

Conexão 'astuta' entre cérebro e câncer de pulmão surpreende pesquisadores

David Brzostowicki

O Dr. Filippo Beleggia, médico e Ph.D., não acreditou nos próprios dados. Como pesquisador de pós-doutorado, passou anos no laboratório do Dr. Christian Reinhardt, médico e Ph.D. do Hospital Universitário de Colônia, na Alemanha, rastreando genes em camundongos geneticamente modificados para evoluírem com carcinoma pulmonar de células pequenas (CPCP), em busca das causas de uma das neoplasias mais mortais da medicina.

O rastreamento funcionou, sinalizando oncogenes esperados. Porém, também continuou com algo que parecia impossível: genes para sinapses, receptores de glutamato e vias de sinalização neural.

“Nós não esperávamos isso de forma alguma”, recordou o pesquisador, “e, de fato, resistimos à ideia por um tempo”.

Como a equipe estava rastreando genes relacionados a tumores pulmonares, não deveria haver razão para observarem genes necessários para a comunicação neural.

Enquanto isso, a milhares de quilômetros de distância, na Stanford Medicine, nos EUA, a Dra. Michelle Monje, neuro-oncologista pediátrica e Ph.D., deparava-se com a mesma questão peculiar, mas de um ângulo diferente. Embora ela tivesse passado uma década provando que os gliomas formam sinapses funcionais com neurônios, não lhe havia ocorrido que um tumor fora do cérebro pudesse estar fazendo a mesma coisa.

A Dra. Humsa Venkatesh, Ph.D., pesquisadora de pós-doutorado (à época) e professora assistente de neurociência (atualmente) da Harvard University, nos EUA, propôs algo peculiar.

“Foi ideia dela, [da Dra. Humsa]”, recordou a Dra. Michelle. “Ela veio ao meu consultório e questionou: ‘Michelle, o que você acha dos tumores neuroendócrinos? Você acha que neoplasias com essas características neurais podem estar fazendo a mesma coisa?’.”

Duas equipes, dois continentes, uma constatação importante. A equipe na Alemanha acompanhou genes em tumores pulmonares que continuavam sinalizando para o cérebro, enquanto a equipe nos EUA começou na direção oposta, estendendo princípios das neoplasias cerebrais para questionar se os tumores que se espalham para o cérebro poderiam manipular circuitos neurais da mesma forma que os gliomas.

Essas pesquisas paralelas (uma liderada pelos Drs. Filippo, Christian e colaboradores, e a outra liderada pelas Dras. Humsa, Michelle e colaboradores) foram publicadas simultaneamente no periódico Nature. Ambas contam a história de como as células do CPCP formam conexões funcionais por sinapses com neurônios.

Através de mecanismos de sinalização sináptica, as células do CPCP recebem sinais químicos que desencadeiam alterações elétricas e elevações de cálcio nas células cancerígenas, alimentando seu crescimento e a progressão do tumor. Na prática, as células do CPCP manipulam as vias de comunicação que os neurônios normalmente usam para aprendizado e memória.

As implicações dessa constatação não poderiam ser mais relevantes. O CPCP corresponde a 15% de todas as neoplasias pulmonares, mas ainda assim ceifa mais de 200.000 vidas por ano globalmente. A sobrevida mediana é de apenas 12 meses, e 60% dos pacientes já apresentam metástases cerebrais ao diagnóstico. Apesar da imunoquimioterapia agressiva, há perda da eficácia em alguns meses, geralmente.

Agora, porém, os mesmos medicamentos que os neurologistas prescrevem para epilepsia, esclerose lateral amiotrófica (ELA) e migrânea podem ser reaproveitados para interromper a comunicação neural do CPCP, potencialmente retardando o crescimento do tumor ao privar as células cancerígenas dos sinais elétricos que elas aprenderam a explorar.

Quando os rastreamentos genéticos não correspondem às expectativas

O Dr. Christian, autor correspondente de um dos estudos juntamente com o Dr. Filippo e chefe do Departamento de Hematologia e Transplante de Células-Tronco do Hospital Universitário de Essen, na Alemanha, não queria originalmente estudar a neurociência do câncer.

