



Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

VIPRÊMIO 2015

OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA

OS CAMINHOS
DA INOVAÇÃO



Painel do Romero Britto no hall de entrada do Icesp

Prêmio Otávio Frias de Oliveira, uma celebração de nossas vitórias contra o câncer

Novas batalhas contra o câncer começam todos os dias, em centros como o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – *Octavio Frias de Oliveira* (Icesp). Hoje, somos um grande exército formado por pacientes, seus familiares, voluntários, membros de um corpo multiprofissional, formado por todos os elos da Saúde, cientistas, médicos, professores e alunos, administradores, engenheiros, técnicos de agências regulatórias e políticos. Nos campos de batalha, a meta é comum a todos: promover as melhores condições para o tratamento e seguimento de cada paciente e, quando possível, promover a prevenção da doença.

Vencemos muitas batalhas, mas não todas. Precisamos melhorar, armar-nos de maneira mais eficiente e ágil e, principalmente, garantir o acesso daqueles que precisam às melhores condições possíveis de tratamento. A efetiva aliança entre centros de pesquisa, órgãos de governo e empresas públicas e privadas é fundamental para fazermos mais e melhor, para um número cada vez maior de pacientes. Todos ganharemos.

O Prêmio Octavio Frias de Oliveira foi criado para celebrar essas vitórias, reconhecendo o trabalho dos cientistas e médicos que constroem a Oncologia no Brasil e destacando os resultados de pesquisas nacionais, que geram conhecimento de qualidade e de potencial inovador. Acima de tudo, o Prêmio Octavio Frias de Oliveira destaca o que temos de melhor: o poder inventivo e empreendedor de nosso capital humano.

Roger Chammas
Presidente da Comissão Organizadora

O Patrono



Octavio Frias de Oliveira (1912-2007) foi um empreendedor que se distinguiu pela participação no desenvolvimento de São Paulo ao longo do século XX. Nascido no Rio de Janeiro, sempre viveu em São Paulo, onde teve atuação destacada nos setores financeiro, imobiliário, agropecuário, editorial e comunicações. Foi um pioneiro no lançamento dos projetos de habitação acessível que mudaram a face urbanística da cidade nos anos 1940/50. Símbolo maior dessa fase, o Edifício Copan foi projetado pelo arquiteto Oscar Niemeyer, que começou a trabalhar em São Paulo a convite de Frias. Teve papel notável na modernização do sistema bancário e na formação do incipiente mercado de capitais na década de 1950. Em 1961, em parceria com

o empresário Carlos Caldeira Filho, criou a primeira estação rodoviária do estado.

No ano seguinte, os dois sócios adquiriram o controle da Folha de S. Paulo, que viria a se tornar o maior jornal brasileiro e núcleo de um grupo de comunicações que hoje abrange o portal UOL e o jornal "Valor Econômico", além do diário "Agora", do Instituto de Pesquisas Datafolha, da Editora Publifolha e da Gráfica Plural.

Nos anos 1960, Frias presidiu, também, a Fundação Cásper líbero e a então TV Excelsior. Na Folha, incentivou um jornalismo independente e pluralista que contribuiu de modo decisivo para a redemocratização do País entre as décadas de 1970 e 1980 – e para a fiscalização do poder desde então.

Era um homem de hábitos despojados, avesso a convenções e hierarquias, típico expoente de uma geração de empreendedores que mantinha devoção pelo trabalho. Aos 15 anos, premido por dificuldades financeiras da família, empregou-se como contínuo da Companhia de Gás.

Depois de um período nas trincheiras, durante a Revolução Constitucionalista de 1932, iniciou carreira meteórica na Secretaria da Fazenda do Estado, que logo deixou para abraçar sua verdadeira vocação, a iniciativa privada. Trabalhou até poucos meses antes de morrer, aos 94 anos.

Testemunho de pertinácia diante das adversidades, seu busto no saguão do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira (Icesp) traz como inscrição o provérbio inglês "*Where there is a will, there is a way*" (Onde houver vontade, há um caminho), que ele costumava citar.

O Prêmio

Concedida a cada dia 5 de agosto sob os auspícios do Icesp e patrocínio do Grupo Folha, a premiação anual visa estimular a pesquisa científica na esfera da prevenção e do combate ao câncer.

Os vencedores são apontados por uma Comissão composta por representantes do próprio Icesp, da Faculdade de Medicina da USP, do Hospital das Clínicas da FMUSP, da Fundação Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), da Academia Nacional de Medicina, da Academia Brasileira de Ciências, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) e da Folha de S. Paulo. Às categorias "Personalidade de Destaque" e "Pesquisa", acrescentou-se em 2013 uma terceira, sob o título "Inovação Tecnológica".

Em 2015, o Prêmio incluiu uma exposição sobre inovação no Brasil e um perfil dos trabalhos premiados desde 2011.

Por que tão poucos medicamentos originais contra câncer são descobertos e produzidos no Brasil?

Porque há um caminho longo e difícil a ser vencido.

A descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos começa em um **laboratório de pesquisa** e necessita de **muitos testes de segurança e eficácia, patentes, interação com empresas** e altos investimentos para atender às exigências dos órgãos reguladores oficiais e chegar ao mercado consumidor.

É um trabalho coletivo e repleto de incertezas. Como em uma engrenagem, o conjunto só funciona se todos os participantes estiverem integrados e afinados.

