

# CONTRA O CÂNCER CAUSADO PELO HPV

Candidata a vacina eliminou tumores de camundongos e manteve os animais livres da doença

Ricardo Zorzetto

Uma vacina que, em vez de impedir a infecção por vírus, seja capaz de tratar certas formas de câncer provocadas por eles pode estar a caminho. Um estudo publicado em março na revista *Science Translational Medicine* apresenta resultados animadores dos testes em animais de um candidato a imunizante para combater tumores causados pela infecção crônica por HPV, o vírus do papiloma humano, transmitido por contato sexual e responsável por formas de câncer muito comuns, como o de colo do útero.

Elaborada em uma parceria entre pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) e da Universidade da Pensilvânia, nos Estados Unidos, a potencial vacina usa a mesma tecnologia à base de RNA mensageiro (mRNA) empregada pela Pfizer/BioNTech na produção do imunizante contra a Covid-19 e integra a categoria dos chamados imunizantes terapêuticos. Eles são produzidos com o objetivo de estimular o sistema de defesa a eliminar as célu-

las já doentes, e não de evitar a infecção pelo HPV, como as vacinas preventivas disponíveis hoje em vários países.

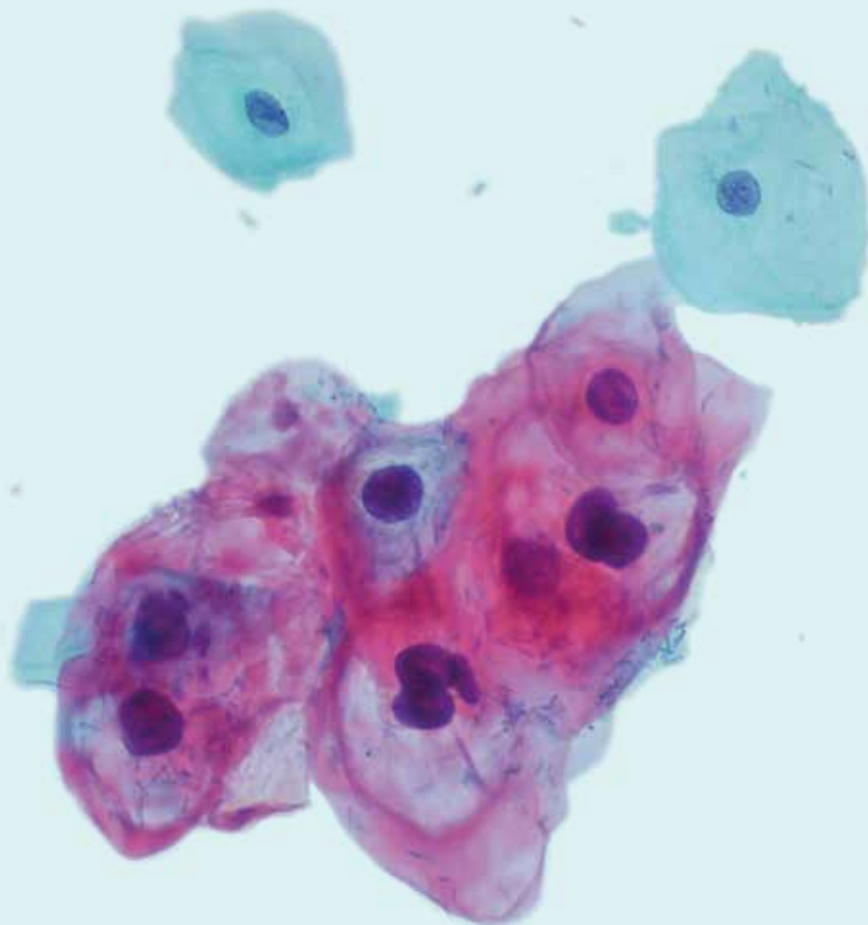
Nos experimentos com camundongos, a nova candidata a vacina terapêutica, com uma única dose, livrou os animais de tumores localizados em diferentes regiões do corpo e até em estágios avançados de desenvolvimento. Os resultados são animadores, mas ainda deve levar algum tempo até que a formulação se torne disponível para uso em humanos.

