

Pesquisa brasileira desvenda como alguns tipos de câncer de mama ‘driblam’ tratamento

Descoberta aumentou de 13 para 90 o número de variações conhecidas da proteína HER2, alvo de medicamentos avançados contra a doença; diversidade pode explicar resistência a terapias

Por Agência Fapesp

Texto: Luciana Constantino | Agência FAPESP

Pesquisadores brasileiros conseguiram identificar formas diferentes de uma proteína ligada a câncer de mama, até então desconhecidas, o que contribui para compreender a variabilidade da resposta ao tratamento, mesmo aos mais avançados.

O estudo elevou de 13 para 90 o número conhecido de variações da proteína HER2 nesses tumores. Além disso, revelou padrões distintos de domínios proteicos (unidades estruturais com funções específicas que podem funcionar de forma autônoma) e de localização nas células, com novas áreas de ligação a anticorpos. Essa diversidade pode explicar a resistência a terapias, cujo alvo é a forma padrão da proteína HER2, ampliando a compreensão da doença e abrindo possibilidades para a busca de medicamentos mais direcionados.

A HER2 é uma proteína localizada na membrana e com papel importante no controle do crescimento das células quando em níveis normais no organismo. No entanto, em certos tipos de câncer, sua produção fica permanentemente ativada. Com a superexpressão, ela estimula um crescimento descontrolado das células cancerígenas, tornando o tumor mais agressivo e com tendência a se espalhar rapidamente. Os casos ligados à hiperexpressão de HER2 representam cerca de 20% de todos os tipos de câncer de mama no Brasil.

A pesquisa realizada por um grupo do Hospital Sírio-Libanês foi publicada na revista *Genome Research*. Teve o apoio da FAPESP por meio de bolsa de doutorado e de projeto Jovem Pesquisador concedido a Pedro Galante, autor correspondente do artigo e coordenador do Grupo de Bioinformática do hospital.

Ganhou a ilustração da capa da revista científica, assinada pela paciente Alice Brassanini Mena Barreto dos Reis, que superou o câncer de mama após tratamento com um dos coautores, o oncologista clínico Carlos Henrique dos Anjos. Remete ao espírito de exploração e descoberta, inspirada em Alice no País das Maravilhas, de Lewis Carroll. Reimagina uma cientista como Alice diante de um buraco de fechadura – que traz um mundo molecular intrincado – e com uma chave na mão, simbolizando a revelação do conhecimento e as interações anticorpo-receptor exploradas no estudo.

“Ao chegarmos às 90 variações, descobrimos que algumas delas não têm domínios proteicos que permitiriam a esperada ancoragem de HER2 na membrana das células. Além disso, elas podem perder essa região de ligação com o anticorpo. Isso é importante porque o anticorpo precisa ser específico para cada proteína, como uma chave serve em uma fechadura”, explica Galante à Agência FAPESP.

E completa: “Analisando linhagens celulares, que são populações celulares derivadas de tumores humanos, conseguimos validar nossas hipóteses sobre resposta ao tratamento. As linhagens que expressavam conjuntos alternativos de proteínas HER2, e que havíamos predito como não respondedoras, de fato não responderam à droga. Já as linhagens com a proteína convencional, que deveriam responder ao tratamento, efetivamente apresentaram resposta. Isso reforçou nossa hipótese de que variações no gene HER2 em regiões específicas, provocadas por um evento molecular chamado splicing alternativo, se associam diretamente à resposta diferencial aos medicamentos: algumas variantes respondem bem, outras mal ou simplesmente não respondem. Esse foi nosso grande achado”.

O splicing alternativo é um passo essencial da expressão gênica e responsável por aumentar a diversidade de versões de uma mesma molécula (nesse caso, a proteína). As variações surgem de um único gene, mas apresentam pequenas diferenças em sua estrutura e função. Envolvem modificações no RNA (ácido ribonucleico) após a sua transcrição a partir do DNA. Alterações no padrão de splicing estão relacionadas ao desenvolvimento de doenças genéticas e diversos tipos de tumores malignos.

“Desde que entrei no grupo, há dez anos, tenho estudado com especial atenção o splicing alternativo. Nesse trabalho, conseguimos colocar foco em um mecanismo não tão explorado na prática clínica, mas que tem impacto em diferentes frentes, inclusive na resposta às terapias, como vimos no caso de HER2. Abre os olhos para esse mecanismo visando, por exemplo, o desenvolvimento de drogas mais específicas e de novas formas de diagnóstico”, afirma a pesquisadora do SÍRIO-

Libanês Gabriela Der Agopian Guardia, primeira autora do artigo.

Caminhos

Os cientistas trabalharam com 561 amostras primárias de câncer de mama disponíveis no The Cancer Genome Atlas (TCGA), um banco público de dados genômicos de tumores criado nos Estados Unidos.

Avaliaram ainda linhagens celulares cultivadas em laboratório sensíveis ou resistentes a drogas como trastuzumabe e conjugados anticorpo-fármaco (ADCs, uma classe de medicamento que leva as drogas quimioterápicas potentes diretamente às células tumorais).

Nas análises, o grupo usou tecnologias avançadas de leitura genética, possibilitando detectar detalhes invisíveis em avaliações mais comuns e permitindo chegar, por exemplo, ao maior número de versões de HER2 do que se sabia.

Entre os casos de câncer de mama, os tumores podem apresentar diferentes níveis de expressão da proteína HER2. Alguns têm níveis elevados e são classificados como HER2-positivos – indicados para terapias-alvo específicas. Outros, com expressão mais baixa ou ausente, são denominados HER2-low ou HER2-zero, respectivamente, e pertencem ao grupo de tumores HER2-negativos, embora alguns tratamentos mais recentes, como os anticorpos conjugados a drogas, também tenham mostrado benefício nesses casos.

No caso dos tumores HER2-positivos, o tratamento padrão atual combina quimioterapia com anticorpos que bloqueiam os sinais de crescimento da proteína. Com um custo médio de R\$ 40 mil por paciente, essa terapia pode causar efeitos colaterais como náuseas, diarreia e queda dos glóbulos brancos.

O Instituto Nacional de Câncer (Inca) aponta que o câncer de mama é um dos tipos mais incidentes entre as mulheres no Brasil (excluindo o de pele não melanoma) e a principal causa de morte por tumor na população feminina. Neste ano são estimados 73 mil novos casos, sendo o Sudeste a região com maior incidência, de acordo com a publicação Controle do câncer de mama no Brasil: dados e números 2025, lançada para marcar o Outubro Rosa, mês de conscientização e combate à doença.

Entre os próximos passos do grupo de pesquisa estão a ampliação das análises para outros tipos de câncer, como o de pulmão – onde a proteína HER2 também pode estar envolvida e medicamentos semelhantes já vêm sendo utilizados –, além

da validação clínica das hipóteses formuladas.

Os cientistas pretendem investigar, por exemplo, se o padrão de expressão das isoformas de HER2 influencia a resposta a tratamentos em pacientes que já receberam terapias anti-HER2, especialmente os anticorpos conjugados a drogas (ADCs).

O artigo Alternative splicing generates HER2 isoform diversity underlying antibody-drug conjugate resistance in breast cancer pode ser lido em: <https://genome.cshlp.org/content/35/9/1942>.

Agência Fapesp

<https://gizbr.uol.com.br/pesquisa-brasileira-desvenda-como-alguns-tipos-de-cancer-de-mama-driblam-tratamento/>

Veículo: Online -> Portal -> Portal UOL - Gizmodo