Por causa dos altos custos e da exigência de equipes especializadas, o desenvolvimento de fármacos é um negócio arriscado e demorado mesmo em países mais desenvolvidos. Normalmente, as empresas farmacêuticas multinacionais são os únicos atores capazes de viabilizar as três fases da criação de novos medicamentos:

- **a descoberta** ou identificação de moléculas promissoras.
- **o desenvolvimento**, com testes de toxicidade e eficácia em células (*in vitro*), em modelos animais (*in vivo*). Uma molécula que passar nas avaliações iniciais será testada em pequenos grupos de pacientes selecionados (fase I) e depois em grupos maiores (fases II e III).
- **a comercialização**, depois da aprovação e registro do novo medicamento em órgãos regulatórios do governo, se todos os testes apresentarem resultados favoráveis.

É um processo muito seletivo.

De cada 100 mil ou 1 milhão de moléculas avaliadas, apenas uma é selecionada.

95% das moléculas candidatas a medicamentos são descartadas na etapa inicial de testes, por não apresentarem os efeitos desejados ou apresentarem outros, indesejados.

30% são descartadas por causa da baixa eficácia.

11% por causa da toxicidade acima dos padrões aceitáveis.

10% por causa de efeitos adversos em seres humanos.

5% por causa de considerações comerciais (custos, marketing etc.).

Um medicamento novo resulta de **15 anos de trabalho** e investimentos de **US\$ 800 milhões a US\$ 1,7 bilhão.**¹

¹ As estimativas sobre prazos e custos variam. Percentagens e valores extraídos de:

RANG H.P. "The Drug Discovery Process: General Principles and Some Case Histories". In RANG H.P. (ed.). **Drug Discovery and Development – Technology in Transition**. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier, p. 51, 2006.

DUCHARME J., DUDLEY A.J., THOMPSON R.A. "Pharmacokinetic Issues in Drug Discovery". In: RANG H.P. Op. cit., p. 141.

DIMASI J.A., HANSEN R.W., GRABOWSKI H.G. The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs. **Journal of Health Economics**. v. 22, p. 151-85, 2003.

SCHACHTER A.D., RAMONI M.F. From the Analyst's Couch: Clinical Forecasting in Drug Development. **Nature Reviews Drug Discovery**. v. 6, n. 2, p. 107-8, 2007.

O Início de um Novo Medicamento

No Brasil, o trabalho de identificação e caracterização de novas moléculas potencialmente relevantes para a saúde pública é feito geralmente em laboratórios de centros de pesquisa ou universidades.

Hoje a produção científica nacional é intensa. Os pesquisadores brasileiros publicam em média **2.500 artigos científicos** por ano sobre algum aspecto do câncer em revistas internacionais ou nacionais. Em média, **7 por dia**.

A dificuldade de articulação entre os grupos de pesquisa e a escassa interação e comunicação com empresas no Brasil barram o avanço de descobertas promissoras realizadas em institutos ou universidades públicas.

Em consequência, raramente os cientistas brasileiros vão além da descrição de moléculas de interesse farmacológico. Esse conhecimento, muitas vezes descrito em artigos científicos, é aplicado em outros países.

Um exemplo clássico de medicamento que nasceu em uma universidade e avançou por meio de uma empresa:

Na década de 1960, um farmacologista brasileiro, Sérgio Henrique Ferreira, trabalhando com o inglês John Vane, verificou que o veneno de jararaca (*Bothrops jararaca*) continha um fragmento de proteína chamado fator de potenciação de bradicinina, que ampliava a ação da bradicinina no controle da pressão arterial.

Ferreira publicou vários artigos sobre esse fenômeno, mas não pôde avançar, porque o apoio de empresas e da legislação de patentes ainda era precário no Brasil.

Com base em seus estudos, pesquisadores de uma empresa farmacêutica dos Estados Unidos concluíram a pesquisa básica, fizeram os testes, solicitaram as patentes e lançaram o captopril, um dos anti-hipertensivos mais usados no mundo.

As Indispensáveis Patentes

O registro de uma patente é uma forma de proteger uma invenção contra cópias ou vendas não autorizadas de uma invenção (produto ou processo).

A patente, quando a solicitação é aprovada pelo órgão regulador do governo, confere ao inventor o direito de uso exclusivo de exploração econômica de sua inovação por um período delimitado (no Brasil, 20 anos, contados a partir da data do depósito, no caso de compostos químicos e fármacos).

Ter uma patente é essencial para negociar com empresas o desenvolvimento de novos medicamentos.

* Em geral os pesquisadores de universidades e institutos públicos de pesquisa conferem pouca atenção à possibilidade de solicitar a patente das moléculas promissoras que identificaram. A assistência aos inventores poderia ser reforçada, para se proteger as descobertas científicas adequadamente.

História

Em 1971, o governo brasileiro permitiu a produção de medicamentos patenteados, quebrando o direito de exclusividade do inventor, como forma de deter o fechamento de empresas, incentivar a pesquisa, fortalecer a indústria farmacêutica nacional e reduzir a dependência de exportações. A pressão dos Estados Unidos motivou o Brasil a implantar a lei de patentes, em 1996, encerrando o período em que era possível apenas copiar medicamentos desenvolvidos em outros países.

Empresas em Ação

Por causa dos custos elevados, em geral são empresas farmacêuticas que cuidam da etapa final dos testes de moléculas promissoras identificadas em universidades: a avaliação da toxicidade e da eficácia dos medicamentos potenciais em grupos selecionados de pessoas com a doença que se pretende tratar (testes clínicos, fases I, II e III).

Uma empresa precisa ter equipes preparadas, senso empreendedor e fôlego financeiro para investir em colaborações com universidades e no desenvolvimento de produtos inovadores.