Em 2012, sua equipe do Hospital Universitário de Colônia projetou um experimento de rastreamento genético usando transpósons para identificar quais genes impulsionam o crescimento do CPCP. Transpósons são segmentos de ADN que podem se mover e se inserir ao longo do genoma; daí se origina o seu sinônimo

mais informal: "genes saltadores". Ao rastrear centenas de tumores, os genes repetidamente interrompidos por essas inserções se revelam como envolvidos na oncogênese.

O rastreamento sinalizou os suspeitos habituais, como os genes PTEN, NFIB, CREBBP e TP73, que estão frequentemente mutados em casos de CPCP, bem como em outros tipos de neoplasias.

Porém, também permaneceu sinalizando genes que não faziam sentido para o câncer de pulmão: NRXN1, NLGN1, DCC e RELN. Todos esses genes são responsáveis pela construção de sinapses no cérebro.

“Quando olhamos os dados pela primeira vez, eu estava convencido de que era um artefato”, afirmou o pesquisador. “Observar tantos genes neurais foi surpreendente para nós.”

Seu ceticismo era justificado. Rastreamentos biológicos podem produzir falsos positivos por contaminação ou acaso estatístico. No entanto, quando sua equipe executou o mesmo rastreamento em linfoma, uma neoplasia hematológica, encontrou apenas oncogenes típicos. Genes relacionados à formação sináptica estavam ausentes; isso significava que não havia nada de errado com seus métodos: genes para a construção de conexões neurais estavam realmente aparecendo em tumores pulmonares.

“Essa foi a primeira coisa que nos fez pensar que talvez fosse realmente verdade,” recordou ele.

A realidade tornou-se inegável quando o Dr. Filippo, agora liderando seu próprio grupo, examinou dados em humanos. Mais de 400 amostras de CPCP apresentaram mutações em genes sinápticos.

Contudo, identificar genes sinápticos em um rastreamento e comprovar a existências dessas conexões sinápticas são coisas distintas. Provar essas conexões exigia experimentos para os quais a maioria dos laboratórios dedicados ao estudo do câncer não tinha infraestrutura.

Por meses, as equipes dos Drs. Christian e Filippo lutaram contra pesadelos técnicos, esforçando-se para corar fibras nervosas em tumores que já expressavam muitos marcadores neuronais. Eles precisavam de um teste funcional definitivo.

Eles se uniram aos Drs. Matteo Bergami e Elisa Motori, neurocientistas da Universidade de Colônia, e ao Dr. Max Anstötz, neurocientista da Universidade

Heinrich Heine em Düsseldorf, duas instituições alemãs. O Dr. Matteo expôs as células cancerígenas ao vírus da raiva como um teste definitivo para conexão sináptica. As sinapses funcionam como vias de mão única: a informação flui do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico. O vírus da raiva explora essa arquitetura, viajando em sentido reverso pelas sinapses de células infectadas em direção aos neurônios conectados, atuando como um rastreador neurobiológico.

Surpreendentemente, o vírus da raiva saltou das células cancerígenas para as células nervosas. Isso significava que a célula cancerígena tinha se disfarçado com sucesso como uma parte funcional da própria rede cerebral: um neurônio. Ela tinha, então, formado sinapses com neurônios reais; caso contrário, não haveria como o vírus da raiva ter saltado de uma célula cancerígena para um neurônio.

“O experimento do vírus da raiva foi realmente a primeira prova de que as sinapses existem”, disse o Dr. Filippo. “Acreditávamos que estavam lá, mas não tínhamos prova; contudo, a partir daí, soubemos que as sinapses estavam lá, e então, tratamos de caracterizá-las.”

A microscopia eletrônica tornou visível o impossível. Em amostras de tecido cerebral de camundongos, a imagem capturou neurônios formando sinapses clássicas diretamente nas células cancerígenas – completas com todas as características anatômicas.

Os pesquisadores puderam ver um botão pré-sináptico (o terminal de sinalização do neurônio) repleto de vesículas cheias de neurotransmissores pressionado contra a membrana da célula cancerígena. Entre eles, havia uma fenda sináptica de apenas 20 nm, a largura exata das sinapses de um neurônio ao outro. As estruturas eram muito semelhantes às sinapses que conectam as células cerebrais entre si.

