

Data: 03.03.2020

Titulo: Caetano Reis e Sousa ganha Prémio Bial por aliar aspirina a uma imunoterapia

Pub:



Tipo: Jornal Nacional Diário

Secção: Nacional

Pág: 32;33

Caetano Reis e Sousa ganha Prémio Bial por aliar aspirina a uma imunoterapia

Área: 1302cm² / 70%

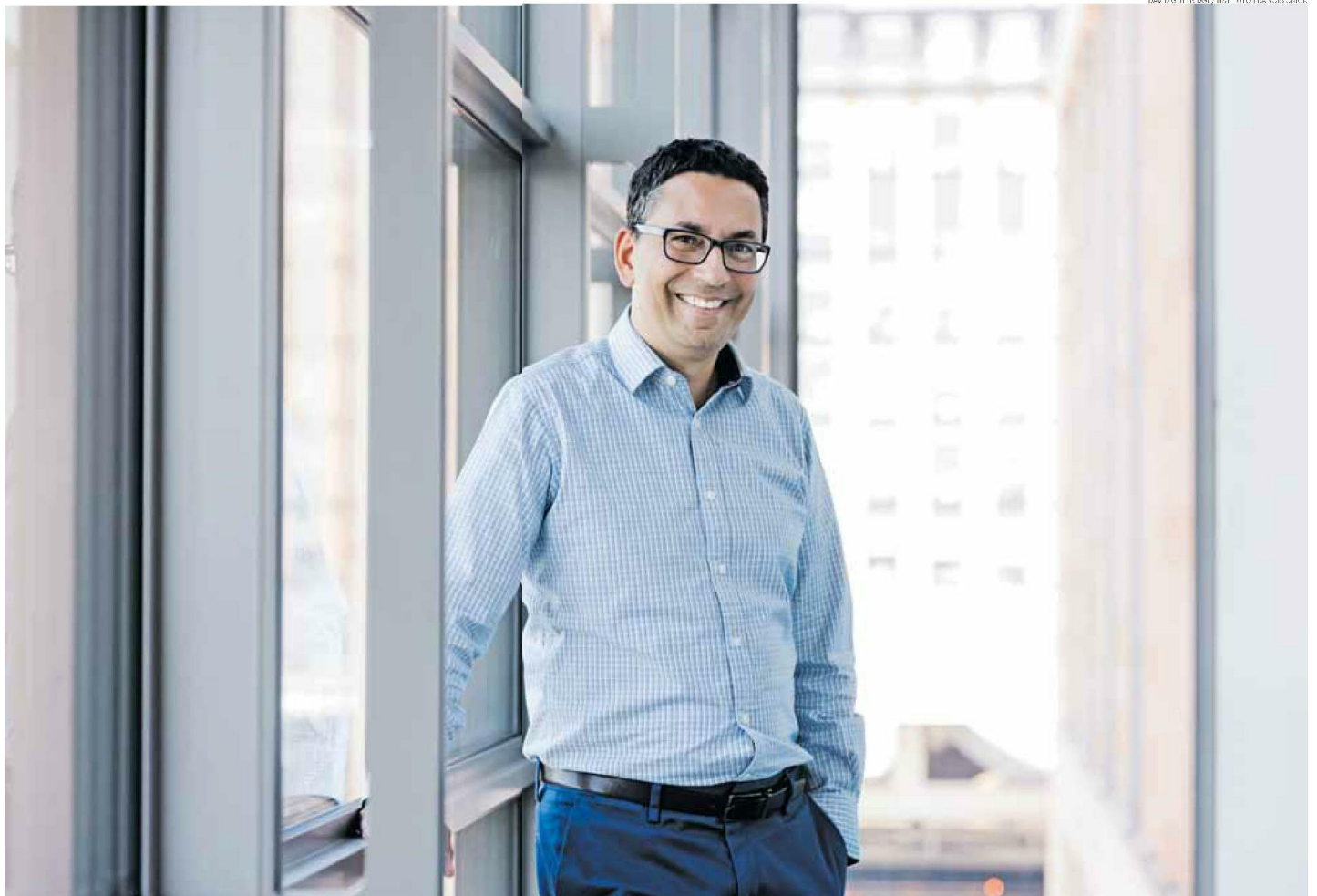


FOTO Titragem: 72.253

Cores: 4 Cores

ID: 6762457

Investigação liderada por cientista português no Reino Unido, publicada em 2015 na revista *Cell*, que analisa a combinação da aspirina com uma terapia imunitária para o cancro, vence a primeira edição do Prémio Bial em Biomedicina

Filipa Almeida Mendes,
em Londres

No centro de Londres, em plena Midland Road, o imponente edifício do Instituto Francis Crick salta à vista. Aberto desde 2016, o instituto alberga cerca de 1250 cientistas de diversas áreas, distribuídos por quatro pisos de laboratórios. Mas ali não há uma divisão por departamentos científicos: “Temos equipas a estudar biologia estrutural ao lado de outras que estudam imunologia ou equipas que estão a trabalhar directamente em cancro junto de equipas que trabalham em desenvolvimento em peixinho-zebra”, diz Caetano Reis e Sousa. O investigador português, de 52 anos, rumou em 1984 ao Reino Unido, onde lidera actualmente uma equipa de 17 investigadores – entre os quais, três portugueses – no Instituto Francis Crick.