As empresas farmacêuticas brasileiras, por falta de estímulo, capital e recursos humanos adequados para as atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D), priorizam a produção de **medicamentos genéricos**, raramente investindo em produtos originais.

Os testes de toxicidade e eficácia dos medicamentos genéricos já foram feitos por outras empresas, que desenvolveram a molécula original. As empresas interessadas em produzir os genéricos, depois que a prazo da patente expirou, têm de provar apenas que a versão do medicamento que pretendem produzir tem o mesmo efeito que a original (bioequivalência) para ser aprovada pelos órgãos reguladores do governo.

As políticas de governo incentivam o consumo de medicamentos genéricos como forma de evitar problemas com preços que podem surgir da proteção por meio de patentes. Essa estratégia foi importante para controlar a epidemia de Aids. Os laboratórios nacionais produzem vários remédios contra Aids, a um preço menor que o das versões equivalentes importadas.

O Brasil está entre os dez maiores mercados mundiais de produtos farmacêuticos, com vendas anuais acima de US\$ 10 bilhões. Como em outros países, há uma grande concentração: das 400 empresas farmacêuticas estabelecidas no país, cerca de 20 são multinacionais, que dominam 80% do mercado. As empresas multinacionais concentram a atividade de P&D em poucos centros de pesquisa ao redor do mundo, enquanto as subsidiárias focam em produção, marketing, vendas e, às vezes, testes de novos medicamentos.

Os poucos exemplos de novos medicamentos de empresas brasileiras consistem de fitoterápicos (produtos naturais), feitos de raízes ou folhas de plantas nativas. Os fitoterápicos sugerem que a colaboração entre centros de pesquisa de universidades e empresas pode ser produtiva.

Desafio Mundial

Quase 50 anos depois da *Guerra contra o câncer*, anunciada nos Estados Unidos em 1971, a descoberta de novos medicamentos antitumorais permanece um desafio imenso.

Por que é tão difícil descobrir novos medicamentos contra câncer?

Uma das razões é que os medicamentos contra um tipo de câncer nem sempre funcionam de modo satisfatório, por causa da heterogeneidade da composição dos tumores. Um grupo de células pode ter uma vantagem seletiva sobre outras, em um mesmo tumor, e resistir à ação dos medicamentos. Do ponto de vista molecular, não há dois cânceres idênticos. A diversidade das formas dessa doenças provavelmente é maior que a de qualquer outra área da medicina.

Cerca de 200 medicamentos contra câncer já foram aprovados para uso clínico e centenas de outros estão em desenvolvimento.

Os medicamentos enquadram-se em duas categorias. A primeira são os de ação específica, que procuram bloquear algum processo bioquímico essencial das células tumorais. A segunda são os de ação ampla (não seletivos ou multialvos), capazes de fortalecer a produção de células de defesa e de anticorpos – é a chamada imunoterapia, proposta na década de 1950 e retomada nos últimos anos. Em geral os cientistas tendem a preferir os de ação específica, cujos efeitos são mais previsíveis, e os médicos os de ação ampla, que tendem a atacar o tumor de muitas formas.²

A experiência brasileira

Até agora, para tratamento de câncer, as empresas brasileiras produzem medicamentos genéricos complementares, adotados para reduzir os efeitos indesejados dos principais quimioterápicos.

Convênios de universidades com **laboratórios públicos de produção de medicamentos** poderiam substituir ou incentivar a participação de empresas privadas no desenvolvimento de novos fármacos.

Em Recife, o Laboratório Farmacêutico de Pernambuco (Lafepe) produz medicamentos antitumorais (Lapachol e Bioact-D) identificados e desenvolvidos na Universidade Federal de Pernambuco.

Os laboratórios públicos produzem mais de 100 princípios ativos, o equivalente a cerca de 10% do total de compras de medicamentos do Ministério da Saúde. O Brasil é um dos poucos países com uma rede estatal de laboratórios de produção de medicamentos.³

Outros arranjos institucionais estão sendo testados. Em 2012, um centro público de produção e pesquisa, o Instituto Vital Brazil, do Rio de Janeiro, anunciou o início da produção da versão genérica de um medicamento nacional contra leucemia mielóide crônica (Mesilato de Imatinibe), em colaboração com outro laboratório oficial, a Farmanguinhos, e cinco empresas farmacêuticas nacionais.

Intensificar a pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos por empresas brasileiras poderia representar uma redução de custos e ampliação do acesso ao tratamento.

² KAMB, A. et al. Why is cancer drug discovery so difficult? **Nature Reviews Drug Discovery**. v. 6, n. 2, p. 115-20, 2007.

³ Torres-Freire, C. et al. Biotecnologia em Saúde Humana no Brasil: produção científica e pesquisa e desenvolvimento. **Novos Estudos**. v. 98, p. 69-93, 2014.

Os Premiados

Os trabalhos reconhecidos pelo Prêmio Octavio Frias de Oliveira desde 2011, descritos a seguir, atestam a criatividade e a capacidade inovadora de cientistas de São Paulo e de outros estados.

Pesquisa em Oncologia 2011

Novo uso para um medicamento contra diabetes

A combinação de metformina, medicamento usado no tratamento de diabetes tipo 2, com o quimioterápico paclitaxel poderá representar uma estratégia alternativa aos tratamentos atuais contra câncer, se os testes de avaliação da eficácia apresentarem resultados satisfatórios.

Em estudos iniciais com modelos animais realizados na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), a combinação dos dois medicamentos impediu a multiplicação de células tumorais. A metformina induziu a atividade da proteína AMPK, que, por sua vez, inibiu a ação da proteína mTOR, uma das responsáveis pelo crescimento do tumor. O paclitaxel ampliou a atividade da AMPK, que interrompeu a divisão das células tumorais, inibindo o crescimento do tumor.