Durante o doutorado orientado pelo microbiologista Luís Carlos de Souza Ferreira, da USP, a biotecnóloga Jamile Ramos da Silva realizou um estágio de pesquisa no grupo liderado pelo bioquímico húngaro Norbert Pardi, na Pensilvânia, e participou do desenvolvimento de três formulações que usam a molécula de mRNA para ensinar o sistema de defesa a reconhecer e atacar as células infectadas pelo HPV.

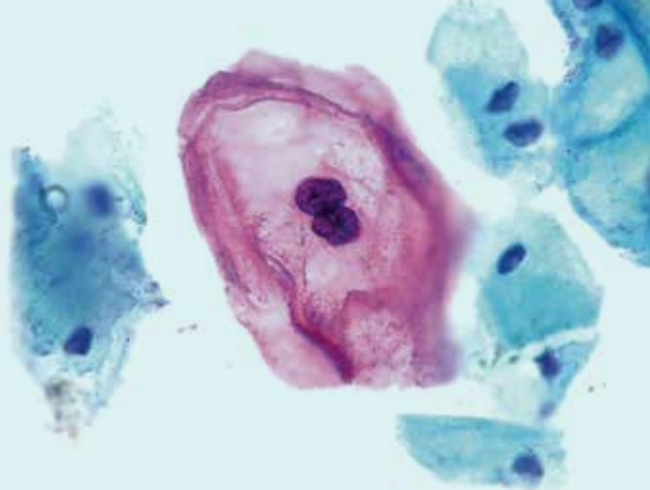
Uma das formulações aplicada aos roedores usava a molécula de RNA como é naturalmente encontrada nos seres vivos – formada por sequência das bases

nitrogenadas adenina (A), citosina (C), guanina (G) e uracila (U) – e incapaz de se multiplicar espontaneamente no interior das células. Chamada de RNA não modificado e não replicante, essa versão da molécula costuma causar uma inflamação mais intensa, desejável para combater células tumorais, mas potencialmente fatal se for excessiva, porque atinge também o restante do organismo. A segunda versão do candidato a imunizante empregou uma molécula de RNA modificado e não replicante, a mesma estratégia adotada em algumas vacinas contra a Covid-19. Nela, a uracila é substituída por uma molécula sintética, o que ajuda a reduzir a inflamação. A terceira formulação era à base de RNA contendo um trecho especial que o torna autorreplicante, capaz de produzir cópias de si próprio no interior das células. Esse mecanismo permite aumentar a síntese de proteínas que ativam as células de defesa contra o tumor usando concentrações mais baixas do material genético.

Em todas as formulações, a molécula de RNA continha a receita para a fabri-



Células do colo do útero  
sadias (azuis) e com  
alterações desencadeadas  
pela infecção por HPV (rosa)



cação de duas proteínas: a E7 do HPV, que permanece exposta na superfície das células tumorais infectadas pelo vírus; e a glicoproteína D, que compõe a camada externa do vírus do herpes. “A primeira sinaliza para o sistema de defesa as células a serem destruídas, enquanto a segunda intensifica a resposta imunológica”, explica Ferreira, um dos coordenadores da pesquisa.

Protegidas por uma camada de lipídios, que impedem a destruição antes da entrada nas células, as moléculas de RNA contendo as informações das duas proteínas foram testadas em quatro dosagens – cada uma delas administrada em uma única aplicação intramuscular – contra tumores de diferentes tamanhos e localização.

Em um dos experimentos realizados no Laboratório de Desenvolvimento de Vacinas do Instituto de Biociências da USP, Ramos da Silva implantou células tumorais sob a pele de camundongos e os separou em três grupos: um recebeu uma injeção da formulação contendo RNA não modificado e não replicante, outro a de RNA modificado não replicante e um terceiro a de RNA autorreplicante.