No entanto, foi com um artigo de 2015 (desenvolvido antes de o investigador se mudar para o Instituto Francis Crick) que a equipa de Caetano Reis e Sousa venceu agora a primeira edição do Prémio Bial em Biomedicina. No valor de 300 mil euros, o prémio é entregue hoje pelo Presidente da República, na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

O estudo, intitulado *Cyclooxygenase-dependent tumor growth through evasion of immunity*, que começou a ser planeado há cerca de oito anos e foi publicado na revista *Cell*, incide sobre “a área do controlo do cancro pelo sistema imunitário”, começa por explicar Caetano Reis e Sousa. Entrámos no campo da imunoterapia, com a comunidade científica a constatar que há uma “grande resposta imunitária contra os tumores que pode ser manipulada do ponto de vista terapêutico” e cujas respostas “são, de certo modo,

excepcionais, mas numa minoria de pacientes”, nota o investigador.

“Há uma série de processos no desencadeamento desta resposta contra os tumores que levam a que, em certos casos, sejam bem-sucedidos, mas noutros casos não levem a uma terapia completa”, explica o investigador português. O que levou a equipa liderada por Caetano Reis e Sousa “a pensar que haveria várias maneiras de os tumores escaparem à resposta imunitária”.

Foi então que o grupo, constituído por 13 investigadores e cujo primeiro autor é Santiago Zelenay, especialista argentino que fez o doutoramento em Portugal (e que chefia agora a sua própria equipa em Manchester), começou a estudar os processos que levam à aquisição de respostas antitumorais.

Um carro com travão de mão
O estudo incide sobre as chamadas “imunoterapias dos inibidores de *checkpoint*”, pontos de regulação da resposta imunitária: “A analogia seria um carro que tem o travão de mão posto e esses inibidores libertam, sem carregar no acelerador, essa prisão que vem do travão. A nossa perspectiva é que talvez haja também a possibilidade de carregar no acelerador e fazer desencadear essa resposta”, explica Caetano Reis e Sousa.

Os investigadores começaram então a estudar as células dendríticas, “um tipo de glóbulos brancos, que normalmente fazem a apresentação

possível tornar uma doença aguda numa doença crónica

Caetano Reis e Sousa

Cientista

antigénica a linfócitos T” – um outro tipo de leucócitos essenciais para a eliminação de um tumor, cuja actividade tem de ser induzida pelas células dendríticas.

O ponto de partida foi “tentar descobrir se havia mecanismos pelos quais as células tumorais podiam talvez inibir a actividade das células dendríticas”, lembra Caetano Reis e Sousa. Os investigadores deram então conta de que tal hipótese era verdade e que “uma das moléculas mais potentes nesse sentido era um lípido inflamatório chamado prostaglandina E2”: “Já se sabia que algumas células tumorais podiam produzir essa prostaglandina e realmente constatamos que um grande número de tumores produziam essa molécula e que isso levava a uma inibição das células dendríticas, para além de levar a uma inibição das outras células do sistema imunitário, incluindo os linfócitos T”, explica o especialista. Tais constatações foram feitas em modelos pré-clínicos, ou seja, em ratinhos de laboratório.

O próximo passo seria então manipular geneticamente estas células tumorais para eliminar a produção da prostaglandina. “A questão da prostaglandina é que começa com uma enzima chamada ciclooxigenase. Portanto, uma das estratégias seria eliminar o gene da ciclooxigenase destas células tumorais. Essas células tumorais, que geralmente cresceriam em murganhos, deixavam de crescer. E, se usássemos modelos imunodeficientes, elas cresciam de modo normal, o que mostrou que se tratava puramente de uma invasão do sistema imunitário que era indu-

“

Toda a gente fala em curas para o cancro. A maneira de ver isto é tentar saber se é

zida por essa prostaglandina”, explica Caetano Reis e Sousa.

A última fase do trabalho passou por mostrar que, além de ser possível manipular geneticamente as células tumorais, era também possível manipular a farmacologia, de modo a induzir o mesmo tipo de resposta. Até porque “em termos de tratamento seria a única maneira de o fazer”, recorda o investigador. “Aí o que testamos foram inibidores de ciclooxigenase – enzima para a qual existem vários inibidores, entre os quais a aspirina”, refere Caetano Reis e Sousa. “A experiência era muito simples e consistia em combinar a aspirina com estes inibidores de *checkpoint*, que são os tais que actuam sobre os travões”, acrescenta, repescando a analogia do carro.

