



“Activação Linfocitária e Reconhecimento Molecular de Células Malignas: Implicações para a Imunoterapia do Cancro”

- Autores: Bruno Silva-Santos
- Instituição: Instituto de Medicina Molecular (Unidade de Imunologia Molecular)

No meu laboratório trabalhamos com o sistema imunitário e a sua acção protectora contra infecções e contra o cancro. O projecto premiado com o Prémio Pfizer de Investigação Clínica diz respeito ao nosso trabalho na área do cancro, cujo objectivo é contribuir para o design de imunoterapias mais eficazes, aplicáveis sobretudo em situações de resistência aos tratamentos mais convencionais (químio- ou radioterapia).

Nós trabalhamos com uma população de células do nosso sangue periférico, chamados “linfócitos T gama-delta”, que têm a capacidade de destruir células tumorais, particularmente linfomas e leucemias. Mas para tal acontecer é necessário que se verifiquem duas condições: os linfócitos têm de ser “activados”, isto é, acordar do estado de repouso em que normalmente se encontram no organismo; e têm de reconhecer o tumor como algo a destruir, pois em geral os linfócitos não destroem células do nosso corpo. O nosso trabalho incidiu precisamente nestes dois processos críticos para a imunoterapia do cancro mediada pelos linfócitos T gama-delta.

Numa 1ª fase, caracterizámos em detalhe o efeito activador de um composto de origem microbiana (chamado HMB-PP) que estimula especificamente esta população de linfócitos com a qual trabalhamos. Mostrámos a grande potência deste composto para a activação das propriedades anti-tumorais dos linfócitos T gama-delta. Este composto encontra-se já em ensaios clínicos.

Porém, observámos que mesmo muito activados, os linfócitos T gama-delta só conseguiam matar (em ensaios *in vitro*) alguns dos linfomas e leucemias que estudámos, o que é consistente com dados obtidos em ensaios clínicos com pacientes. Tentámos então perceber porque é que alguns tumores são eficazmente destruídos pelos linfócitos T gama-delta, ao passo que outros lhes são extraordinariamente resistentes. Descobrimos existir uma proteína que determina esta susceptibilidade à acção dos linfócitos T gama-delta. Assim, tumores que expressam esta proteína na superfície das suas células são destruídos, enquanto que os tumores desprovidos dessa proteína são resistentes. Ao manipularmos laboratorialmente a expressão dessa proteína em tumores, conseguimos alterar significativamente a susceptibilidade dos mesmos à acção dos linfócitos T gama-delta (*in vitro*).

A identificação desta proteína abre novos horizontes para a imunoterapia do cancro. Poderá permitir uma avaliação concreta dos pacientes que serão indicados (ou não) para uma terapia com linfócitos T gama-delta, o que deverá ser testado desde já em ensaios clínicos. Por outro lado, o grande desafio que enfrentamos, e no qual

Prémio Pfizer de Investigação Clínica 2009

continuamos a trabalhar, é o de tentar manipular a expressão desta proteína em tumores (resistentes) de pacientes, tentando aumentar a expressão da proteína de modo a que o tumor se torne susceptível (“visível”) aos linfócitos T gama-delta. Tal representaria um avanço muito importante para a imunoterapia do cancro.