As três versões evitaram o desenvolvimento do câncer, mas as duas últimas foram mais eficientes. Todos os animais tratados com o imunizante à base de RNA modificado ou de RNA autorreplicante ficaram totalmente livres do tumor e assim permaneceram pelos 70 dias em que foram acompanhados (um camundongo vive cerca de mil dias). Entre os que receberam o RNA não modificado, a taxa de sobrevivência foi de 80%. No grupo de controle, que recebeu um composto inócuo (placebo), todos desenvolveram câncer e tiveram de ser sacrificados em um mês. Análises mostraram que essas formulações à base de RNA ativam os linfócitos T do tipo CD8, que identificam as células tumorais con-

tendo o HPV e as destroem causando perfurações em sua membrana.

Em um teste que simula a recidiva da doença, algo frequente em muitas formas de câncer, Ramos da Silva voltou a implantar células tumorais nos roedores 90 dias após a dose do imunizante. Novamente, as formulações baseadas em RNA modificado e RNA autorreplicante também evitaram que os animais adoecessem, enquanto a imunização com a molécula de RNA não modificado e não replicante protegeu apenas metade deles. Já quando os tumores foram implantados em regiões distintas do corpo, na vagina ou na língua, simulando onde ocorrem alguns cânceres causados por HPV, a formulação de RNA não modificado e a de RNA autorreplicante se saíram melhor e levaram à regressão em 100% dos casos. Os dados estão no artigo da *Science Translational Medicine* e foram apresentados por Ramos da Silva em 2 de março no encontro anual da Associação Norte-americana para o Avanço da Ciência (AAAS), realizado na cidade de Washington.

**M**esmo contra a doença em estágio avançado, os candidatos a imunizante à base de RNA se saíram bem com apenas uma aplicação. Permitiram que 60% dos animais se livrassem completamente do câncer – e assim permanecessem por um longo período.

Todas as formulações à base de RNA geraram resultados muito superiores aos obtidos com outras duas tecnologias de vacina avaliadas nos experimentos: uma em que se usava uma molécula de DNA contendo a receita da E7 e da glicoproteína D, e outra em que uma molécula híbrida purificada das duas proteínas era inoculada diretamente nos animais. “As formulações à base de RNA, mesmo

em doses muito baixas, se mostraram incomparavelmente melhores”, afirma Ferreira.

Apesar dos resultados animadores, ainda deve levar anos até que uma vacina terapêutica esteja disponível para a população. Antes disso, são necessários mais experimentos com animais para avaliar a eficácia e a segurança das formulações e conseguir produzi-las seguindo as boas práticas de fabricação, exigidas pelas agências sanitárias.

O esforço se justifica. “Alcançar uma vacina terapêutica eficaz contra os tumores provocados pelo HPV será revolucionário para o tratamento de cânceres nos órgãos genitais, em especial o de colo de útero em estágio avançado, que evoluiu pouco nos últimos 20 anos”, afirma o oncologista Glaucio Baiocchi, diretor do Departamento de Ginecologia Oncológica do A.C.Camargo Cancer Center, em São Paulo. Associado em mais de 95% dos casos à infecção por HPV, esse tipo de tumor costuma ser combatido por meio de cirurgia e radioterapia.

As duas vacinas hoje disponíveis – a Gardasil, produzida pela empresa farmacêutica Merck, e a Cervarix, da GlaxoSmithKline – são eficientes, mas agem de forma profilática. Elas estimulam a produção de anticorpos que aderem ao vírus e evitam que penetrem nas células, prevenindo, assim, o desenvolvimento de cânceres genitais (colo do útero, vagina, pênis e ânus) ou de cabeça e pescoço (boca e garganta). “Esses imunizantes previnem quase 100% desses tumores, mas apenas para quem nunca teve contato com o HPV”, conta Baiocchi. Por essa razão, eles têm de ser administrados em crianças e adolescentes, antes do início da vida sexual. ■

Os projetos e os artigos científicos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.