



2/8/2010

Desafio do glioma

Por Fábio de Castro

Agência FAPESP – A ciência ainda sabe pouco sobre os mecanismos de desenvolvimento dos gliomas e de outros tipos de câncer cerebral. Mas, nos últimos anos, estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que determinados ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) inibem a proliferação desses tumores e induzem à morte celular, além de aumentar a eficácia da radioterapia e da quimioterapia.

Laboratório de Metabolismo da Célula Tumoral da USP avança conhecimento sobre ação antitumoral dos ácidos graxos poliinsaturados sobre o câncer cerebral (Foto: Florida State University)

Um grupo de cientistas da Universidade de São Paulo (USP) está trabalhando para compreender o metabolismo dessas células tumorais e, a partir daí, identificar alvos para o desenvolvimento de novas drogas antitumorais com base

em AGPI como os eicosanoides e os ácidos gama-linolênicos.

Durante o 15º Congresso da Sociedade Brasileira de Biologia Celular, realizado de 24 a 27 de julho, em São Paulo, Alison Colquhoun, coordenadora do Laboratório de Metabolismo da Célula Tumoral do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da USP, apresentou uma síntese do conhecimento gerado por sua equipe nos últimos anos sobre gliomas, morte celular e a potencial utilidade dos AGPI para tratamentos neuroncológicos.

Alison, que é professora do Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do ICB-USP, discutiu o mesmo tema em artigo de revisão que será publicado na edição de agosto da revista *Molecular Neurobiology*. A versão on-line já está disponível.

Seus estudos sobre o metabolismo de células tumorais vêm sendo desenvolvidos ao longo de toda a sua carreira, mas nos últimos cinco anos o foco do laboratório tem sido dirigido aos gliomas e outros tumores cerebrais.

“Depois de orientar uma dissertação de mestrado sobre câncer cerebral, a dificuldade de tratamento desses tumores estimulou meu interesse sobre o tema. Sabemos muito sobre câncer de mama e colorretal, por exemplo, mas pouco sobre os tumores cerebrais, pois há grande dificuldade em se conseguir material para os estudos”, disse Alison à **Agência FAPESP**.

Mesmo antes do primeiro trabalho em neuroncologia, Alison estudava os efeitos dos AGPI sobre o metabolismo das células tumorais. A partir de 2002, orientando a pesquisa de mestrado de Karina Lawrence Ramos – com bolsa da FAPESP –, a professora começou a observar os efeitos de determinados AGPI em uma linhagem C6 de glioma de ratos.

“Essa linhagem de ratos é um modelo muito utilizado para esse tipo de estudos – os animais não precisam ser imunodeprimidos e, por isso, o uso é muito prático”, afirmou.

Os estudos seguiram em direção aos efeitos dos AGPI e flavonoides em tumores cerebrais, observando como essas substâncias afetavam o metabolismo tumoral, induziam à morte celular e interferiam com a capacidade migratória das células cancerosas. “Ao longo dos anos, vários alunos trabalharam conosco em seus doutorados estudando o controle do ciclo celular e publicamos diversos trabalhos sobre o tema”, disse.

Entre 2003 e 2009, Juliano Miyake desenvolveu seus estudos de doutorado sob a orientação de Alison, no ICB-USP e na Universidade de Bradford, na Inglaterra. Utilizando o modelo de

glioma de rato, Miyake estudou os efeitos de lípidos bioativos.

Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), o estudante teve a viagem financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e pela Royal Society. A análise dos dados, utilizando os equipamentos dos laboratórios ingleses, foi financiada pela FAPESP por meio da modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular.

O estudo demonstrou que o ácido gama-linolênico, uma gordura presente em óleos vegetais, afeta o processo de angiogênese – o mecanismo de crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes –, fazendo com que o tumor perca alimentação e diminua de tamanho.

“Começamos então a identificar diversos lípidos bioativos que são derivados de AGPI e que potencialmente podem estar envolvidos em seus mecanismos de ação sobre os tumores. Estamos focando os estudos nessa área, tentando entender o papel desses lípidos bioativos na invasão celular de tumores cerebrais”, disse Alison.

Possíveis tratamentos

Segundo a professora do ICB, um projeto nessa área está sendo desenvolvido junto à Santa Casa de São Paulo. “Estamos esperando a aprovação na comissão de ética, para que possamos trabalhar com tumores cerebrais primários em pacientes. O objetivo é fazer a ponte entre nossa pesquisa básica e as possíveis aplicações clínicas”, afirmou.

Há um ano, o grupo coordenado por Alison demonstrou a interferência dos AGPI no desenvolvimento dos tumores cerebrais em rato. “Quando usamos bombas osmóticas que levam o AGPI para dentro do tumor, houve um efeito considerável. Dissecando a via metabólica, vimos que havia modificações em alguns genes envolvidos no mecanismo celular, além de interferência no metabolismo mitocondrial, induzindo à morte celular. E, o principal: houve inibição da angiogênese”, destacou.

Alison conta que o efeito de inibição da angiogênese não era esperado. “Foi aí que começamos a pensar nos lípidos bioativos, pois sabíamos que eles causam reações nos vasos sanguíneos”, disse. A partir de então, as pesquisas tomaram a direção de investigar a ação sobre a angiogênese.

Com a colaboração da Universidade de Bradford, sob coordenação de Anna Nicolaou, o grupo está analisando o perfil de eicosanoides presentes nos tumores cerebrais. Segundo Alison, as pesquisas também contam com a importante colaboração da equipe de Denise de Oliveira Silva, do Departamento de Química Fundamental do Instituto de Química da USP.

“Queremos identificar quais são os lípidos bioativos presentes no tumor, assim como nos tecidos de controle e nos que passaram por tratamento. A partir disso, vamos buscar a comparação com o que ocorre em humanos”, explicou a professora.

A cientista conta que existem no mercado diferentes antagonistas de lípidos bioativos. A questão é conseguir identificar um eicosanoide importante para esses tumores. “Queremos saber se com uma droga que interage com esses receptores ou com a via de síntese de determinado eicosanoide podemos desenvolver tratamento antitumoral”, disse.

O artigo *Lipids, mitochondria and cell death: implications in neuro-oncology*, de Alison Coulqhoun, pode ser lido por assinantes da *Molecular Neurobiology* em www.springer.com/biomed/neuroscience/journal/12035.