Surpreendentemente, eles também observaram uma clara transmissão de sinais eletroquímicos mediados por glutamato entre os neurônios e as células cancerígenas – agora, com a ajuda do Dr. Max.

Do outro lado do mundo, a equipe da Dra. Michelle observou as mesmas estruturas em metástases cerebrais. Usando microscopia eletrônica em células do CPCP implantadas em cérebros de camundongos, eles capturaram sinapses completas conectando neurônios diretamente às células cancerígenas, com densidades pós-sinápticas dentro das células tumorais e vesículas agrupadas nos neurônios, prontas para liberar os neurotransmissores glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA) em receptores malignos.

“Olha, fiquei muito surpresa ao compreender que essa hipótese estava certa!”, recordou ela. “Eu estava com a cabeça entre as mãos no meu consultório, pensando: ‘como vamos lutar contra isso pelos pacientes agora, se há realmente uma incorporação ao circuito neural?’.”

Para uma neuro-oncologista que passou anos estudando como os tumores cerebrais exploram a atividade neural, a implicação foi devastadora. Esta neoplasia pulmonar havia aprendido o truque do próprio cérebro. Entretanto, ao contrário dos gliomas que surgem do tecido neural, o CPCP começa nos pulmões e traz sua conexão neural consigo.

Já nascem conectadas

A percepção do Dr. Christian explicou o paradoxo: “Acredito que o que acontece no CPCP é que a linhagem celular de origem, as células neuroendócrinas pulmonares, são inervadas. Elas herdaram essa característica porque podem obter uma vantagem de crescimento pela inervação”.

Ao herdarem a capacidade de serem inervadas, as células do CPCP já nascem conectadas. A equipe da Dra. Michelle testou essa hipótese em modelos murinos cortando o nervo vago. Dois meses após a denervação, o início da proliferação tumoral foi atrasado ou totalmente prevenido, e a evolução dos tumores existentes também foi impedida.

Mas o momento da intervenção foi crucial. A denervação precoce funcionou, enquanto a intervenção tardia ajudou pouco. O câncer ainda evoluiu, mas não dependia mais dos nervos locais porque encontrou novas vias de sinalização no próprio cérebro.

“Imagino que a diferenciação neuroendócrina é uma das características clássicas que as pessoas conheciam, mas nunca se percebeu que esta é uma característica central do CPCP que impulsiona sua proliferação. É realmente parte do fenótipo do câncer”, explicou o Dr. Filippo. “Eu acho que muitos dos problemas que temos com o CPCP, como o fato de ele não ser realmente visível ao sistema imunitário, sua forte proliferação, sua resistência ao tratamento... estão todos ligados a esse fenótipo neuronal.”

Quando o pensamento se torna combustível

A equipe da Dra. Michelle procurou responder se o câncer estava apenas utilizando as substâncias químicas liberadas por neurônios ativos ou se estava manipulando ativamente o próprio sinal elétrico.

Para entender isso, os pesquisadores instalaram "interruptores de ativação" sensíveis à luz em células específicas, uma técnica denominada optogenética. Ao direcionar uma luz azul nas áreas com esses interruptores, eles podiam controlar remotamente apenas as células que desejavam.

Primeiro, eles comprovaram a conexão instalando esses interruptores nos neurônios. Quando direcionaram a luz aos neurônios para ativá-los, a proliferação do câncer aumentou de 40% para 60%.

Mas a constatação bombástica veio em seguida. Para verificar se o câncer estava respondendo ao próprio sinal, e não apenas aos subprodutos químicos do neurônio, eles contornaram os neurônios e colocaram os interruptores diretamente nas células cancerígenas.

Quando a luz foi direcionada, as células cancerígenas ficaram ativas, suas membranas "despolarizaram" e os tumores aproximadamente dobraram de tamanho. Isso significava que essas células tinham aprendido a interpretar o sinal elétrico mais básico do cérebro como uma instrução direta para se multiplicar, semelhante a uma estratégia oculta e insidiosa que coopta e subverte as funções vitais do cérebro.

