

SAÚDE

Sintomas, prevenção e tratamentos para uma vida melhor

THZ-P1-2: molécula sintética pode ser novo tratamento para leucemias agudas

Da Agência Fapesp

01/05/2023 10h51



Imagem: Matt Turner/iStock

Pesquisadores do Instituto de Ciências Biomédicas e da Faculdade de Medicina da USP identificaram um possível novo tratamento para as leucemias agudas, tipos de câncer cuja mortalidade em adultos pode chegar a mais de 50%.

Com a molécula sintética denominada THZ-P1-2, recém-lançada pela indústria farmacêutica, foi possível eliminar mais de 80% dos tumores em ensaios *ex vivo*, ou seja, feitos com células retiradas de pacientes.

Relacionadas



Quais são os sintomas de leucemia, que afeta Silvio Berlusconi?



Mãe descobre leucemia após filha de 7 anos reclamar de dor nas pernas



Jogador do Leipzig doa medula óssea; como funciona o procedimento?

As leucemias agudas são divididas em duas categorias: as leucemias mieloides agudas (LMA) e as leucemias linfoblásticas agudas (LLA).

A maior parte dos casos da LLA ocorre em crianças e não costuma levar a óbito, pois há muitas terapias já consolidadas para esses casos. Já a LMA é mais comum em adultos e a falta de opções terapêuticas para a faixa etária ajuda a explicar a alta taxa de mortalidade.

"Ambas são muito agressivas. Pacientes que não recebem nenhum tratamento podem evoluir a óbito em poucos meses", disse João Agostinho Machado-Neto, professor do Departamento de Farmacologia, à Assessoria de Comunicação do ICB-USP.

Publicado no *Blood Cancer Journal*, revista de referência da área, o artigo descreve testes feitos em células de 40 pacientes do Hospital das Clínicas (HC) da FM-USP e de 25 pacientes do Centro Médico da Universidade de Groningen, na Holanda, parceiro na pesquisa.

O trabalho está vinculado a dois projetos financiados pela Fapesp e foi coordenado por Machado-Neto no Laboratório de Biologia do Câncer e Antineoplásicos do ICB, em parceria com Eduardo Magalhães Rego, líder da divisão de oncologia e hematologia clínica do HC-FM-USP.

Trata-se do primeiro estudo a descrever em detalhes o mecanismo de ação dessa molécula inibidora das proteínas PIP4K2s no tratamento do câncer. Os resultados são baseados em duas hipóteses desenvolvidas anteriormente no laboratório do ICB.

"Os quadros de pacientes com LMA que apresentam níveis mais altos das PIP4K2s evoluem mais rapidamente e têm mais chances de levar a óbito; já pacientes com polimorfismos [variantes genéticas e hereditárias] no gene *PIP4K2A* têm maiores chances de desenvolver a LLA", contou à Assessoria de Imprensa do ICB-USP Keli Lima, doutoranda em ciências médicas pela FM-USP, primeira autora do estudo e bolsista da Fapesp.

Estudos clínicos

Segundo Machado-Neto, as terapias atuais se restringem aos transplantes de medula óssea e à quimioterapia. No entanto, muitos pacientes, principalmente aqueles com mais de 60 anos, não são elegíveis aos transplantes.

Acabam se submetendo à quimioterapia, mas sempre em baixas doses, devido à toxicidade do tratamento. Essas pessoas podem então receber o venetoclax - medicamento cuja eficácia é significativa apenas para uma parcela dos afetados.

"Além de sozinha já obter uma alta eficácia, a molécula THZ-P1-2 ainda se mostrou capaz de melhorar a resposta das células leucêmicas ao venetoclax e a outros fármacos que atualmente não são eficazes o bastante para serem utilizados no tratamento, podendo atuar em conjunto com eles, em um coquetel", explicou o professor.

O composto também obteve bons resultados em estudo com modelos animais conduzido por um grupo da Faculdade de Medicina da Universidade Cornell em associação com a Petra Pharma, ambas dos Estados Unidos.

Nesse trabalho, os pesquisadores identificaram que a molécula levou a uma rápida regressão dos tumores e não apresentou toxicidade. Isso a credencia para ensaios clínicos.

"Caso esses estudos com humanos se iniciassem hoje, já poderíamos saber em dois a quatro anos se o medicamento é seguro e eficaz", afirmou o professor do ICB.

A THZ-P1-2 está sob patente de uma farmacêutica, portanto, cabe a essa empresa conduzir os estudos. Os pesquisadores do ICB pretendem agora analisar outros inibidores das proteínas PIP4K2s.

"Depois que a THZ-P1-2 foi lançada, outras empresas desenvolveram moléculas similares. Nosso trabalho agora é testá-las para verificar qual obtém os melhores resultados", destacou Machado-Neto. "O mais difícil, que foi identificar o mecanismo de ação dos inibidores em nível celular e molecular, nós já fizemos", avaliou Lima.

O artigo *The PIP4K2 inhibitor THZ-P1-2 exhibits antileukemia activity by disruption of mitochondrial homeostasis and autophagy* está acessível em: www.nature.com/articles/s41408-022-00747-w.