

**Concurso Público para provimento efetivo de vagas no cargo
de Professor da Carreira do Magistério Superior
MC-047 - Farmacologia: Pesquisa Translacional em
Doenças Crônicas Não-Transmissíveis**

Prova Didática

**“Abordagens terapêuticas das doenças oncológicas: estratégias
farmacológicas atuais e potenciais de inovação com ênfase em
terapias-alvo”**

Humberto Muzi Filho

20/02/2025



Ementa da disciplina



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Esquema de Aula

"Abordagens terapêuticas das doenças oncológicas:
estratégias farmacológicas atuais e potenciais de
inovação com ênfase em terapias-alvo "



Objetivos:

- Apresentar as principais estratégias farmacológicas no tratamento do câncer
- Diferenciar terapias convencionais e terapias-alvo
- Discutir novas abordagens terapêuticas e potenciais inovações

1. Introdução: O Desafio do Tratamento Oncológico

- Definição de câncer e relevância epidemiológica
- Impacto clínico e necessidade de inovação
- Evolução das abordagens terapêuticas

2. Terapias Convencionais: O Paradigma Tradicional

Cirurgia

Radioterapia

Quimioterapia



Ementa da disciplina



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Esquema de Aula

"Abordagens terapêuticas das doenças oncológicas:
estratégias farmacológicas atuais e potenciais de
inovação com ênfase em terapias-alvo “



3. Terapias-Alvo: Avanço no Tratamento Personalizado

Conceito e importância: Direcionamento seletivo às células tumorais

Principais abordagens:

- Inibidores de Tirosina Cinase
- Anticorpos Monoclonais
- Inibidores de Checkpoints Imunológicos
- Terapia Epigenética

4. Inovações e Tendências Futuras

Novas abordagens promissoras:

- Terapia com células CAR-T
- Edição de DNA e terapia gênica
- Vacinas de RNA mensageiro
- Nanotecnologia aplicada a fármacos

5. Conclusão e Discussão Final

- Comparação entre tratamentos convencionais e inovadores
- Impacto da inovação na sobrevida e qualidade de vida
- Barreiras no acesso a terapias-alvo



Ementa da disciplina



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO



O que esperamos que seja compreendido

1. Diferença entre a quimioterapia convencional e as terapias-alvo;
2. Terapias-alvo – Precisão no tratamento ao atacar mecanismos específicos do câncer;
3. Imunoterapia – O sistema imunológico como aliado no combate aos tumores;
4. Inovação – Medicina personalizada e novas tecnologias moldando o futuro da oncologia.



**Baixem o Socrative!!!
(Android)**



**Baixem o Socrative!!!
(Apple Store)**



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Câncer



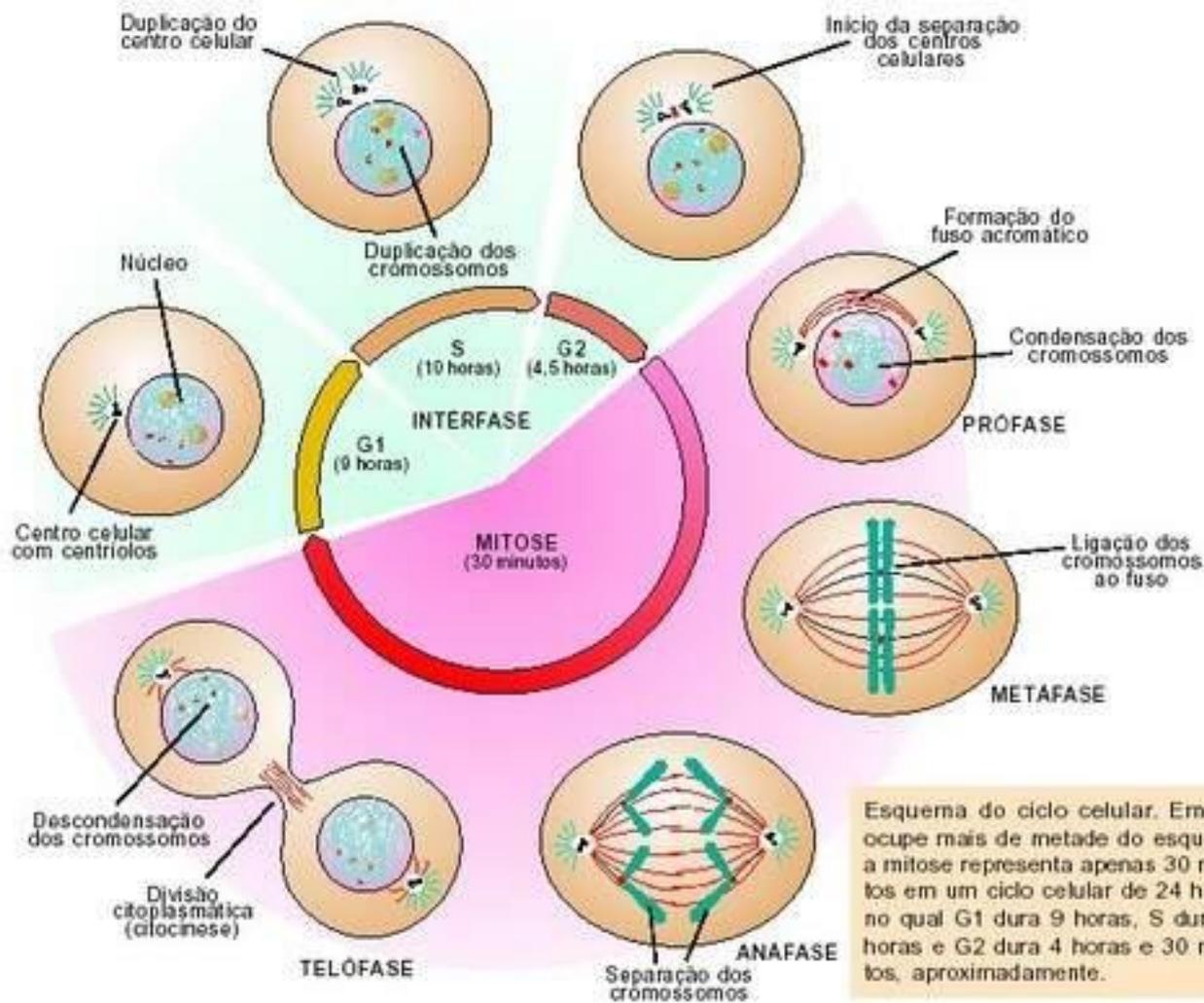
Câncer é um termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância

Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo, no que se conhece como metástase



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO



Esquema do ciclo celular. Embora ocupe mais de metade do esquema, a mitose representa apenas 30 minutos em um ciclo celular de 24 horas, no qual G1 dura 9 horas, S dura 10 horas e G2 dura 4 horas e 30 minutos, aproximadamente.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Câncer



Cancer classification by tissue type

Tissue of origin	Malignant
Epithelial/ Surface epithelium Glandular tissue	Carcinoma (squamous, epidermoid) Adenocarcinoma
Connective tissue / Fibrous tissue Bone Smooth muscle Striated muscle Fat	Fibrosarcoma Osteosarcoma Leiomyosarcoma Rhabdomyosarcoma liposarcoma
Lymphoid tissue and hematopoietic cells/ Bone marrow elements Lymphoid tissue Plasma cell	Leukemia Hodgkin s and non Hodgkin s lymphoma Multiple myeloma
Neural tissue/ Glial tissue Nerve sheath melanocytes	Glioblastoma multiforme, astrocytoma Neurofibrosarcoma Malignant melanoma



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Impacto do câncer na saúde pública



Estimativa 2023 – Incidência de Câncer no Brasil

(triênio 2023-2025)

A Estimativa é a principal ferramenta de planejamento e gestão na área oncológica do Brasil, fornecendo informações fundamentais para a definição de políticas públicas.

•O câncer é a segunda causa de morte no Brasil e nas Américas, atrás apenas das doenças cardiovasculares;

•O câncer impacta desproporcionalmente as populações carentes



Incidência por região

Do total de casos (704 mil), a maior incidência ocorre nas regiões Sul e Sudeste, com 70%

Nas duas regiões, os três tipos de câncer mais incidentes são:

Mama feminina

Sul: 71,44/100 mil
Sudeste: 84,46/100 mil

Próstata

Sul: 57,23/100 mil
Sudeste: 77,89/100 mil

Cólon e Reto

Sul: 26,46/100 mil
Sudeste: 28,75/100 mil



No Norte e Nordeste, são mais incidentes:

Próstata

Norte: 28,40/100 mil
Nordeste: 73,28/100 mil

Mama feminina

Norte: 24,99/100 mil
Nordeste: 52,20/100 mil

Colo do Útero

Norte: 20,48/100 mil
Nordeste: 17,59/100 mil



Valdo Virgo/CB/D.A. Press

Fonte: Instituto Nacional de Câncer (INCA)



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Principais desafios no tratamento oncológico



Desafios:

- Acesso desigual aos serviços de saúde
- Falta de infraestrutura
- Necessidade de investimentos em pesquisa e tratamento

Desafios de acesso:

- Falta de acesso a tratamentos
- Falta de infraestrutura adequada em algumas regiões
- Barreiras geográficas, econômicas e sociais

Desafios de diagnóstico:

- Dificuldades na detecção precoce do câncer
- Falta de campanhas efetivas de prevenção e detecção precoce da doença
- Estilo de vida pouco saudável

Desafios de tratamento:

- Necessidade de investimentos contínuos em pesquisa e tratamento
- Demora na oferta de terapias inovadoras
- Custos elevados





UFRJ

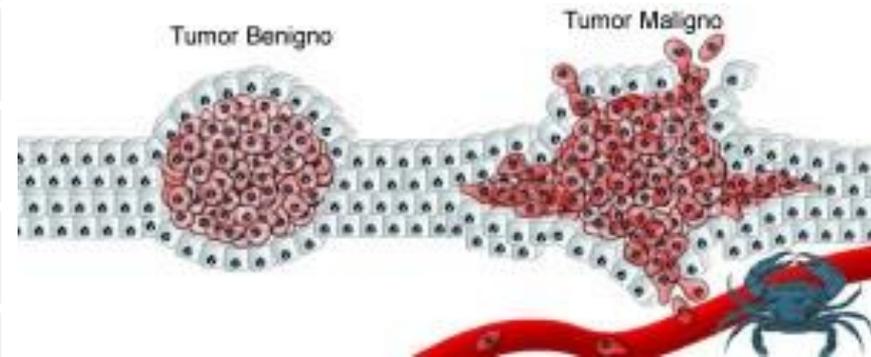
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Principais desafios no tratamento oncológico



Tumor benigno x tumor maligno

	Neoplasia benigna	Neoplasia maligna
Formato	Esférico e bem definido	Irregular
Bordas	Bem delimitadas	Irregulares
Padrão de crescimento	Lento podendo se estabilizar	Pode ser rápido e acontece de forma infiltrativa
Metástase	Não ocorre	Pode acontecer
Gradação histológica	Células bem diferenciadas	Células pode ser bem ou pouco diferenciadas
Função do tecido	Mantida podendo ser exacerbada	Pode haver perda, exacerbção ou ganho de função