Coordenador

José Barreto Carvalheira - Unicamp

Estágio atual

A eficácia da combinação dos dois medicamentos contra câncer está sendo avaliada em pacientes (testes clínicos) com tumores de cabeça e pescoço atendidas na Unicamp e no Hospital do Câncer de Barretos. A segurança de uso já foi avaliada antes, para diabetes. Outros testes estão indicando que a metformina também poderia melhorar os efeitos da radioterapia.

Perspectivas

Como a metformina é um medicamento genérico já produzido no país, os testes clínicos, se apresentarem os resultados esperados, poderão resultar em uma alternativa de custos mais baixos que os tratamentos usuais contra alguns tipos de câncer.

Trabalho premiado

ROCHA, G. Z. *et al.* Metformin Amplifies Chemotherapy-Induced AMPK Activation and Antitumoral Growth. **Clinical Cancer Research**. v. 17, n. 12, p. 3993-4005, 2011.

Controlar a inflamação para deter tumores

Por meio da inibição da produção de uma substância inflamatória, o fator de necrose tumoral alfa, TNF-alfa, no tecido gorduroso, foi possível interromper a progressão de tumores colorretais em modelos animais. A inflamação é um processo comum na obesidade que pode favorecer o desenvolvimento desse tipo de câncer.

Em laboratório, pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) induziram o câncer colorretal em camundongos magros (grupo controle) e em obesos por meio de substâncias carcinogênicas. Em seguida, aplicaram o medicamento infliximabe, um inibidor de TNF-alfa, nos dois grupos. A redução dos níveis dessa molécula preveniu o surgimento dos tumores nos animais magros e interrompeu sua progressão nos obesos.

Coordenador

José Barreto Carvalheira - Unicamp

Estágio atual

Os pesquisadores estão investigando outras conexões entre obesidade, inflamação e câncer de cólon. Estão também avaliando em modelos animais o uso do medicamento metformina associada à radioterapia como alternativa para o tratamento do câncer de reto.

Perspectivas

Os testes de segurança e eficácia a serem feitos, se apresentarem os resultados esperados, poderão indicar um novo uso para o infliximabe, já adotado para tratar doenças auto-imunes e algumas formas de inflamação do intestino que não respondem a outros tratamentos.

Trabalho premiado

FLORES, M. B. *et al.* Obesity-Induced Increase in Tumor Necrosis Factor- α Leads to Development of Colon Cancer in Mice. **Gastroenterology**. v. 143, n. 3, p.741-53, 2012.

Teste molecular para tumores de cabeça e pescoço

Um teste molecular não invasivo desenvolvido por pesquisadores e médicos da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), do A.C. Camargo Cancer Center e do Hospital do Câncer de Barretos tem permitido a detecção precoce do risco de reaparecimento de tumores de cabeça e pescoço, em pessoas que já os tiveram, antes dos primeiros sinais clínicos, desse modo ampliando a eficácia do tratamento.

O teste consiste no exame molecular de células epiteliais encontradas na saliva. O DNA dessas células é extraído e se avalia se os genes supressores de tumores apresentam um tipo de alteração chamada hipermetilação.

Pessoas cujos genes supressores sofreram essa alteração apresentaram um risco cinco vezes maior de reaparecimento dos tumores de cabeça e pescoço do que as pessoas cujos genes estavam inalterados.

O teste poderia ser usado também para identificar alterações genéticas prejudiciais em quem não teve a doença para saber se há risco de desenvolvê-la.

Coordenador

André Luiz Vettore de Oliveira - Unifesp

Estágio atual

Os pesquisadores continuam analisando amostras de saliva de

mais pessoas para aumentar a precisão do teste. Quase 350 já foram examinadas.

A técnica de detecção das mutações dos genes supressores de tumores (metilação do DNA) ainda não foi patenteada pelos pesquisadores.

Perspectivas

O grupo de pesquisa enfrenta dificuldades de financiamento para expandir o número de pessoas examinadas por meio desse teste. Há interesse em prosseguir o trabalho por meio de colaboração com empresas e promover a incorporação dessa técnica na rotina médica.

Trabalho premiado

RETTORI, M. M. *et al.* Prognostic significance of TIMP3 hypermethylation in post-treatment salivary rinse from head and neck squamous cell carcinoma patients. **Carcinogenesis**. v. 34, n. 1, p. 20-27, 2013.

O Imunomodulador P-MAPA

Uma molécula de alto peso molecular conhecida como P-MAPA mostrou-se capaz de reduzir em 95% os tumores de bexiga urinária de modelos animais (roedores), por meio da ativação de receptores celulares do sistema imune inato (receptores *toll-like*) e da restauração das funções da proteína p53, essencial para desfazer as lesões do DNA que podem originar células tumorais.

Coordenadores

Iseu Nunes - Farmabrasilis

Wagner José Fávaro e Nelson Duran - Unicamp/Farmabrasilis

Estágio atual

Já foram concluídos os testes de toxicidade e de avaliação *in vivo* da capacidade de restauração das defesas do organismo (imunocompetência), incluindo expressiva habilidade de impedir a formação de vasos sanguíneos que nutrem os tumores (ação antiangiogênica), indução de morte celular (apoptose) e regressão tumoral.

Os estudos de mecanismos de ação do P-MAPA em câncer de bexiga foram completados, indicando uma capacidade de resposta ampla contra as células tumorais.