No entanto, essa atividade elétrica é uma "coisa muito dispendiosa metabolicamente" para o câncer fazer, disse a Dra. Michelle. Toda vez que uma célula dispara, ela precisa queimar sua principal moeda de energia – a adenosina trifosfato (ATP) – para relaxar, atenuando sua atividade durante a "repolarização". O câncer não estaria desperdiçando toda essa energia a menos que estivesse obtendo uma enorme vantagem de sobrevivência com isso.

"Como médica, há um momento de humildade ao olhar para a célula cancerígena fazendo algo tão astuto quanto isso", acrescentou ela.

Reposicionamento de medicamentos neurológicos para neoplasias periféricas

Para a Dra. Michelle, essa nova compreensão vai além de um avanço acadêmico. É, na verdade, uma missão pessoal. "Como neuro-oncologista em atividade, quero que meus pacientes melhorem", afirmou ela. "Eu quero que os desfechos

melhorem”. A pesquisadora sente que essa descoberta é a “enorme peça que faltava no quebra-cabeça que, se abordada agora, melhorará os desfechos”.

Essa abordagem já está sendo planejada. O caminho mais promissor é reaproveitar fármacos antigos. Ambas as equipes testaram medicamentos neurológicos aprovados pela FDA. O riluzol, aprovado para ELA, inibe a liberação de glutamato. Combinado com a quimioterapia padrão em modelos murinos, o fármaco prolongou a sobrevida mediana de aproximadamente 60 para 81 dias.

O levetiracetam, um anticonvulsivante comum, também reduziu a carga tumoral. Os medicamentos funcionaram, foram bem tolerados e eram baratos.

“Estou muito animado [com o reposicionamento de medicamentos neurológicos para tratar o CPCP]”, disse o Dr. Filippo. “Acredito que essa nova opção de usar medicamentos estabelecidos da neurologia e psiquiatria para o CPCP, uma neoplasia para a qual não temos uma estratégia terapêutica realmente boa, é incrível.”

O Dr. Christian, cuja equipe está planejando um ensaio clínico na Alemanha, concorda que o potencial arsenal terapêutico é vasto. “Muitos compostos neuroativos foram criados para todos os tipos de doenças; então, eles poderiam ser possivelmente reposicionados.” Ele permanece cauteloso, enfatizando que “ainda não temos dados clínicos randomizados”.

A Dra. Michelle argumentou que os ensaios clínicos devem testar medicamentos neurológicos reposicionados e seguros (como o levetiracetam), adicionando-os ao tratamento padrão e testando-os como “medicamentos auxiliares que otimizarão essas estratégias”.

Ela enfatizou que esse novo entendimento também é essencial para a segurança do paciente, alertando que alguns medicamentos sintomáticos comuns poderiam ser “inadvertidamente prejudiciais” ao melhorar acidentalmente as próprias vias sinápticas que o câncer usa para crescer. “Benzodiazepínicos, quando administrados a camundongos portadores do tipo de glioma pediátrico de alto grau que tem sinapses GABAérgicas, na verdade aceleraram o crescimento e diminuíram a sobrevida porque aumentaram a biologia sináptica nas células cancerígenas. É realmente importante que entendamos a neurofisiologia das neoplasias [para saber quais medicamentos reaproveitar]”, alertou a Dra. Michelle.

Pela primeira vez, no entanto, a conversa entre o câncer e o cérebro é algo que, com as ferramentas certas, a medicina moderna pode finalmente aprender a interromper.

A Dra. Michelle Monje informou ter participação acionária na MapLight Therapeutics e Stellaromics, além de ações na CARGO Therapeutics. Ela já fez parte do conselho consultivo científico da Cygnal Therapeutics. O Dr. Christian Reinhardt recebeu honorários por consultoria e palestras da AbbVie, AstraZeneca, Vertex e Merck. Ele também recebeu financiamento de pesquisa da AstraZeneca e Gilead Pharmaceuticals, e é cofundador da CDL Therapeutics.

Este artigo foi traduzido do Medscape

<https://portugues.medscape.com/viewarticle/conex%C3%A3o-astuta-entre-c%C3%A9rebro-e-cncer-2026a10000ei?form=fpf>

Veículo: Online -> Site -> Site Medscape