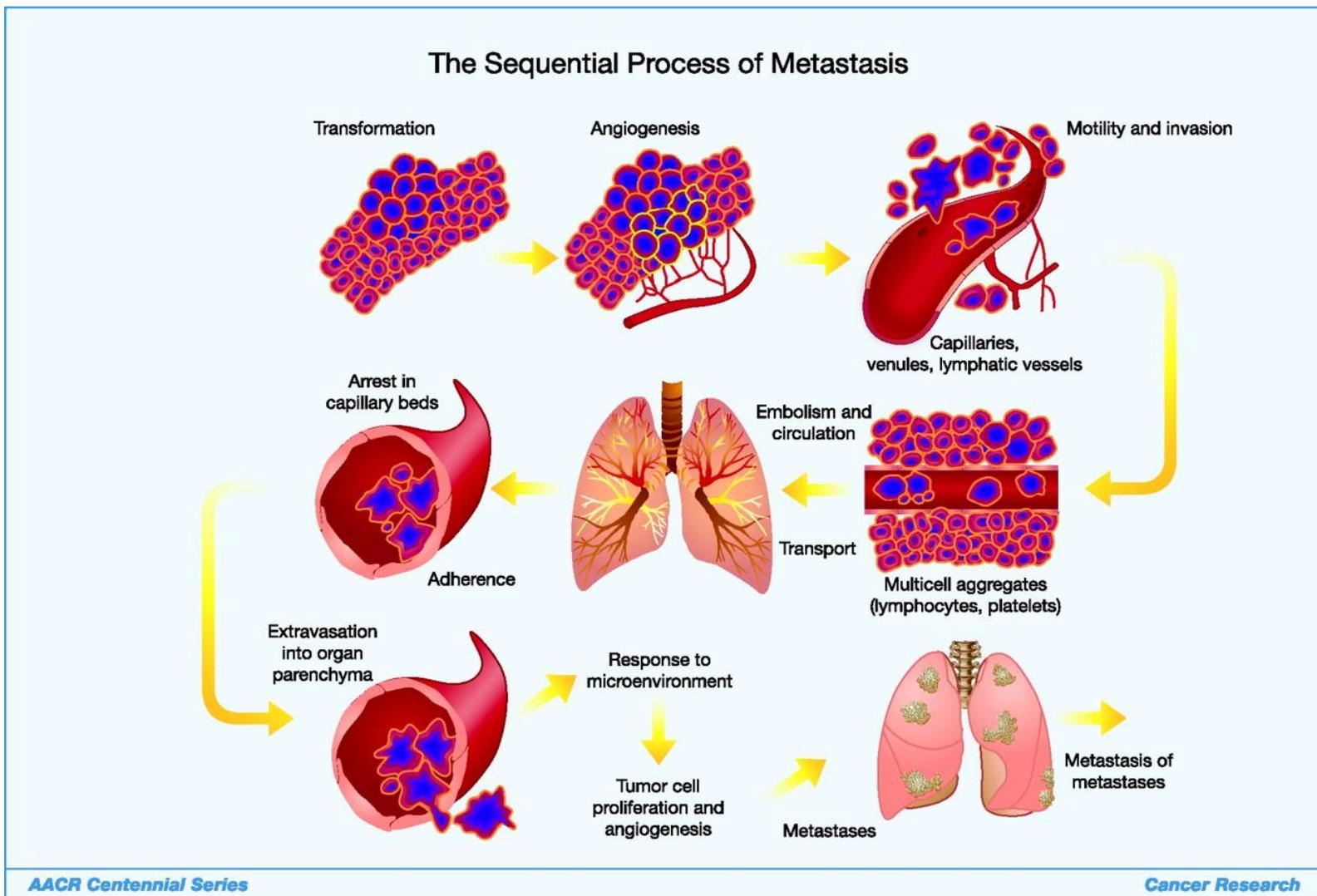
Fontes: <https://cursaeducacao.com.br/blog/tumor-benigno-e-maligno/>
<https://clini Cair.com.br/cancer-benigno-e-maligno/>



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Principais desafios no tratamento oncológico



Retirado de Talmadge & Fidler, 2010. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1040>.

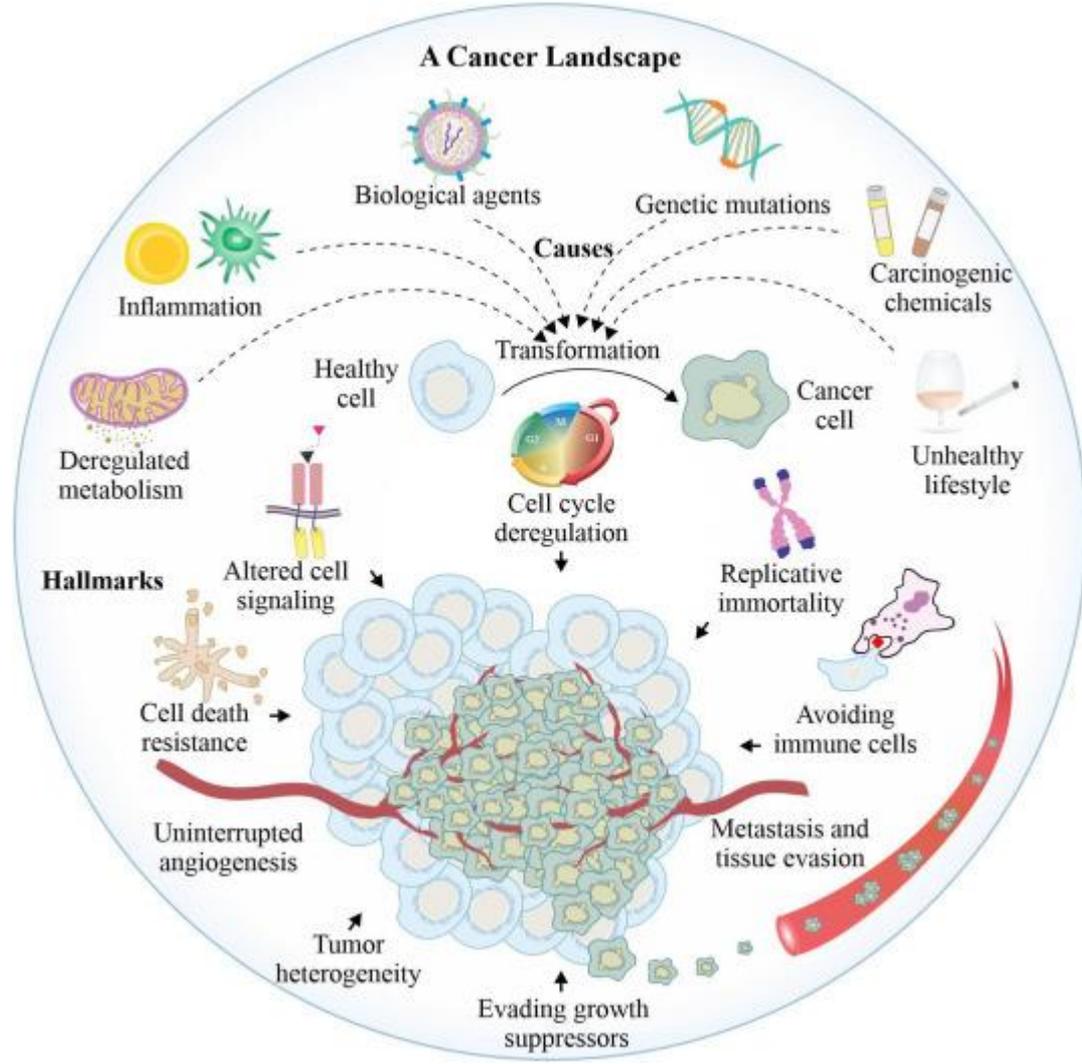


UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO



Câncer



Retirado de Anand *et al.*, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Principais desafios no tratamento oncológico



Mecanismos de formação do tumor maligno

Mutação aleatória (fatores internos)

Mutação devido a exposição a agentes químicos ou físicos (fatores externos)

Adição de novo material genético (vírus produtores de tumor)

Mudança da expressão do gene

- Ativação de oncogenes ou proto-oncogenes
 - Supressão de genes supressores tumorais – responsáveis por proteínas inibidoras de cinases, como cdk, p15, p16, p19, p21, p27 e p57)
- Predisposição genética



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

ONCOGENES

MYC: codifica fator de transcrição nuclear pró-proliferativo. Mutação pode aumentar a expressão deste gene e a proliferação celular.

RET: codifica receptor celular que pode sofrer mutação e tornar-se ativo sem ligação do respectivo fator de crescimento.

RAS: codifica proteína de transdução de sinal proliferativo. Pode se tornar ativo mesmo sem receber sinal proveniente de fatores de crescimento

Genes que codificam proteínas de reparo do DNA, etc...



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

GENES SUPRESSORES DE TUMOR

TGF β R: receptor que inibe o crescimento celular em resposta à citocina TGF- β (inibe a proliferação de linfócitos, e as funções de macrófagos)

BRCA1: regula o ciclo celular. Câncer de mama

NF1: inibição da transdução de sinal proliferativo pelo RAS. Neurofibroma

APC: inibe a transdução do sinal proliferativo. Tumor colorretal

p53: inibe crescimento e multiplicação celular se detectar danos do DNA. Promove reparação dos danos e caso esta não seja possível, desencadeia a morte celular programada - apoptose. Sarcomas, linfomas

p16: inibe multiplicação celular de modo relacionado com p53. Melanoma



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Cirurgia:

- Sucesso quando ainda não ocorreu metástase.
- Leucemia: transplante de medula (não pode ser eliminada cirurgicamente).

Fotorradiação:

- Laser de 620 a 640 nm (I) em direção ao tumor (destruição).
- Hematoporfirina: fluorescente (marcador para facilitar a localização do tumor).
- Porfirinas + luz: formação de espécies reativas de oxigênio, levando da dano celular (apoptose).

Radiação: (Radioterapia)

- Raios γ (cobalto 60)
- Raios X



<https://www.inca.gov.br/tratamento/>



<https://saude.df.gov.br/w/hospital-de-taguatinga-oferece-laserterapia-aos-pacientes-com-cancer>



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO



Terapias Convencionais

**NÃO TÃO
NOVAS,
MAS
MELHORES**
*Terapias já
consagradas
estão se
aprimorando*



Radioterapia

Esse tratamento antigo, à base de radiação, está mais preciso e seguro, diminuindo danos nas regiões saudáveis ao redor do tumor.



Cirurgia

Hoje dá para realizar operações bem menos invasivas, graças aos testes genéticos, à cirurgia robótica e ao uso de guias como a fluorescência.



Métodos ablativos

Usam calor, gelo ou ondas de som para destruir o câncer. É uma modalidade que vai bem em tumores iniciais e localizados, com menos de 2 cm.



