

Workshop

Implication of Biomolecule's Damage in Cancer Therapy and Progression

Current practical applications of knowledge in biomolecules damage: In the treatment of cancer and in the development of clinical research in oncology.

Fernando Chicoski, MD

Clinical Oncologist

NEO Saúde – Oncologia (Núcleo de Estudos Oncológicos)

Hospital Nossa Senhora das Graças

Hospital Santa Cruz

- Curitiba – PR

Historically, the development of medicine is based on clinical observation of patients, population statistical surveys and experimental studies based on the assumptions generated by the first two. And at the same time, the technological development of physics, chemistry and biology allows us to unravel the real mechanism of diseases and, in this way, we find the appropriate treatments, often correcting ancestral concepts.

Oncology is a modern medical science that only came to develop in the 20th century. Being that a more concrete knowledge about cancer and its treatment, mainly the systemic treatment (chemotherapy), evolved only from the decade of 1940. And subsequently, advances in the knowledge of cellular and molecular biology, the understanding of DNA, of repair proteins, cellular membrane receptors and intracellular protein machinery brought us today to the best understanding of how the old cytotoxic drugs and radiotherapy act, and opened new treatments with target-molecular therapies, immunotherapy, gene therapy, etc.

The recognition of the damage processes in biomolecules allows us to identify risk factors for cancer development and thus develop preventive measures. As well as allows us to develop and indicate more specific treatments.

The existence of biomolecular damage can bring deleterious effects such as:

1. A colon adenocarcinoma in which its cells present mutation of the K-RAS gene, makes it resistant to treatment with epithelial growth factor membrane receptor inhibitors (EGFR);
2. People with germ mutation of the gene TP-53 (condition known as Li-Fraumeni syndrome), present deficiency in DNA damage repair proteins and thus develop more frequently neoplasms of breast, brain, adrenal and sarcomas, as well radio induced neoplasms. This condition, for example, would entail the contraindication of radiotherapy;
3. People with germ mutations in the BRCA-1 and BRCA-2 genes present high risk of breast, ovary, uterine, pancreas, and prostate cancer.

But also, biomolecular damage can be useful and serve as a treatment target, for example:

1. The tumors that present mutation of the genes BRCA-1 or BRCA-2 are much more sensitive to chemotherapy with cisplatin and carboplatin, which are agents that cause the breakdown of the double helix of DNA, precisely because their cells do not present the mechanism of DNA repair. In addition, these same tumors are susceptible to treatment with PARP inhibitors, which is another pathway of DNA repair;
2. Neoplasms that present a deficiency of DNA mismatch repair proteins (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2), a state related to high microsatellites instability, are sensitive to treatment with immunotherapy (PD-1 blockers: Pembrolizumab and Nivolumab).

In addition to the change in clinical management of patients. The biomolecular knowledge of cancer is revolutionizing the way we develop clinical research. Currently we have managed to generate large volumes of preclinical data in both the study of cellular proliferation pathways and in the development of target-specific drugs. With computerized analysis of "*mega data*" it is possible to develop multiple simultaneous clinical trials generating enormous amounts of clinical evidence and rapid incorporation of new treatments.

Examples of these new types of clinical studies are the "umbrella studies", where an inhibitor of a type of molecule is tested in several different types of tumors, provided that they present the same biomolecular alteration; And the "basket studies", where you test several different inhibitors for all biomolecular changes found in a type of tumor.

Aplicações Práticas Atuais do Conhecimento em Danos de Biomoléculas: no Tratamento do Câncer e no Desenvolvimento da Pesquisa Clínica em Oncologia.

Dr. Fernando Chicoski

Médico Oncologista Clínico

NEO Saúde – Oncologia (Núcleo de Estudos Oncológicos)

Hospital Nossa Senhora das Graças

Hospital Santa Cruz

- Curitiba – PR

Historicamente, o desenvolvimento da medicina se baseia na observação clínica dos pacientes, levantamentos estatísticos populacionais e estudos experimentais baseados nas hipóteses geradas pelos dois primeiros. E paralelamente, o desenvolvimento tecnológico da física, química e biologia nos permite desvendar o real mecanismo das doenças e, desta forma, encontrarmos os tratamentos adequados, muitas vezes corrigindo conceitos ancestrais.

