próstata

**Coordenador:** Luiz Goulart

**Instituição:** Universidade Federal de Uberlândia

**Contato:** lrgoulart@ufu.br

### Expediente:

O Informativo Decit Série *Resultados de Pesquisa* é uma publicação técnica do Departamento de Ciência e Tecnologia, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde, que se destina a divulgar os resumos e resultados das pesquisas apoiadas pelo Departamento.

#### MINISTRO DA SAÚDE

José Gomes Temporão

#### SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

Reinaldo Guimarães

#### DIRETOR DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Luis Eugenio Portela Fernandes de Souza

#### COORDENADORA GERAL DE FOMENTO À PESQUISA

Marge Tenório

#### COORDENADOR DE GESTÃO DO CONHECIMENTO

Itajaí Oliveira de Albuquerque

#### COORDENADORA GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Flávia Tavares Silva Elias

#### JORNALISTAS RESPONSÁVEIS

Daniele Souza (29370/RJ)

Thainá Salviato (7686/DF)

#### DESIGNER / DIAGRAMAÇÃO

Emerson eCello / Thainá Salviato

#### COLABORAÇÃO

Adrienne de Paiva Fernandes

#### CONTATO

decit@saude.gov.br

61 3315-3298 ou 3466

Secretaria de  
Ciência, Tecnologia e  
Insumos Estratégicos

Ministério  
da Saúde