Terapia hormonal

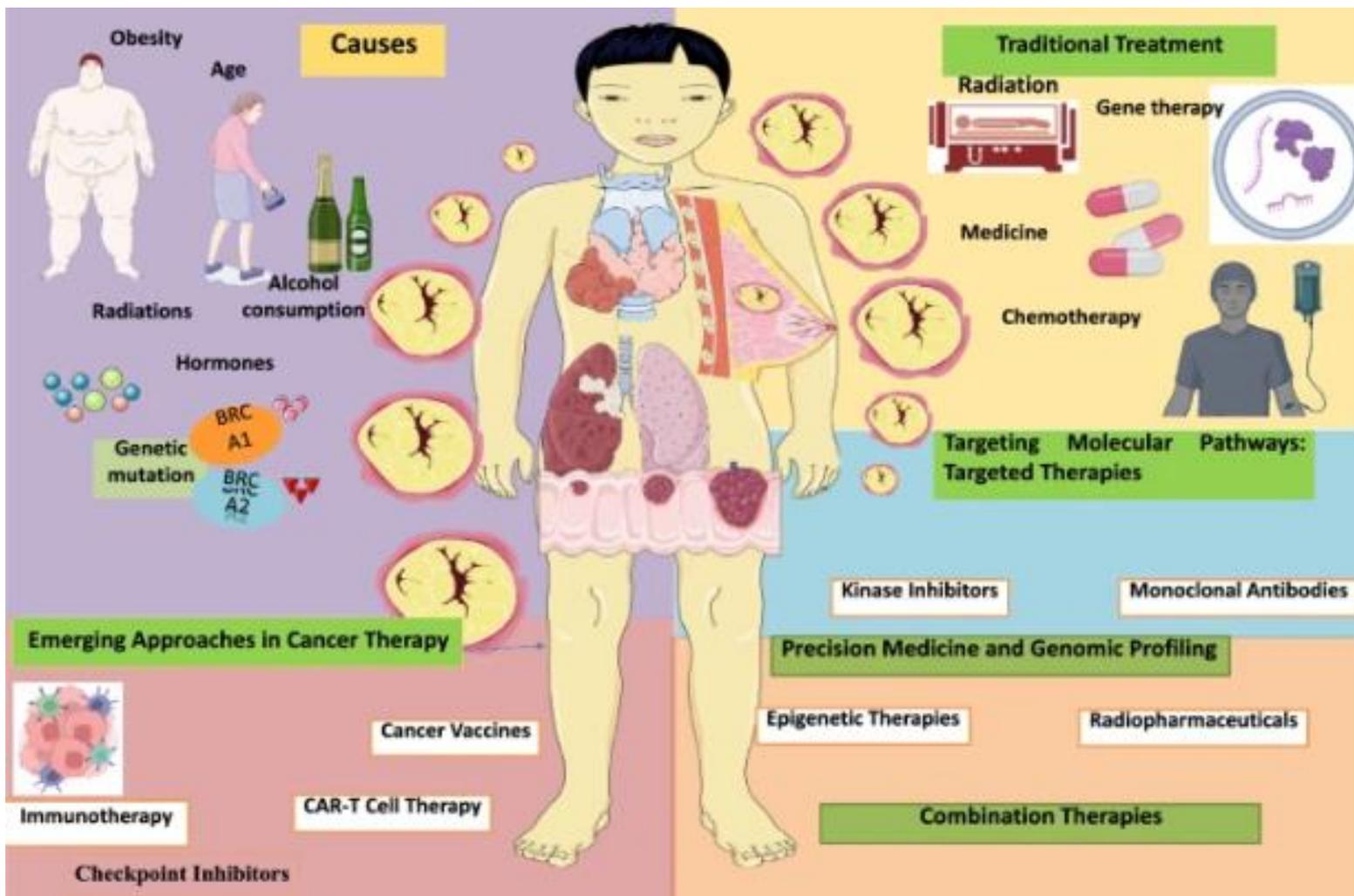
Usada contra as doenças na mama e na próstata, ela está se modernizando com novos fármacos. Eles ampliam o público a tirar proveito dos hormônios.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Evolução das abordagens terapêuticas

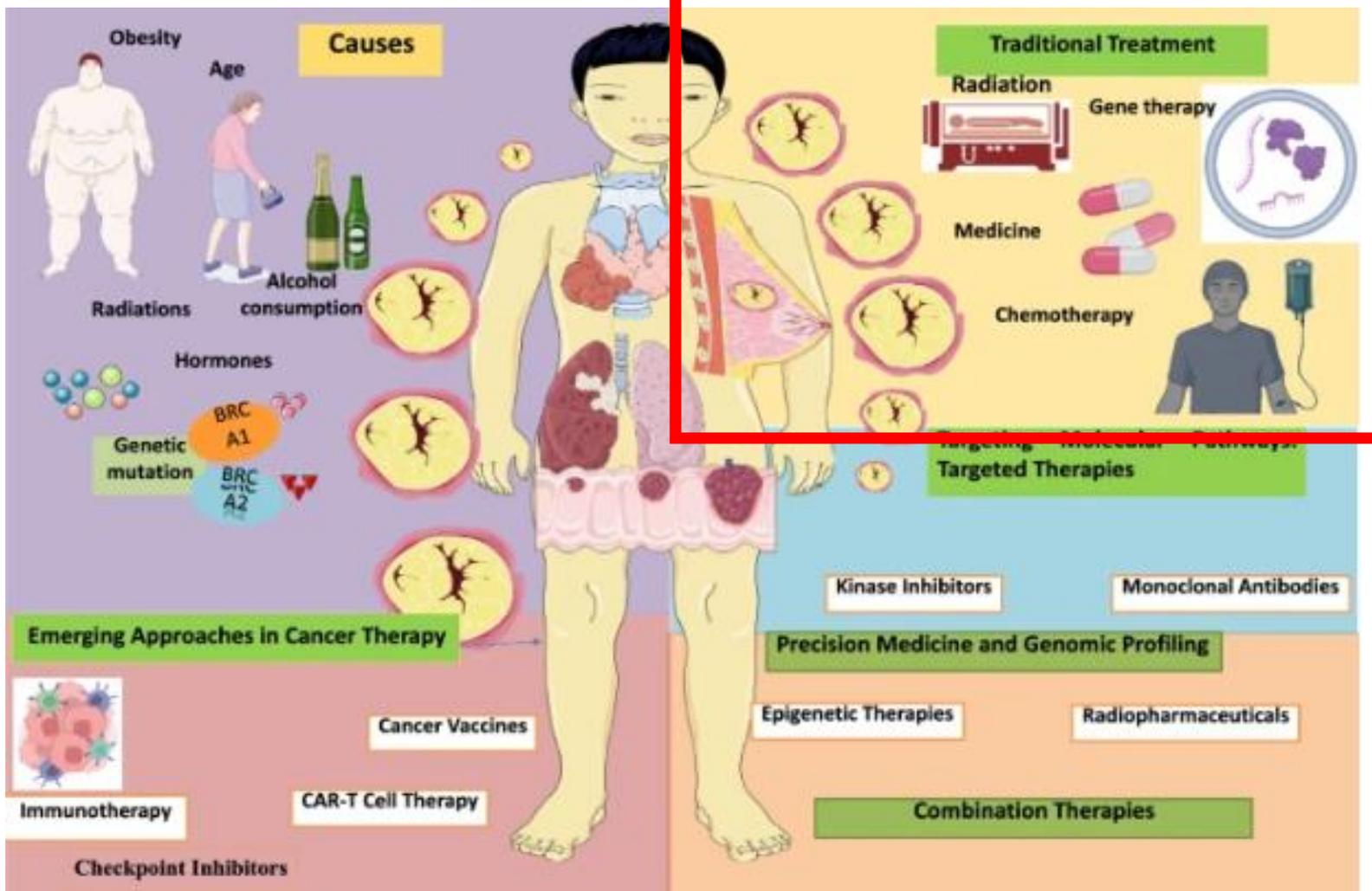
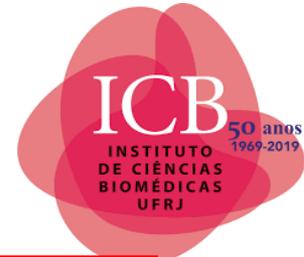




UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Evolução das abordagens terapêuticas



Terapias Convencionais

Quimioterapia

- Utilização de fármacos citotóxicos para o tratamento do câncer
- Necessária na maioria dos tratamentos contra o câncer
- Cirurgia e/ou radiação local: cura em menos de $\frac{1}{4}$ dos pacientes
- Maioria dos casos: tratamento farmacológico produz apenas a regressão da doença, mas não a cura



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

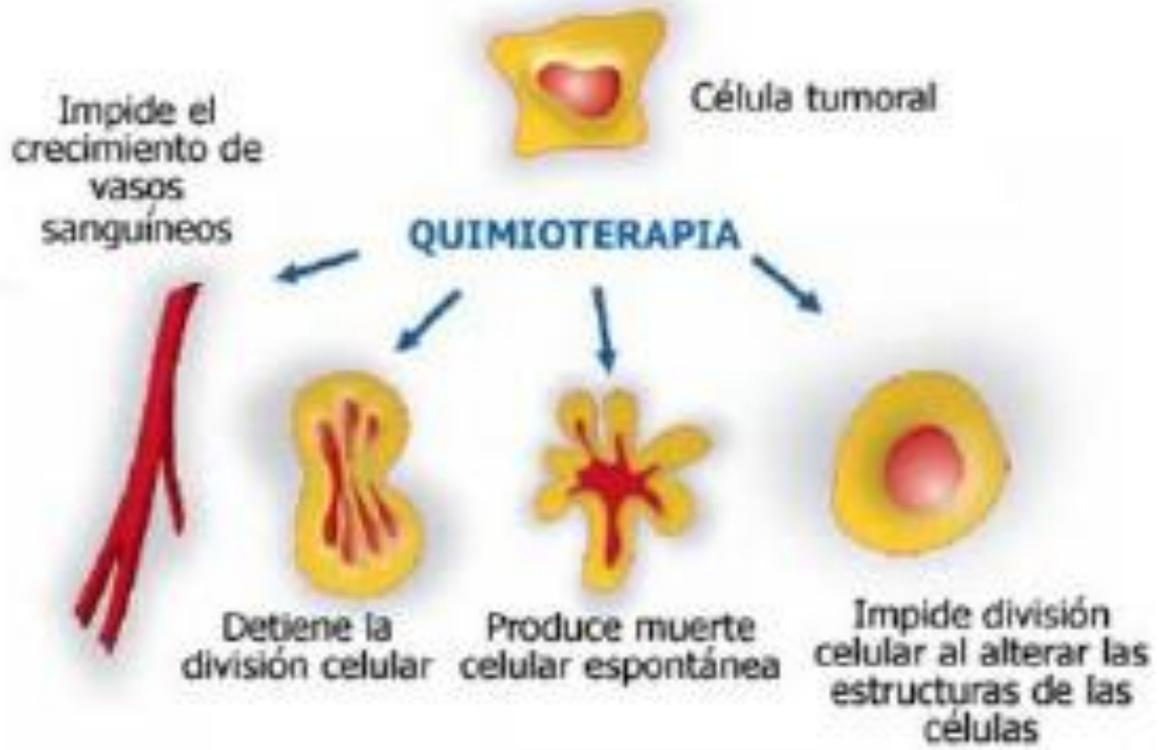
Terapias Convencionais



Quimioterapia

Quimioterapia
contra o câncer

Causar um evento citotóxico letal ou uma apoptose nas células cancerosas, impedindo a progressão do tumor