A proteção de direitos de propriedade intelectual por meio de patentes foi solicitada e/ou obtida no Brasil, nos Estados Unidos e na Europa.

Perspectivas

Os resultados dos estudos pré-clínicos fortalecem a perspectiva de acordos de colaboração com empresas farmacêuticas para a realização da etapa final do desenvolvimento – os testes de avaliação da segurança e eficácia em seres humanos – do P-MAPA como terapia adjuvante no tratamento de câncer de bexiga.

A substância tem apresentado um amplo espectro de ação e baixa toxicidade.

Estudos feitos em universidades públicas de São Paulo caracterizaram, em modelos animais, a ação do P-MAPA também contra tumores de próstata e de pâncreas.

Trabalho premiado

FÁVARO, W. J. *et al.* Effects of P-MAPA Immunomodulator on Toll-Like Receptors and p53: Potential Therapeutic Strategies for Infectious Diseases and Cancer. **Infectious Agents and Cancer**. v. 7, n. 1 jun. 2012.

Vacina experimental contra tumores causados pelo HPV

Em estudos realizados no Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo (USP), uma vacina experimental de DNA induziu as células de defesa de camundongos a identificar e eliminar células de tumores causados pelo papilomavírus humano, o HPV, do tipo 16, causador de câncer de colo do útero, de cabeça e pescoço, pênis e ânus.

A vacina experimental age após o estabelecimento da infecção causada pelo vírus que pode induzir a formação de células tumorais, ativando células (linfócitos T CD8) que procuram deter as células infectadas.

Coordenadores

Luís Carlos de Souza Ferreira e
Mariana de Oliveira Diniz - ICB-USP

Estágio atual

A versão mais eficaz da vacina experimental contém antígenos contra as oncoproteínas E6 e E7, produzidas pelo HPV no interior das células saudáveis.

O direito de privilégio de uso por meio de patente no Brasil já foi solicitado.

Perspectivas

Os pesquisadores pretendem obter recursos financeiros e estabelecer acordos de colaboração com empresas ou hospitais para ampliar a escala de produção, realizar os testes de toxicidade e seguir rumo aos testes clínicos, que poderiam levar a uma nova estratégia de tratamento de tumores causados pelo HPV.

Trabalho premiado

DINIZ, M. O. *et al.* Enhanced therapeutic effects conferred by an experimental DNA vaccine targeting human papillomavirus-induced tumors. **Human Gene Therapy**. v. 24, n. 10 out. 2013.

RebmAb200, anticorpo monoclonal contra câncer de ovário

Pesquisadores do Instituto Butantan, da Universidade de São Paulo (USP) e da empresa Recepta Biopharma desenvolveram uma linhagem de células capazes de produzir anticorpos monoclonais, assim chamados por serem feitos a partir de um único clone de células. Em testes de laboratório, o anticorpo monoclonal humanizado RebmAb200 ligou-se a moléculas específicas da superfície das células tumorais de ovário, rim e pulmão, agindo apenas sobre elas, diferentemente da quimio e radioterapia, os tratamentos convencionais, que podem eliminar também células normais.

Coordenadores

Ana Maria Moro - Instituto Butantan

José Fernando Perez - Recepta Biopharma

Estágio atual

Os pesquisadores selecionaram linhagens de células capazes de produzir anticorpos monoclonais com uniformidade e estabilidade. Testes feitos no Brasil e na Suécia indicaram que o RebmAb200 poderia também transportar substâncias radioativas, usadas na radioterapia, às células tumorais, e ser usado em diagnóstico. Os estudos sobre a distribuição e o tempo de ação (meia vida) do anticorpo no organismo já foram concluídos. Protegido por meio de um pedido de patente depositado nos Estados Unidos e na Europa, o RebmAb200 está sendo produzido na Holanda desde 2014.

Perspectivas

Almeja-se a realização de testes clínicos e a produção em larga escala no país, de modo a criar uma alternativa aos tratamentos usuais principalmente contra câncer de ovário.

Trabalho premiado

LOPES DOS SANTOS, M. *et al.* RebmAb200, a humanized monoclonal antibody targeting the sodium phosphate transporter NaPi2b displays strong immune mediated cytotoxicity against cancer: a novel reagent for targeted antibody therapy of cancer. **PLoS One**. 31 jul. 2013.

Menção Honrosa 2014

Ações integradas contra leucemia na América Latina

Após criarem uma rede colaborativa e adotarem novos métodos de tratamento, pesquisadores, médicos e outros profissionais de saúde do Brasil, México, Chile e Uruguai conseguiram prolongar a sobrevivência de pessoas com leucemia promielocítica aguda (LPA), tipo raro e agressivo de câncer do sangue e da medula óssea.

Em conjunto, os especialistas fizeram um ajuste no método habitual de tratamento, trocando um dos medicamentos usados em outros países, o ácido all-trans-retinóico, por outro, a daunorrubicina, de menor custo e disponível nos sistemas públicos de saúde dos países participantes do estudo.

O método foi aplicado em 180 pessoas com LPA nos quatro países de 2006 a 2010. Como resultado, 153 pessoas tratadas apresentaram uma recuperação completa.

O uso da daunorrubicina, somada a um método já adotado de detecção de uma mutação genética responsável pela leucemia, permitiu diagnosticar pessoas com LPA mais rapidamente, diminuindo os índices de mortalidade após o diagnóstico.

Coordenador

Eduardo Magalhães Rego - USP

Estágio atual

Os pesquisadores ampliaram o estudo — já trataram 320 pessoas por meio desse método — e estão incorporando grupos médicos do Peru e do Paraguai interessados em aplicar a nova abordagem.