A oncologia é uma ciência médica moderna que só veio a se desenvolver no século 20. Sendo que um conhecimento mais concreto sobre o câncer e seu tratamento, principalmente o tratamento sistêmico (quimioterapia), evoluiu somente à partir da década de 1940. E posteriormente, os avanços no conhecimento de biologia celular e biologia molecular, o entendimento do DNA, de proteínas de reparo, receptores de membrana celular e maquinário proteico intracelular nos trouxe hoje ao melhor entendimento de como agem as antigas drogas citotóxicas e radioterapia e nos abriu novos tratamentos com terapias alvo-moleculares, imunoterapia, terapia gênica, etc.

O reconhecimento dos processos de danos em biomoléculas nos permite identificar fatores de risco para desenvolvimento do Câncer e, portanto, desenvolver medidas preventivas. Bem como nos permite desenvolver e indicar tratamentos mais específicos.

A existência de um dano biomolecular pode trazer efeitos deletérios como por exemplo:

- a) um adenocarcinoma de cólon em que suas células apresentam mutação do gene k-ras, o torna resistente ao tratamento com inibidores do receptor de membrana do fator de crescimento epitelial (EGFR);
- b) pessoas com mutação germinativa do gene TP-53 (condição conhecida como síndrome de Li-Fraumeni), apresentam deficiência em proteínas de reparo de danos no DNA e desta forma desenvolvem com maior frequência neoplasias de mama, cérebro, suprarrenal e sarcomas, bem como neoplasias radio induzidas. Esta condição, por exemplo, implicaria na contra indicação de radioterapia;
- c) pessoas com mutações germinativas nos genes BRCA-1 e BRCA-2 apresentam risco elevado de câncer de mama, ovário, endométrio, pâncreas e próstata.

Mas também, um dano biomolecular pode ser útil e servir como alvo de tratamento, por exemplo:

- a) os tumores que apresentam mutação dos genes BRCA-1 ou BRCA-2 são muito mais sensíveis à quimioterapia com cisplatina e carboplatina, que são agentes que provocam a quebra da dupla hélice do DNA, justamente porque suas células não apresentam o mecanismo de reparo do DNA. Além disso, esses mesmos tumores são sensíveis ao tratamento com inibidores de PARP, que é uma outra via de reparo de DNA;
- b) neoplasias que apresentam deficiência das proteínas de “mismatch repair” do DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), estado relacionado com alta instabilidade de microssatélites, são sensíveis ao tratamento com imunoterapia (bloqueadores PD-1: Pembrolizumab e Nivolumab).

Além da mudança no manejo clínico dos pacientes. O conhecimento biomolecular do câncer está revolucionando a forma como desenvolvemos as pesquisas clínicas. Atualmente conseguimos gerar grande volume de dados pré-clínicos tanto no estudo de vias de proliferação celular como no desenvolvimento de drogas alvo-específico. Com análise computadorizada de “*mega data*” é possível o desenvolvimento de múltiplos ensaios clínicos simultâneos gerando enorme quantidade de evidências clínicas e rápidas incorporações de novos tratamentos.

Exemplos destes novos tipos de estudos clínicos são os estudos “guarda-chuva” [umbrella studies] onde se testa um medicamento inibidor de um tipo de molécula em vários tipos diferentes de tumores, desde que estes apresentem a mesma alteração biomolecular; e os estudos “em cesta” [basket studies], onde se testa vários inibidores diferentes para todas as alterações biomoleculares encontradas em um tipo de tumor.

Dados do palestrante:

FERNANDO CHICOSKI

CRM-PR: 19102

Clínica Médica – RQE: 13896

Cancerologia – RQE: 14016

Graduação em Medicina pela UFPR em 2002;

Residência médica em Clínica Médica: HC - UFPR: 2004;

Residência médica em Cancerologia Clínica: HC – UFPR: 2006;

Médico oncologista clínico e Diretor técnico da clínica NEO – Núcleo de Estudos Oncológicos S/S LTDA, Curitiba – PR

Médico oncologista clínico do corpo clínico:

Hospital Nossa Senhora das Graças e

Hospital Santa Cruz – Curitiba - PR