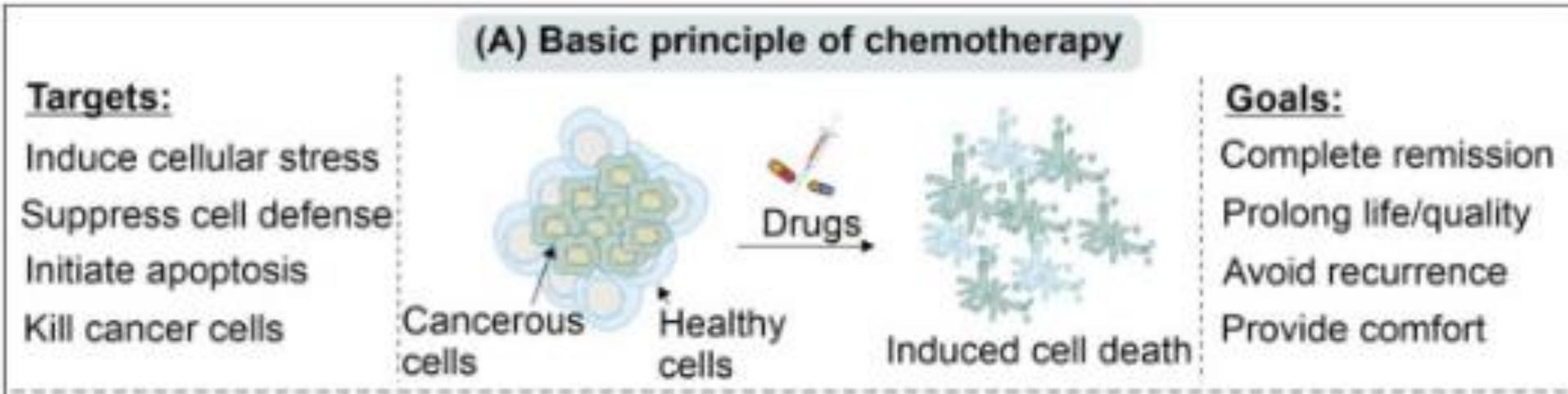
UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia



Falta de seletividade → inúmeros efeitos colaterais

Células com alta taxa de divisão celular são mais sensíveis



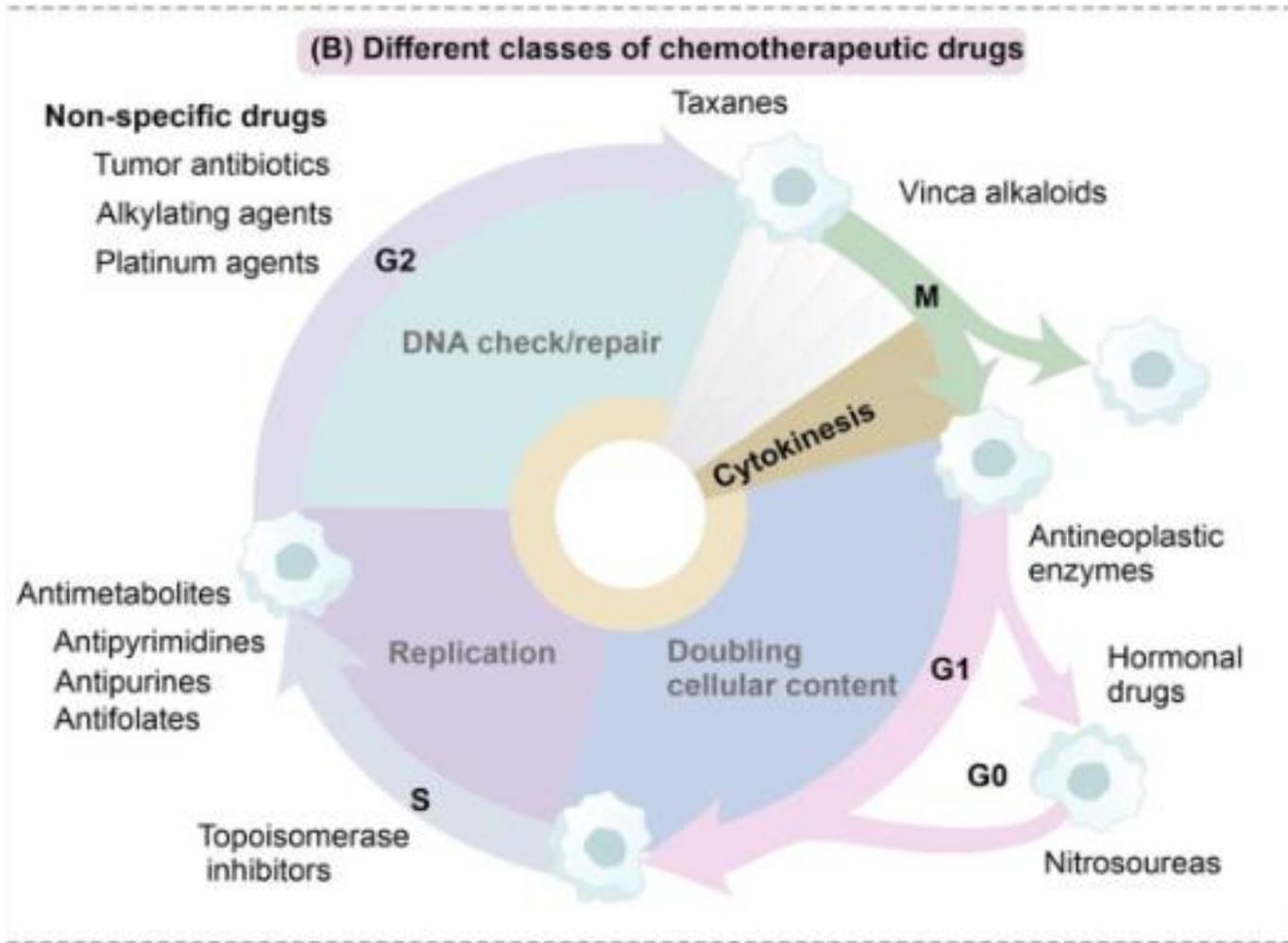
UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia



Adaptado de Anand *et al.*, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

Resistência da células neoplásicas

- ▶ Resistência devido mutação
- ▶ Mecanismo de resistência mais comum:
Bombeamento do fármaco para fora da célula
 - ▶ Amplificação do gene que codifica a proteína transmembrana glicoproteína P
- ▶ Desenvolvimento de resistência aos fármacos:
minimizado por tratamento de curta duração,
intensivo e intermitente, com associação de
fármacos

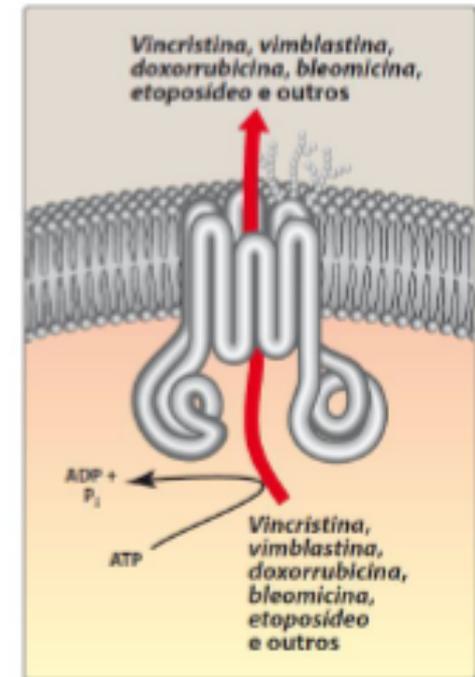


Figura 46.6

As seis alças da glicoproteína P através da membrana formam um canal central para o bombeamento de fármacos da célula, dependente de ATP.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

Precoces (de 0 a 3 dias)	Imediatos (de 7 a 21 dias)	Tardios (meses)	Ultra-Tardios (meses ou anos)
<ul style="list-style-type: none">• Náuseas• Vômitos• Mal estar• Adinamia• Artralgias• Agitação• Exantemas• Flebites	<ul style="list-style-type: none">• Mielossupressão granulocitopenia plaquetopenia anemia• Mucosites• Cistite hemorrágica devida à ciclofosfamida• Imunossupressão• Potencialização dos efeitos das radiações devida à actinomicina D, à adriamicina e ao 5- fluoruracil	<ul style="list-style-type: none">• Miocardiopatia devida aos antracíclicos e outros• Hiperpigmentação e esclerodermia causadas pela bleomicina• Alopecia• Pneumonite devida à bleomicina• Imunossupressão• Neurotoxicidade causada pela vincristina, pela vimblastina e pela cisplatina• Nefrotoxicidade devida à cisplatina	<ul style="list-style-type: none">• Infertilidade• Carcinogênese• Mutagênese• Distúrbio do crescimento em crianças• Seqüelas no sistema nervoso central• Fibrose/cirrose hepática devida ao metotrexato



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

▶ Algumas medidas para minimização dos efeitos adversos:



- ▶ Uso de **citoprotetores**
- ▶ Perfusão local do tumor (ex. sarcoma no braço)
- ▶ Remoção de parte da medula óssea do paciente antes do tratamento intensivo e sua reimplantação após o tratamento
- ▶ Promoção de uma diurese intensa para evitar a toxicidade vesical

- ▶ Ácido folínico (leucovorina): evitar a anemia megaloblástica que ocorre com metotrexato
- ▶ Filgrastim (fator estimulante de colônia de granulócitos humanos): reverte parcialmente a neutropenia associada ao tratamento do câncer com vários fármacos



O vômito, em geral, é controlado com **fármacos antieméticos**

<https://noticias.4medic.com.br/feitos-colaterais-da-quimioterapia/>



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

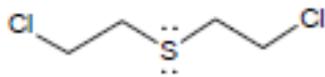
Terapias Convencionais



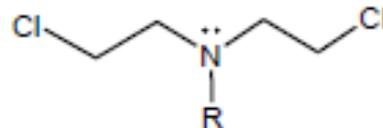
Quimioterapia Agentes alquilantes

▶ Origem:

- ▶ 1ª e 2ª Guerras Mundiais → soldados expostos ao gás mostarda → leucopenia (↓ glóbulos brancos)
 - ▶ Certas leucemias: ↓ glóbulos brancos → melhora
- ▶ Programa de síntese de análogos do gás mostarda, menos tóxicos
- ▶ Alguns destes análogos encontram-se em uso clínico



gás mostarda



Mostardas nitrogenadas

Primeiros quimioterápicos
(anos 1940)