Perspectivas

Pretende-se ampliar dos atuais 50% para 80% taxa de sobrevivência de 80% em pessoas com esse tipo de câncer e promover a adoção dessa forma de tratamento em hospitais públicos dos países participantes.

Trabalho premiado

REGO, E. M. *et al.* Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. **Blood**. v. 121, n. 11, p. 1935-43, 2014.

Mutação frequente em tumores de rim em crianças

Um grupo de pesquisadores do A. C. Camargo Center identificou uma mutação frequente no gene *DROSHA* responsável por 12% dos casos de tumor de Wilms, o tipo de câncer de rim mais comum em crianças.

O gene *DROSHA*, que ainda não havia sido associado a esse tipo de tumor, controla a produção de pequenas moléculas (microRNAs) que regulam a expressão de genes, um processo fundamental para a formação correta dos órgãos durante a gestação. As mutações nesse e em outros genes envolvidos no processo de produção de microRNAs, identificadas neste trabalho, estavam presentes em mais de 30% dos tumores de Wilms.

Além disso, os pesquisadores caracterizaram o provável impacto de ação da mutação frequente no gene *Drosha* na produção das moléculas de microRNAs. Antes deste trabalho, em menos de 30% dos casos era possível identificar alguma mutação nos poucos genes associados a esse tipo de câncer. Agora, mais de 60% dos tumores passaram a apresentar alguma mutação, fortalecendo a hipótese de que o descontrole na produção de microRNA é um mecanismo importante para o desenvolvimento dessa doença.

Coordenadora

Dirce Maria Carraro - A. C. Camargo Cancer Center

Estágio atual

Os pesquisadores estão desenvolvendo uma estratégia para identificar mutações específicas do tumor em DNA colhido de urina com o propósito de fazer o diagnóstico de forma precisa e menos invasiva e monitorar a resposta ao tratamento.

Perspectivas

A identificação de uma mutação frequente na *DROSHA* e em outros genes participantes do processo de microRNAs abre perspectivas de desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais que os atuais.

Trabalho premiado

TORREZAN, G.T. *et al.* Recurrent somatic mutation in *DROSHA* induces microRNA profile changes in Wilms tumour. **Nature Communications**. v. 5, p.1-10, 2014.

FabC4, anticorpo monoclonal para câncer de mama

O anticorpo monoclonal FabC4 mostrou-se capaz de identificar uma proteína relacionada ao desenvolvimento do câncer de mama, a Citoqueratina 10, em testes feitos com amostras de tecido tumoral de grupos de mulheres de São Paulo e Minas Gerais.

Desenvolvido na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) a partir do RNA de pacientes com câncer de mama, o FabC4 também viabilizou o prognóstico de um subtipo de tumor de mama, o triplo-negativo, caracterizado pela ausência de receptores hormonais ou da proteína HER-2, que se expressa em 25% dos casos de câncer de mama. Tumores do tipo triplo-negativo respondem apenas a químico e radioterapia, mas mulheres desse grupo que se mostraram sensíveis ao FabC4 apresentaram uma sobrevida maior que as não reagiram ao anticorpo.

Coordenadora

Thaise Gonçalves de Araújo – UFMG

Estágio atual

Os pesquisadores estão detalhando as formas de ação do FabC4, que parece ser capaz de induzir a apoptose, o mecanismo de morte programada das células, e frear a multiplicação das células tumorais.

Perspectivas

Uma das metas é desenvolver uma alternativa mais eficiente que as hoje adotadas para o tratamento do câncer de mama, um dos mais frequentes em mulheres.

Trabalho premiado

ARAÚJO, T.G. *et al.* A novel highly reactive Fab antibody for breast cancer diagnostic and staging also discriminates a subset of good prognostic triple-negative breast cancers.

Cancer Letters. v. 343, n. 2, p. 275-285, 2014.

Reverendo a estratégia de transfusão de sangue

Na linha oposta à prática habitual, uma equipe do ICESP verificou que o tratamento mais intensivo da anemia, em comparação com o hoje recomendado aos pacientes, poderia reduzir as taxas de eventos adversos e de mortalidade após grandes cirurgias para o tratamento do câncer.

A conclusão se apoia em um estudo com 198 pacientes. Depois de passarem por cirurgias para retirada de tumores abdominais, 97 deles foram submetidos a transfusão de hemácias quando o nível de hemoglobina encontrava-se abaixo de 9 gramas por decilitro (g/dl) de sangue e 101 receberam hemácias quando a concentração de hemoglobina encontrava-se abaixo de 7 g/dl de sangue, de acordo com o protocolo hoje adotado.

As taxas de anemia e de mortalidade foram quase duas vezes maiores no segundo grupo, no qual se adotou a chamada estratégia restritiva, em comparação com o primeiro, com a estratégia liberal.

Coordenadores

Juliano Almeida e Ludhmila Abrahao Hajjar - ICESP

Estágio atual

Os pesquisadores estão planejando um estudo com um número maior de pacientes e a participação de vários centros de pesquisa médica para testar a hipótese de que a estratégia liberal poderia ser mais benéfica do que a restritiva em pacientes submetidos a grandes cirurgias.

Perspectivas

Este e outros trabalhos que obtiveram conclusões semelhantes poderão servir para rever as estratégias de transfusões de hemácias após grandes cirurgias e fortalecer a possibilidade de adoção de critérios individualizados para indicação de transfusão de hemácias.

Trabalho premiado

ALMEIDA, J. P. de *et al.* Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients: A Prospective, Randomized Controlled Trial. **Anesthesiology**. v. 122, n. 1, p. 29-38, 2015.