Sete ensaios clínicos

O estudo acabou aí, mas foi uma rampa de lançamento para outros projectos. Baseado nesse estudo há, neste momento, pelo menos sete ensaios clínicos declarados (e talvez mais) a tentar combinar a aspirina com estes inibidores de *checkpoint*, sendo que a combinação de fármacos com a imunoterapia poderá eventualmente vir a ser utilizada em todos os tipos de cancro.

Os investigadores esperam que esta técnica possa vir a aumentar a eficácia deste tipo de imunoterapias. “Estamos a falar sobretudo nos inibidores de *checkpoint* que, usados individualmente, têm uma taxa de resposta à volta dos 20% e 30% e, usando em combinação dois tipos de inibidores de *checkpoint*, a taxa de resposta pode chegar entre 40% e 60%, o que é espectacular em cancros como o melanoma que há uns anos eram incuráveis”, explica Caetano Reis e Sousa.

“A ideia é tentar descobrir num ensaio clínico, através da assinatura genética, quais são os tumores que provavelmente estão a produzir a prostaglandina e a hipótese é que esses são os que estão a responder pior à imunoterapia *checkpoint* e, usando nesses casos específicos a combinação da aspirina e da imunoterapia, prevemos que a taxa de resposta seja maior. É isso que gos-

taríamos de provar”, afirma o investigador.

No entanto, Caetano Reis e Sousa é cauteloso: “De momento, ninguém sabe o que vai acontecer. A maior parte destes ensaios clínicos só deve ter resultados em 2022 ou 2023. Portanto, neste momento, apesar de o nosso artigo ter sido publicado há já cinco anos, não há uma prova do ponto de vista clínico de que isto vá actuar da maneira que gostaríamos que actuasse.”

‘Mudar a vida das pessoas’

Já Maria do Carmo Fonseca, vice-presidente do júri do Prémio Bial, não tem dúvidas de que a descoberta premiada “tem um grande potencial já palpável para mudar a vida das pessoas”. “A descoberta deu origem a uma série de ensaios clínicos, com doentes com vários tipos de cancro, nomeadamente cancro do cólon e da mama, que estão já a ser tratados utilizando os resultados deste trabalho. Não temos ainda os resultados finais desses ensaios, mas os primeiros resultados eram muito satisfatórios e muito animadores e levaram a uma ampliação do número de doentes que está já a ser tratado com uma nova combinação de medicamentos inspirada nesta descoberta”, nota.

Esta é a primeira edição do Prémio Bial em Biomedicina, que se centra em “descobertas sobre como funcionam as células e o corpo humano”, mas essencialmente descobertas com “impacto médico”. Além disso, este é um prémio internacional, pelo que foi “total coincidência ser um português a recebê-lo”, acrescenta Maria do Carmo Fonseca. O júri é composto maioritariamente por especialistas internacionais, de múltiplas áreas e representantes de sociedades científicas, revistas médicas e universidades. Ao Prémio Bial em Biomedicina 2019 candidataram-se cerca de 40 propostas, sendo que uma das regras estabelece que não podem ser os próprios cientistas a candidatar-se.

Maria do Carmo Fonseca ressalva que, “desde o momento que se faz

uma descoberta no laboratório, com células ainda sem ser com doentes, é preciso tempo para se passar a experiências com seres humanos”. Daí o desfasamento entre a publicação do trabalho, em 2015, e a atribuição do prémio.

Já Caetano Reis e Sousa, mostrando-se “muito honrado” por receber o Prémio Bial como representante da equipa, salienta a importância de premiar projectos de pré-clínica. “A biomedicina é isso mesmo, é toda a parte da investigação que vem por trás disso. E a maneira de progredir em medicina é tentar promover a parte da investigação básica ou fundamental sobre mecanismos gerais de como funciona o corpo”, afirma o investigador.

Quanto ao cancro, embora lembre que “toda a gente fala em curas para o cancro”, Caetano Reis e Sousa acredita que “a maneira de ver isto é tentar saber se é possível tornar uma doença aguda numa doença crónica” e “viver com ela”: “Para mim, isso seria o equivalente a uma cura. Às vezes não se consegue eliminar completamente as células tumorais. E a verdade é que a imunoterapia tem sido uma revolução neste sentido.”

filipa.mendes@publico.pt

O PÚBLICO viajou a convite da Fundação Bial

A maior parte destes ensaios clínicos só deve ter resultados em 2022 ou 2023. Neste momento, não há uma prova clínica de que isto vá actuar como gostaríamos

Caetano Reis e Sousa

Cientista