UFRJ

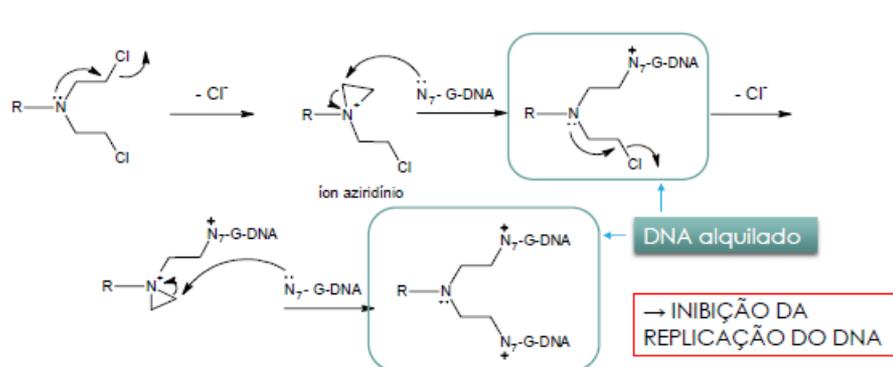
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais

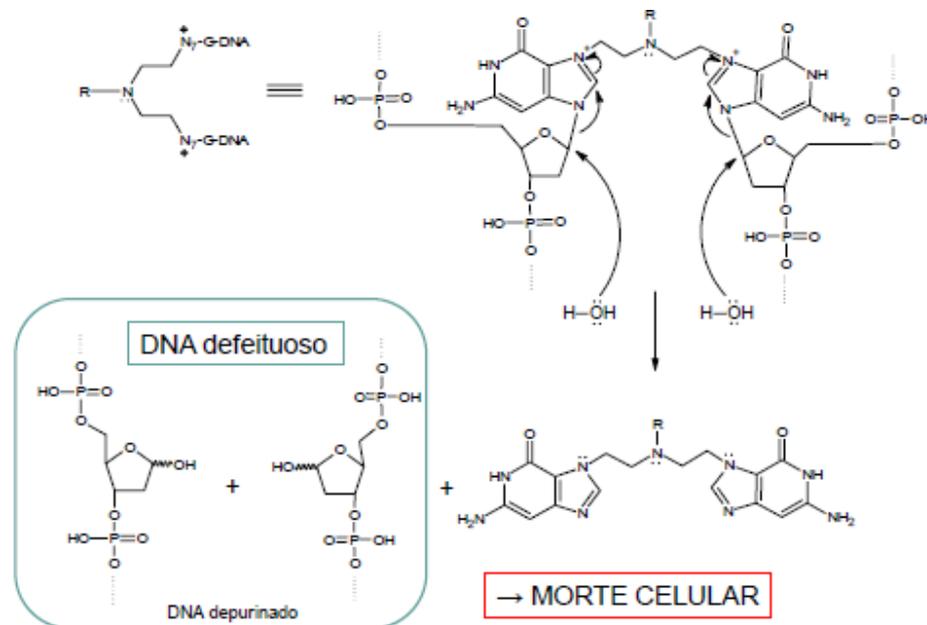


Quimioterapia Agentes alquilantes

Alquilação



Depurinação





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia Agentes alquilantes

Estruturas das principais classes de fármacos alquilantes

Mostardas nitrogenadas	Nitrosoureas	Azirdinas
<p>Bis(doroetil)aminas</p> <chem>RN(CCCl)CCCl</chem> <p>Onde R é:</p> <p>Ciclofosfamida</p> <chem>C1CCN(C1)P(=O)(O)O</chem> <p>Mecloretramina</p> <chem>CCN</chem> <p>Clorambucila</p> <chem>CC(=O)OCCc1ccc(cc1)</chem> <p>Melfalano</p> <chem>NC(=O)C(C)Cc1ccc(cc1)</chem>	<p>Nitrosoureas</p> <chem>RN=C(N)NCCCl</chem> <p>Onde R é:</p> <p>BCNU (carmustina)</p> <chem>C1CCCCC1</chem> <p>CCNU (lomustina)</p> <chem>C1CCCCC1C</chem>	<p>Azirdinas</p> <p>Tiotepa</p> <chem>C1CCN1P(S)N2CC1</chem> <p>Trietilenomelamina</p> <chem>C1CCN1C2=NC3CCN3N=C2</chem> <p>Alquilsulfonato</p> <p>Bussulfano</p> <chem>CC(=O)SCCSCC(=O)S</chem>

São usados em associação com outros fármacos para combater uma ampla variedade de cânceres linfáticos e sólidos.

São **ciclo-celular inespecíficos**: atuam em todas as fases do ciclo celular (principalmente no final de G1 e na fase S).

Mais tóxicos para as células que estão em divisão rápida.

Além de serem tóxicos, todos são **mutagênicos** e **carcinogênicos** e podem levar a um segundo câncer, como leucemia aguda.



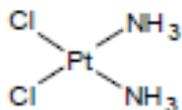
UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais

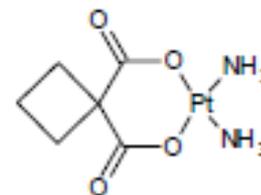


Quimioterapia Complexos de platina



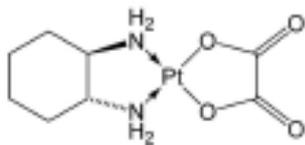
Cisplatina

Cisplatina: tumores sólidos, como carcinoma de bexiga, carcinoma testicular metastático (associado à VBL e à bleomicina), carcinoma ovariano (combinação com ciclofosfamida)



Carboplatina

Carboplatina: usada quando os pacientes não podem ser hidratados vigorosamente, como é indispensável no tratamento com cisplatina, ou quando sofrem disfunção renal ou são propensos a neuro ou ototoxicidade



Oxaliplatina

Oxaliplatina: câncer colorretal



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

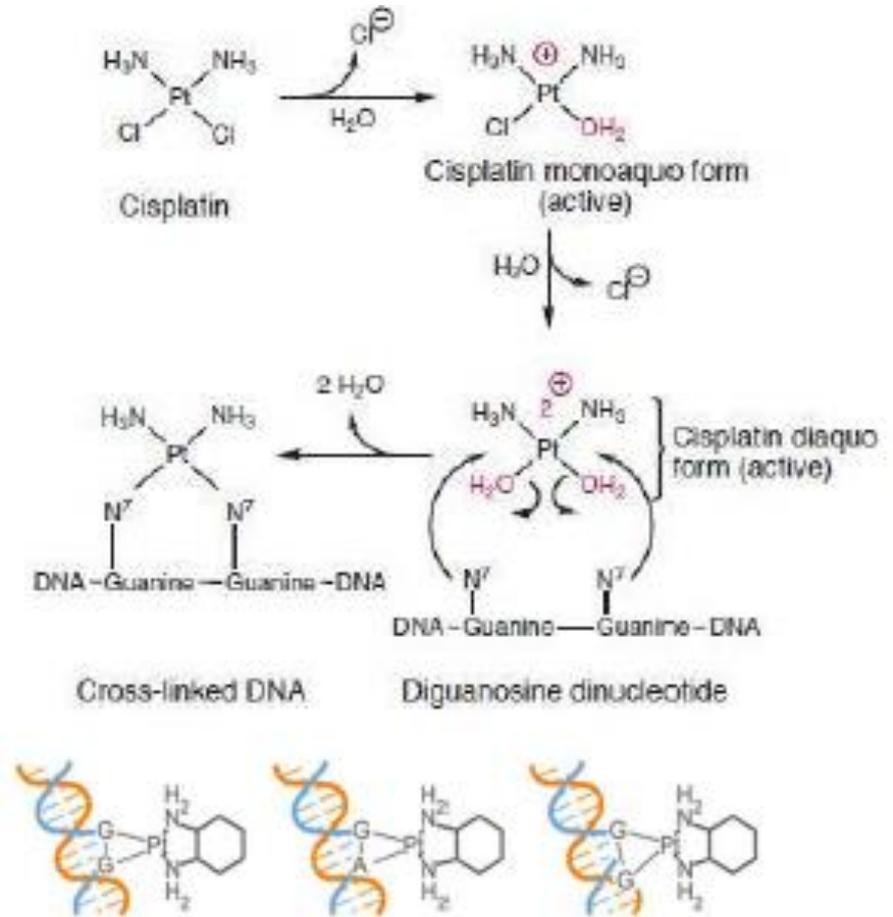
Terapias Convencionais



Quimioterapia Complexos de platina

Mecanismo de ação:

- No plasma, meio rico em cloretos, a cisplatina permanece como molécula neutra e entra na célula, onde perde seu íon cloro no meio pobre em cloretos
- Liga-se à guanina no DNA, formando ligações cruzadas entre e intra-fitas
- A lesão citotóxica resultante inibe as polimerases para replicação do DNA e síntese do RNA
- Pode ocorrer citotoxicidade em qualquer estágio do ciclo celular, mas as células são mais vulneráveis à ação desses fármacos nas fases G1 e S





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

Antimetabólitos

Fármacos que interferem na disponibilidade de precursores normais de nucleotídeos de purinas (guanina e adenina) ou pirimidinas (citosina, timina, uracila)

- Inibem a síntese de nucleotídeos
- Competem com eles na síntese de DNA ou RNA
- **Atuam principalmente na fase S do ciclo celular (fármacos ciclo-celular específicos)**
- Antagonistas do ácido fólico
- Análogos das purinas
- Análogos das pirimidinas



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

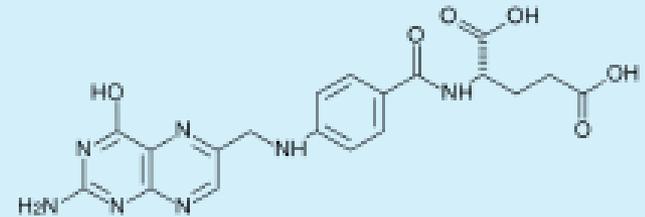
Terapias Convencionais



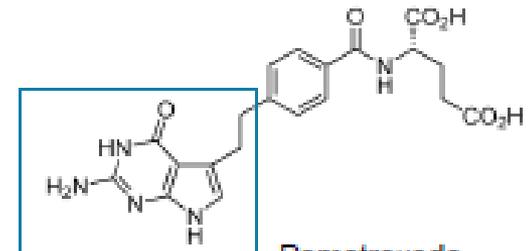
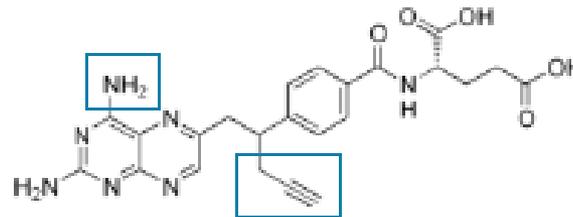
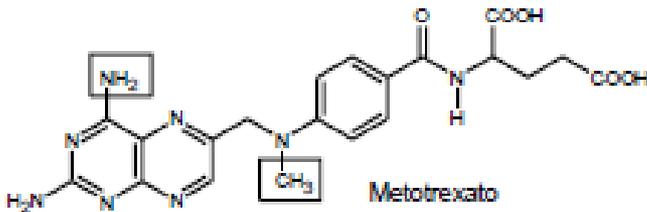
Quimioterapia