Todos os Premiados do PRÊMIO OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA

I Edição, 2010

Personalidade de Destaque em Oncologia

Prof. Dr. Marcos Fernando de Oliveira Moraes

Homenagem Especial

José Alencar Gomes da Silva

II Edição, 2011

Personalidade de Destaque em Oncologia

Prof. Dr. Ricardo Renzo Brentani

Pesquisa em Oncologia

Metformin Amplifies Chemotherapy-Induced AMPK Activation and Antitumoral Growth

Guilherme Z. Rocha, Marília M. Dias, Eduardo R. Ropelle, Felipe Osório-Costa, Franco A. Rossato, Anibal E. Vercesi, Mario J. A. Saad, José B. C. Carvalheira (Unicamp)

Menção Honrosa

Detection of Promoter Hypermethylation in Salivary Rinses as a Biomarker for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Surveillance

André L. Carvalho, Rui Henrique, Carmen Jeronimo, Chetan S. Nayak, Ashok N. Reddy, Mohammad O. Hoque, Steven Chang, M. Barit, Wei-Wen Jiang, Michael M. Kim, Q. Claybourne, D. Goldenberg, Z. Khan, T. Khan, W. H. Westra, D. Sindransky, W. Koch e J. Califano (Johns Hopkins Medical Institutions, Estados Unidos)

Menção Honrosa

Salvage Radical Prostatectomy for Radiation-Recurrent Prostate Cancer: A Multi-Institutional Collaboration

Daher C. Chade, Shahrokh F. Shariat, Angel M. Cronin, Caroline J. Savage (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Estados Unidos), R. Jeffrey Karnes, Michael L. Blute (Mayo Clinic, Estados Unidos), Alberto Briganti, Francesco Montorsi (Vita-Salute San Raffaele University, Itália), Henk G. van der Poel (Netherlands Cancer Institute, Holanda), Hendrik Van Poppel, Steven Joniau (Katholieke Universiteit Leuven, Bélgica), Guilherme Godoy (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Estados Unidos), Antonio Hurtado-Collg, Martin E. Gleave (Vancouver General Hospital, Canadá), Marcos Dall'Oglio, Miguel Srougi (USP), Peter T. Scardino e James A. Eastham (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Estados Unidos)

Todos os Premiados do PRÊMIO OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA

III Edição, 2012

Personalidade de Destaque em Oncologia

Família Ermírio de Moraes

Pesquisa em Oncologia

Obesity-Induced increase in Tumor Necrosis Factor- α Leads to Development of Colon Cancer in Mice

Marcelo B. S. Flores, Guilherme Z. Rocha, Danilo M. Damas-Souza, Felipe Osório-Costa, Marília M. Dias, Eduardo R. Ropelle, Juliana A. Camargo, Rita B. de Carvalho, Hernandes F. Carvalho, Mario J. A. Saad e José B. C. Carvalheira (Unicamp)

IV Edição, 2013

Personalidade de Destaque em Oncologia

Profa. Dra. Silvia Regina Brandalise

Pesquisa em Oncologia

Prognostic significance of TIMP3 hypermethylation in post-treatment salivary rinse from head and neck squamous cell carcinoma patients

Marianna M. Rettori, Ana C. de Carvalho, Ana L. B. Longo (Unifesp), Cleyton Z. de Oliveira (Hospital do Câncer de Barretos), Luiz P. Kowalski (Hospital A.C. Camargo), André L. Carvalho (Hospital do Câncer de Barretos) e André L. Vettore (Unifesp).

Inovação Tecnológica em Oncologia

Effects of P-MAPA Immunomodulator on Toll-Like Receptors and p53: Potential Therapeutic Strategies for Infectious Diseases and Cancer

Wagner J. Fávaro (Unicamp/Farmabrazilis), Odilon S. Nunes (Farmabrazilis), Fabio R.F. Seiva (Unicamp), Iseu S. Nunes (Farmabrazilis), Lisa K. Woolhiser (Colorado State University), Nelson Duran (Unicamp/Farmabrazilis) e Anne J. Lenaerts (Colorado State University)

Menção Honrosa

Identification of Novel Cellular Transcription Factors that Regulate Early Promoters of Human Papillomavirus Types 18 and 16.

Laura Sichero, João S. Sobrinho e Luisa L. Villa (Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer e ICESP)

Todos os Premiados do PRÊMIO OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA

V Edição, 2014

Personalidade de Destaque em Oncologia

Profa. Dra. Angelita Habr-Gama

Pesquisa em Oncologia

Enhanced Therapeutic Effects Conferred by an Experimental DNA Vaccine Targeting Human Papillomavirus-Induced Tumors

Mariana O. Diniz, Francisco A.M.O.Cariri, Luana R.M.M Aps, and Luís C.S.Ferreira (USP)

Inovação Tecnológica em Oncologia

Remab200, a Humanized Monoclonal Antibody Targeting the Sodium Phosphate Transporter NaPi2b Displays Strong Immune Mediated Cytotoxicity against Cancer: A Novel Reagent for Target Antibody Therapy of Cancer

Mariana L. dos Santos, Fernanda P. Yeda, Lilian R. Tsuruta, Bruno B. Horta, Alécio A. Pimenta Jr., Theri L. Degaki (Instituto Butantan e Recepta Biopharma), Ibere C. Soares (Recepta Biopharma e USP), Maria C. Tuma (Recepta Biopharma), Oswaldo K. Okamoto (Recepta Biopharma e USP), Venancio A. F. Alves (Recepta Biopharma e USP), Lloyd J. Old, Gerd Ritter (Ludwig Institute for Cancer Research, Estados Unidos), Ana M. Moro (Instituto Butantan)