Antimetabólitos – Antagonistas de ácido fólico

- **Ácido fólico:** papel central em uma variedade de reações metabólicas envolvendo a transferência de unidades de um carbono e é essencial para a multiplicação celular
 - Obtido de fontes da dieta ou produzido pela flora intestinal



Metotrexato (MTX), pemetrexede e pralatrexato





UFRJ

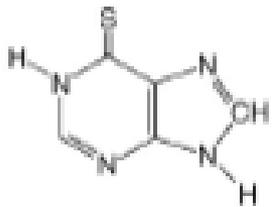
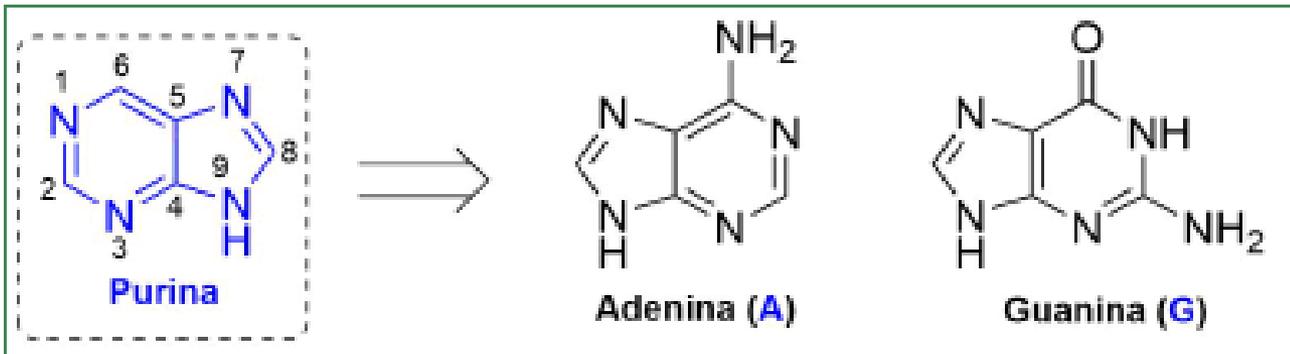
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais

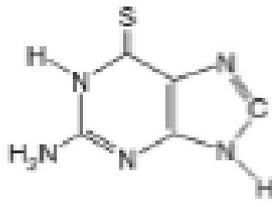


Quimioterapia

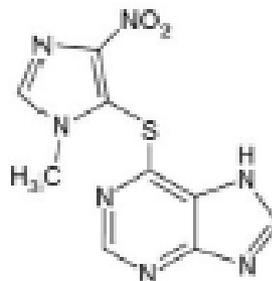
Antimetabólitos – Análogos de purinas



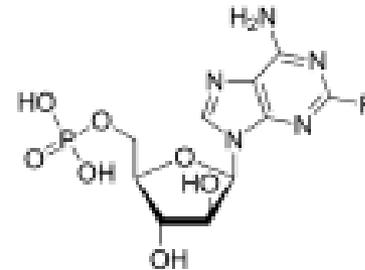
MERCAPTOPURINA



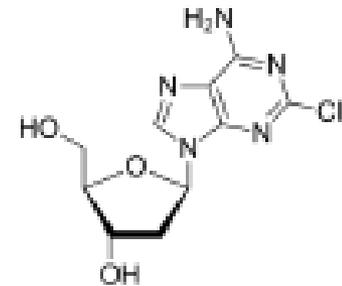
TIOGUANINA



AZATIOPRINA



FLUDARABINA



CLADRIBINA



UFRJ

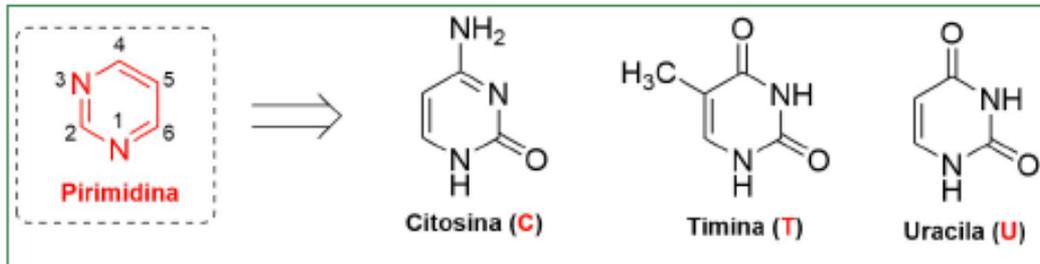
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais

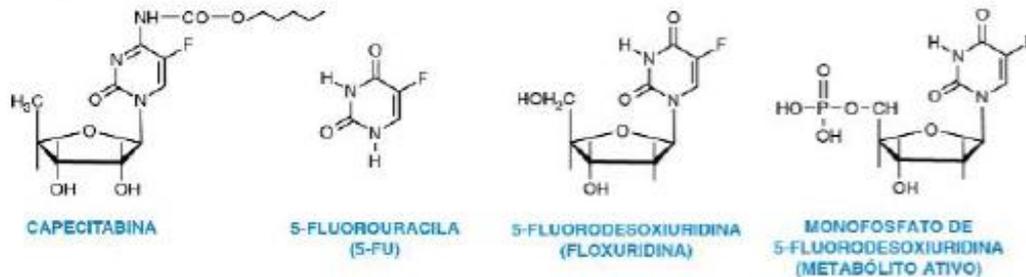


Quimioterapia

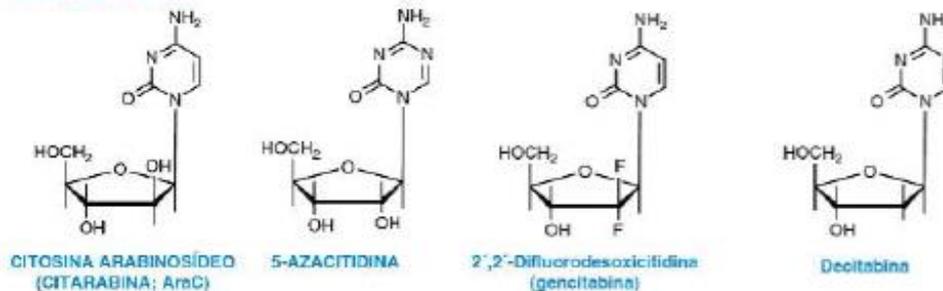
Antimetabólitos – Análogos de pirimidinas



Análogos das fluoropirimidinas



Análogos da citidina





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

Antibióticos antitumorais

- Ação citotóxica principalmente às suas interações com DNA, levando à desorganização da sua função
- Além de se intercalar no DNA, as propriedades de inibir topoisomerases (I e II) e produzir radicais livres também têm participação significativa no efeito citotóxico



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

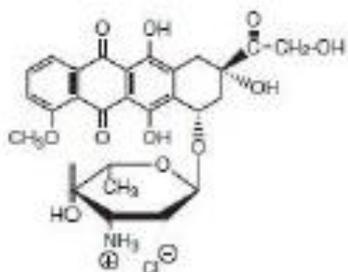
Terapias Convencionais



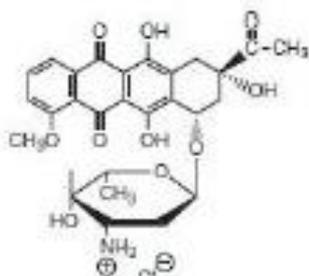
Quimioterapia

Antibióticos antitumorais - Antraciclina

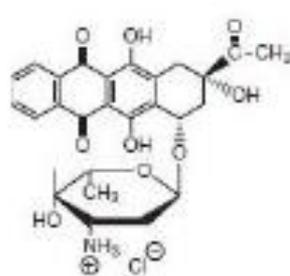
Doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina e mitoxantrona



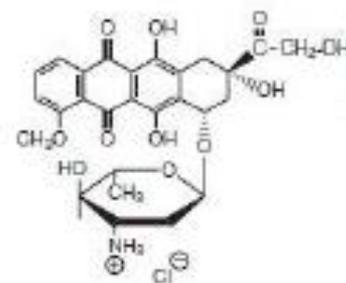
Doxorubicin hydrochloride
(Adriamycin)



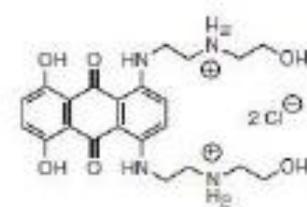
Daunorubicin hydrochloride
(Cerubidine)



Idarubicin hydrochloride
(Idamycin PFS)



Epirubicin hydrochloride
(Elicece)



Mitoxantrone hydrochloride
(Novantrone)



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



Terapias Convencionais

Quimioterapia

Antibióticos antitumorais - Antraciclina

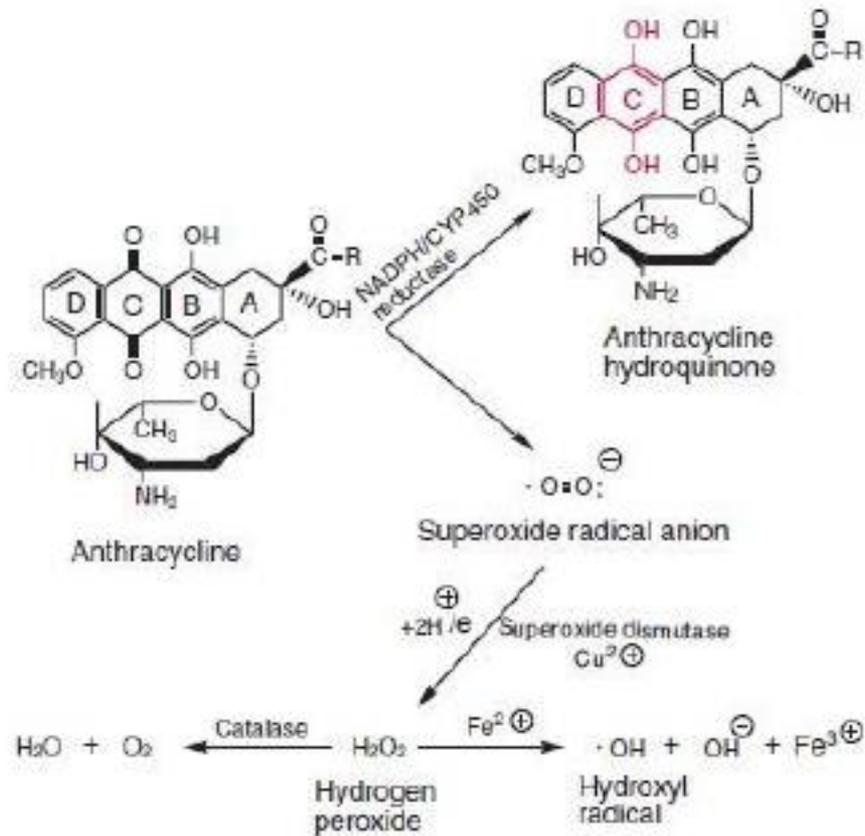


FIGURE 37.24 Anthracycline-mediated free radical formation.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

Antibióticos antitumorais - Antraciclinas

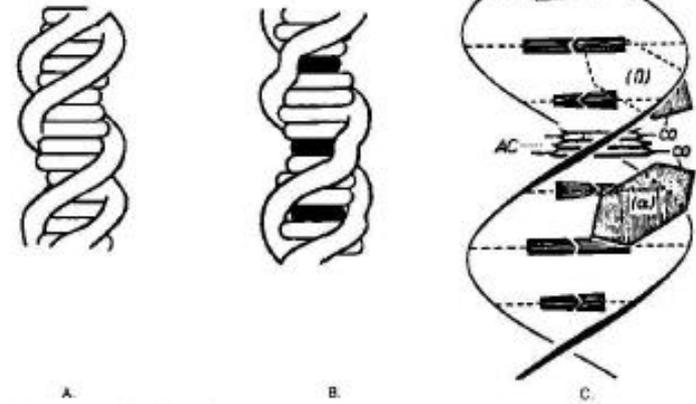
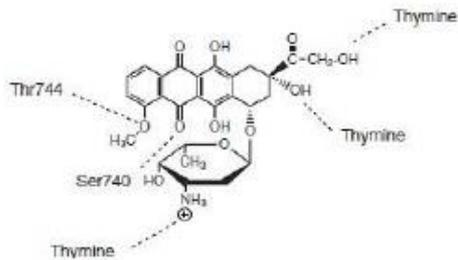


FIGURE 37.23 Proposed interaction between doxorubicin, DNA, and topoisomerase II α .

Fig. 37-3. Mechanism of binding of intercalators to DNA. The stacked base pairs are shown as hollow bands in B-DNA (A) and the sugar phosphate backbone is drawn as coils wound around the stacked base pairs. B illustrates an intercalated drug-DNA complex; the dark bands are intercalators. Distortion and lengthening of the DNA-backbone takes place due to intercalation. C is a representation of actinomycin D intercalation into DNA; the base pairs are shaded with horizontal lines and the actinomycin is shaded with vertical lines. The tricyclic chromophore is designated AC, and the cyclic peptides are α and β . The DNA helical axis is \parallel with the 3'-5' phosphate linkage in the backbone.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

Antibióticos antitumorais - Bleomicina

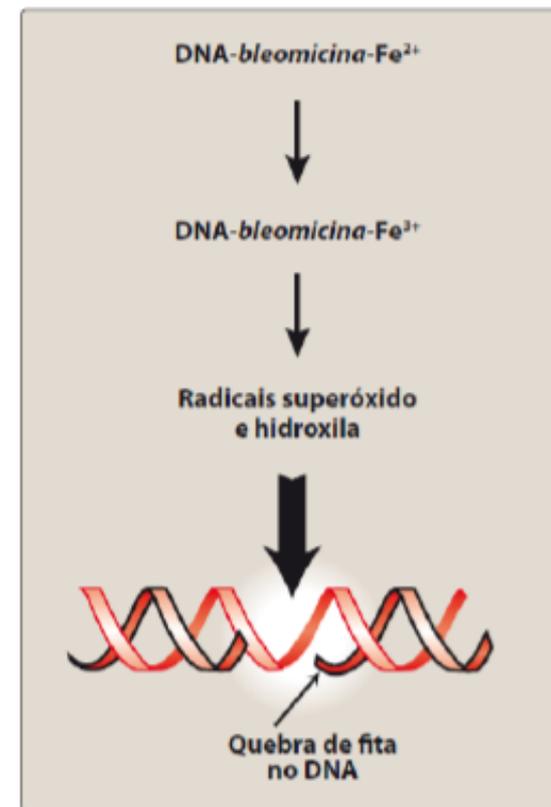
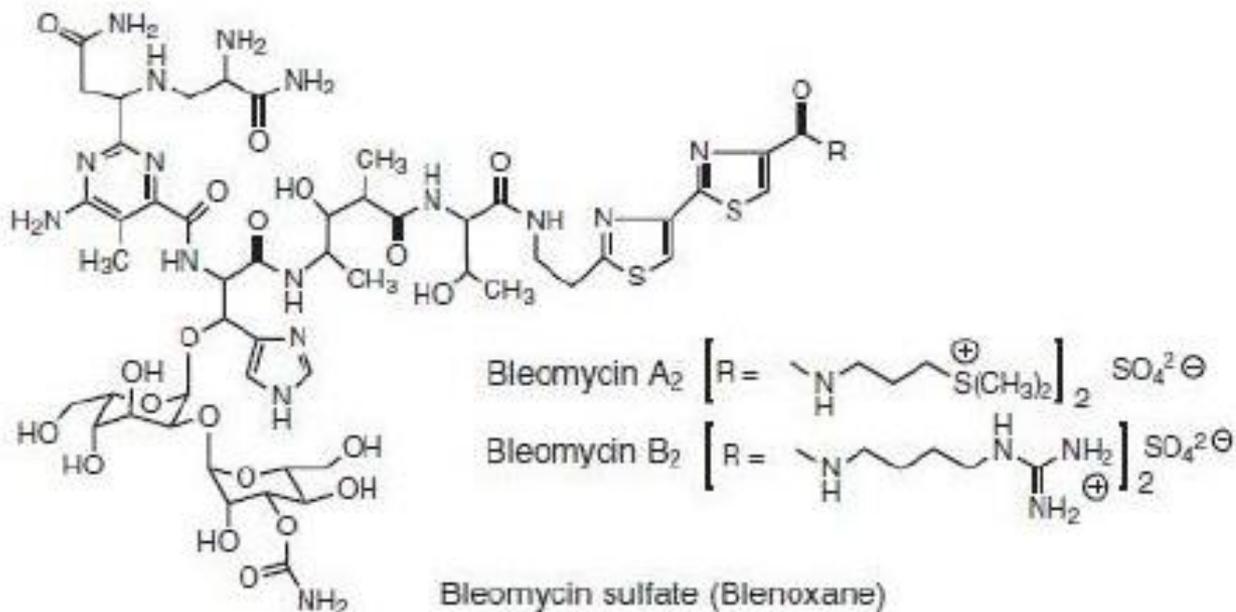


Figura 46.17

A bleomicina causa quebras no DNA por um processo oxidativo.



UFRJ

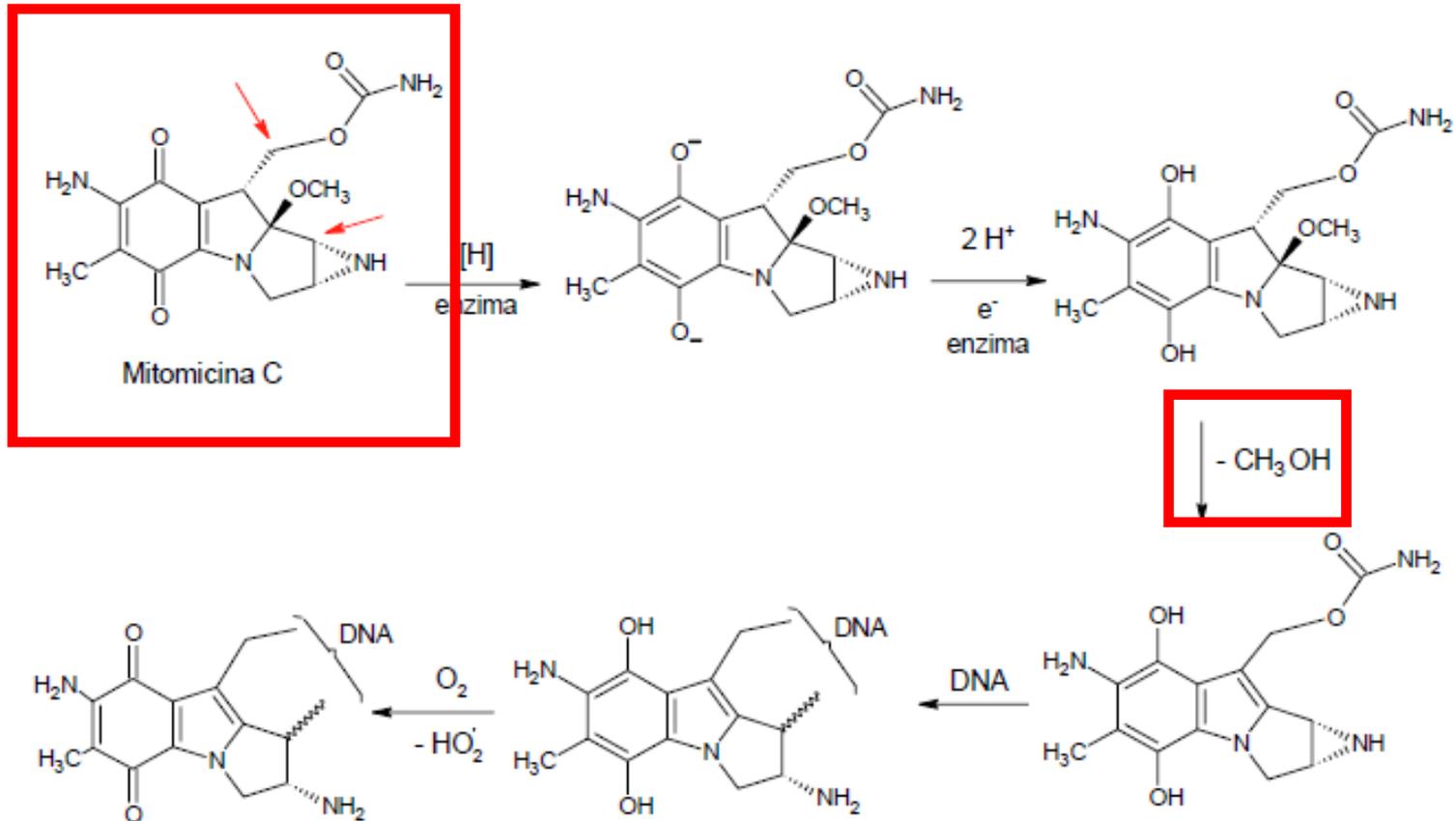
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