Menção Honrosa

Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL

Eduardo M. Rego (USP), Haesook T. Kim (Dana-Farber Cancer Institute, EUA), Guillermo J. Ruiz-Argüelles (Clínica Ruiz de Puebla, México), Maria Soledad Undurraga (Hospital del Salvador, Chile), Maria del Rosario Uriarte (Asociación Española Primera de Socorros Mutuos, Uruguai), Rafael H. Jacomo (USP), Homero Gutiérrez-Aguirre (Hospital Universitario Dr José E. González, México), Raul A. M. Melo (Fundação HEMOPE, Brasil), Rosane Bittencourt (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), Ricardo Pasquini (Universidade Federal do Paraná), Katia Pagnano (Unicamp), Evandro M. Fagundes (Universidade Federal de Minas Gerais), Maria de Lourdes Chauffaille (Unifesp), Carlos S. Chiattonne (Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa, SP), Lem Martinez (Asociación Española Primera de Socorros Mutuos, Uruguai), Luis A. Meillón (Centro Médico Nacional Siglo XXI, México), David Gómez-Almaguer (Hospital Universitario Dr José E. González, México), Hau C. Kwaan (Northwestern University, EUA), Javier Garcés-Eisele (Clínica Ruiz de Puebla, México), Robert Gallagher (Albert Einstein Cancer Center, EUA), Charlotte M. Niemeyer (University Medical Center, Alemanha), Stanley L. Schrier (University Medical Center, EUA), Martin Tallman (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, EUA), David Grimwade (King's College London School of Medicine, Reino Unido), Arnold Ganser (Hannover Medical School, Alemanha), Nancy Berliner (Harvard Medical School, EUA), Raul C. Ribeiro (St. Jude Children's Research Hospital, EUA), Francesco Lo-Coco (St. Jude e Santa Lucia Foundation, Itália), Bob Löwenberg (Erasmus University Medical Center, Holanda) e Miguel A. Sanz (Valencia University Medical School, Espanha)

Todos os Premiados do PRÊMIO OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA

VI Edição, 2015

Personalidade de Destaque em Oncologia

Prof. Dr. Marco Antonio Zago

Pesquisa em Oncologia

Recurrent somatic mutation in DROSHA induces microRNA profile changes in Wilms tumour
Giovana T. Torrezan, Elisa N. Ferreira, Adriana M. Nakahata, Bruna D. F. Barros, Mayra T.M. Castro (A. C. Camargo Cancer Center), Bruna R. Correa (Hospital Sírio-Libanês), Ana C.V. Krepischi, Eloisa H.R. Olivieri, Isabela W. Cunha (A. C. Camargo Cancer Center), Uri Tabori (The Hospital for Sick Children, Canadá), Paul E. Grundy (Alberta Health Services, Canadá), Cecília M.L. Costa (A. C. Camargo Cancer Center), Beatriz de Camargo (Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro), Pedro A.F. Galante (Hospital Sírio-Libanês) e Dirce M. Carraro (A. C. Camargo Cancer Center)

Inovação Tecnológica em Oncologia

A novel highly reactive Fab antibody for breast cancer diagnostic and staging also discriminates a subset of good prognostic triple-negative breast cancers

Thaise G. Araújo (Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG), Carlos E. Paiva (Hospital do Câncer de Barretos), Rafael M. Rocha (A. C. Camargo Cancer Center), Yara C.P. Maia, Angela A.S. Sena, Carlos Ueira-Vieira, Ana Paula Carneiro, Juliana F. Almeida (UFMG), Paulo R. de Faria, Donizeti W. Santos, Luanda Calábria, Tânia M. Alcântara (Universidade Federal de Uberlândia – UFU), Fernando A. Soares (A. C. Camargo Cancer Center), Luiz R. Goulart (UFMG)

Menção Honrosa

Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients: A Prospective, Randomized Controlled Trial
Juliano P. de Almeida (Icesp/FM-USP), Jean-Louis Vincent (Université Libre de Bruxelles, Brussels), Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, Elisangela Pinto Marinho de Almeida, Julia T. Fukushima, Eduardo A. Osawa, Fabricio Bergamin, Clarice Lee Park, Rosana Ely Nakamura, Silvia M. R. Fonseca (Icesp/FM-USP), Guilherme Cutait (FM-USP), Joseane Inacio Alves, Mellik Bazan, Silvia Vieira, Ana C. Vieira Sandrini, Henrique Palomba (Icesp/FM-USP), Ulysses Ribeiro, Jr. (FM-USP), Alexandre Crippa, Marcos Dalloglio, Maria del Pilar Estevez Diz (FM-USP), Roberto Kalil Filho, Jose Otavio Costa Auler, Jr. (Icesp/FM-USP), Andrew Rhodes (St. George's Healthcare NHS Trust, Reino Unido), Ludhmila Abrahao Hajjar (Icesp/FM-USP)

INSTITUTO DO CÂNCER

Foto: acervo Icesp



Realização

Os Caminhos da Inovação - Icesp, 2015.

Coordenação: Prof. Dr. Roger Chammas

Supervisão geral: Relações Institucionais - Icesp

Textos: Carlos Henrique Fioravanti e Rodrigo de Oliveira Andrade

Editoração: Comunicação - Icesp

Contato

11 3893-3029 / 3009

Escritório de Projetos CTO



Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Octávio Frias de Oliveira

Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César

Telefone: 11 3893-2000

www.icesp.org.br

FOLHA DE S.PAULO