Antibióticos antitumorais – Mitomicina C





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



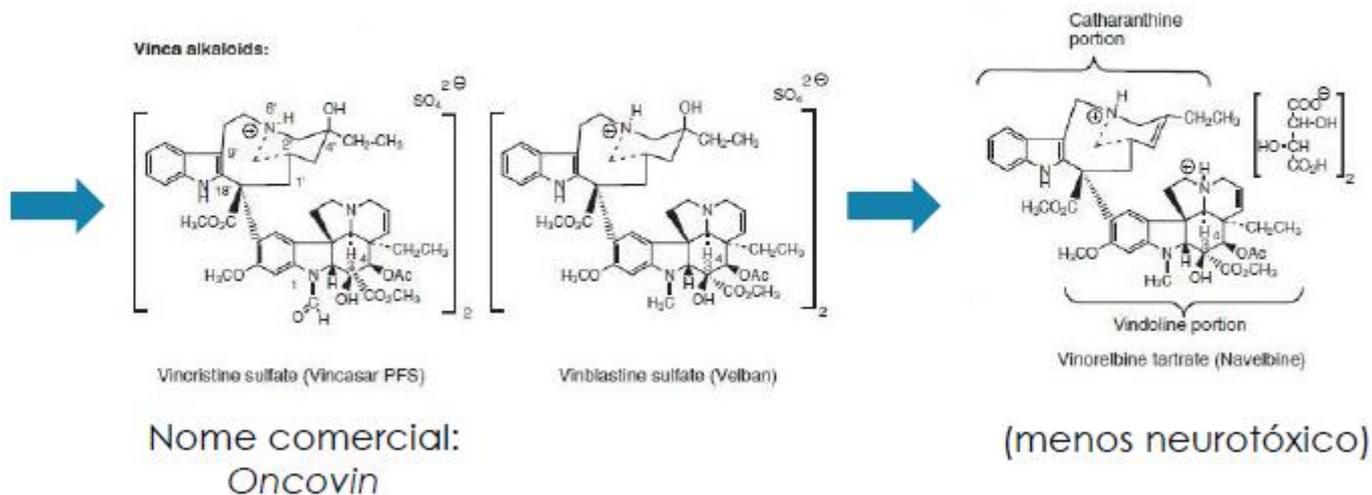
Quimioterapia

Inibidores de mitose – Alcaloides da vinca

Vincristina, vimblastina e vinorelbina



Catharanthus roseus
(vinca)





UFRJ

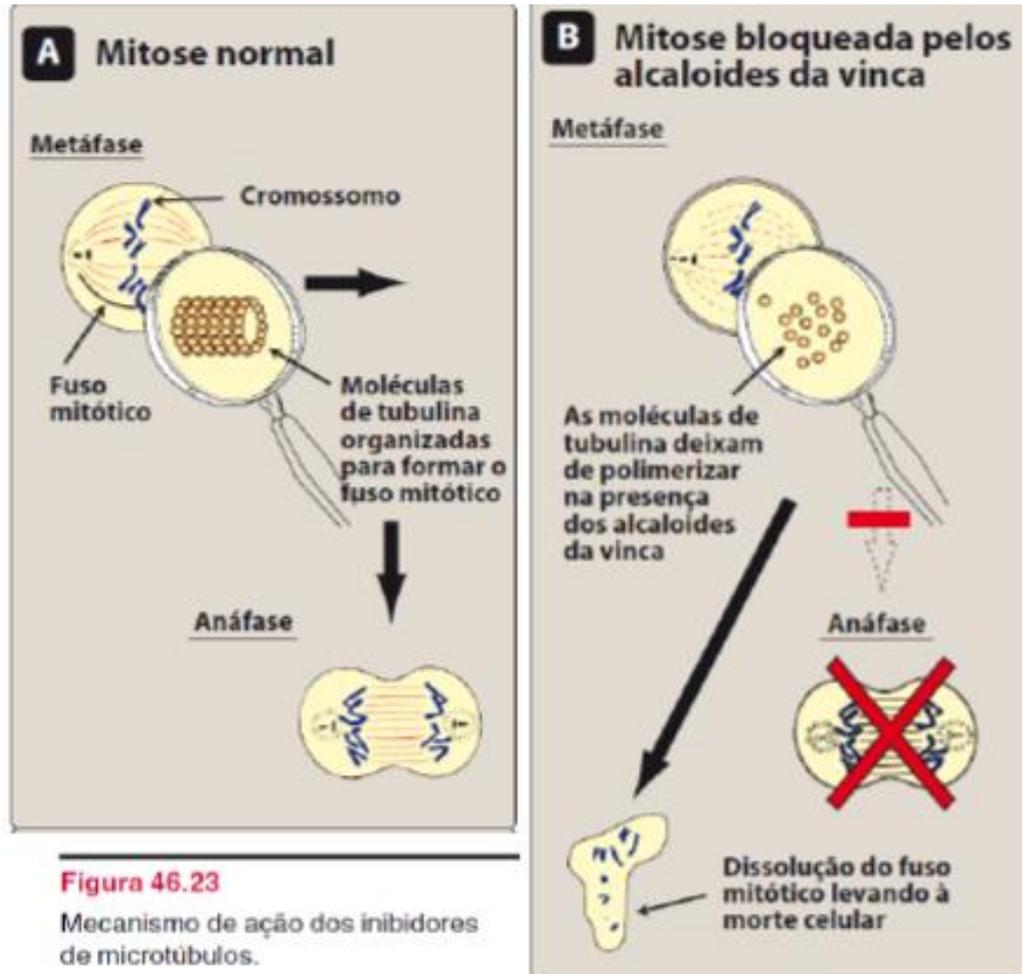
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

Inibidores de mitose – Alcaloides da vinca





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



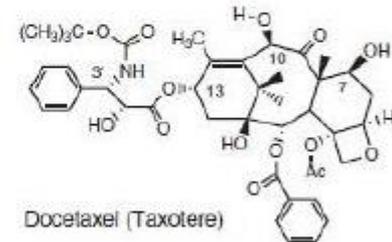
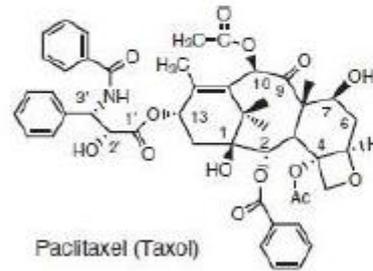
Quimioterapia

Inibidores de mitose - Taxanos

Paclitaxel e docetaxel



Taxus brevifolia
(teixo do Pacífico)



mais potente



UFRJ

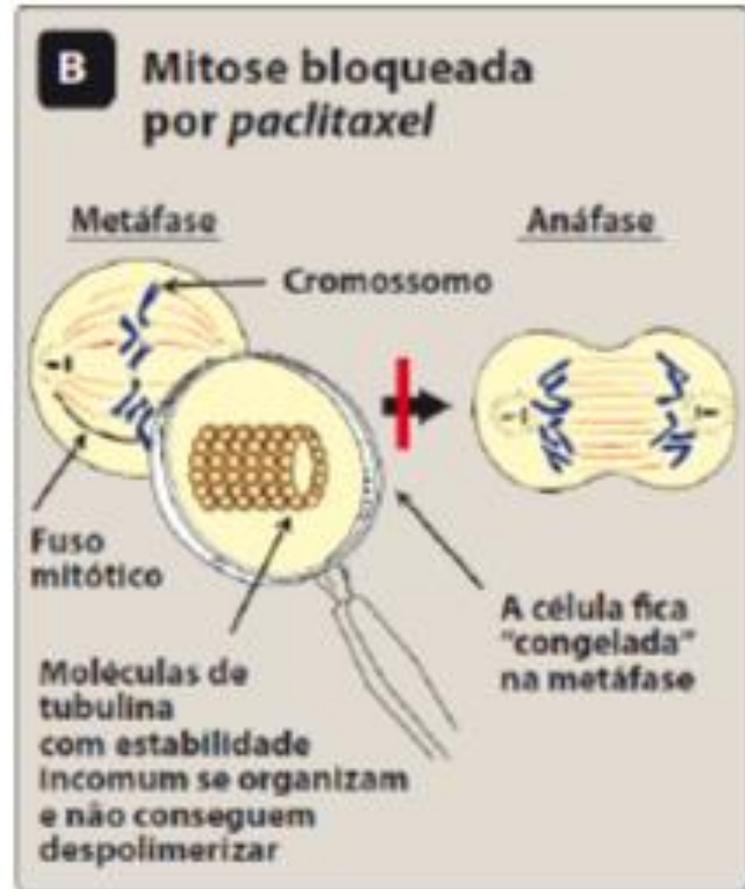
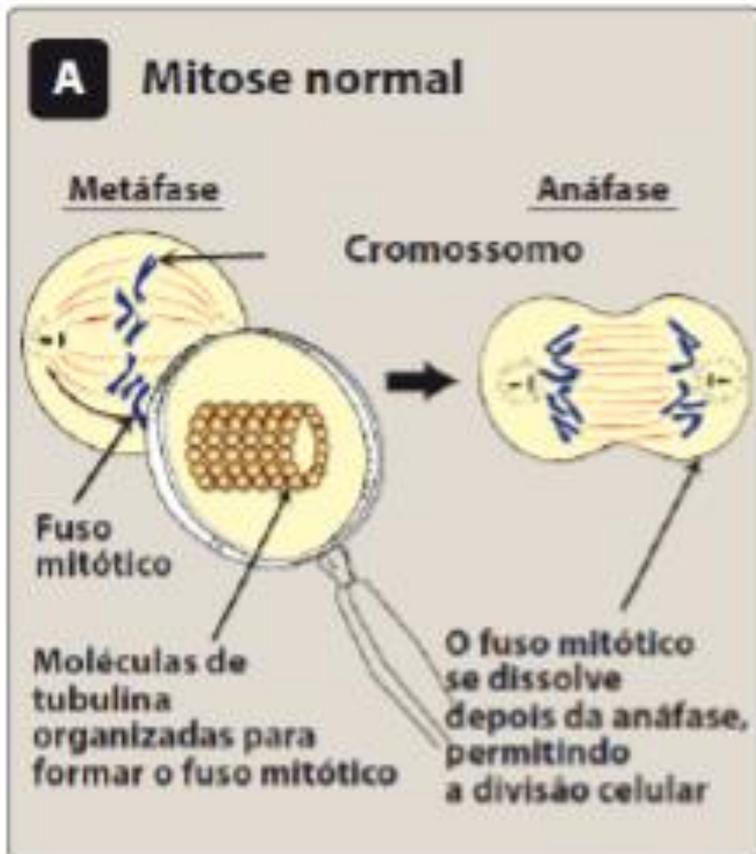
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

Inibidores de mitose - Taxanos





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

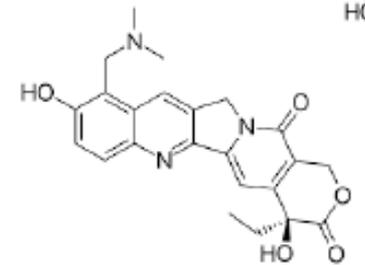
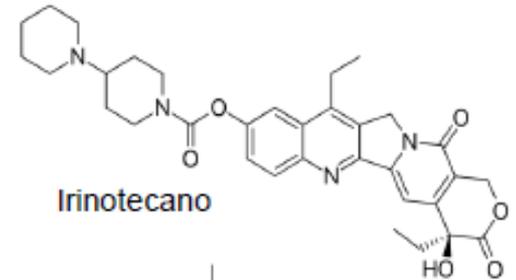
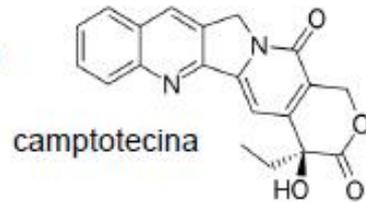
Terapias Convencionais



Quimioterapia

Inibidores da Topoisomerase – Camptotecinas

Irinotecano e topotecano



Topotecano



UFRJ

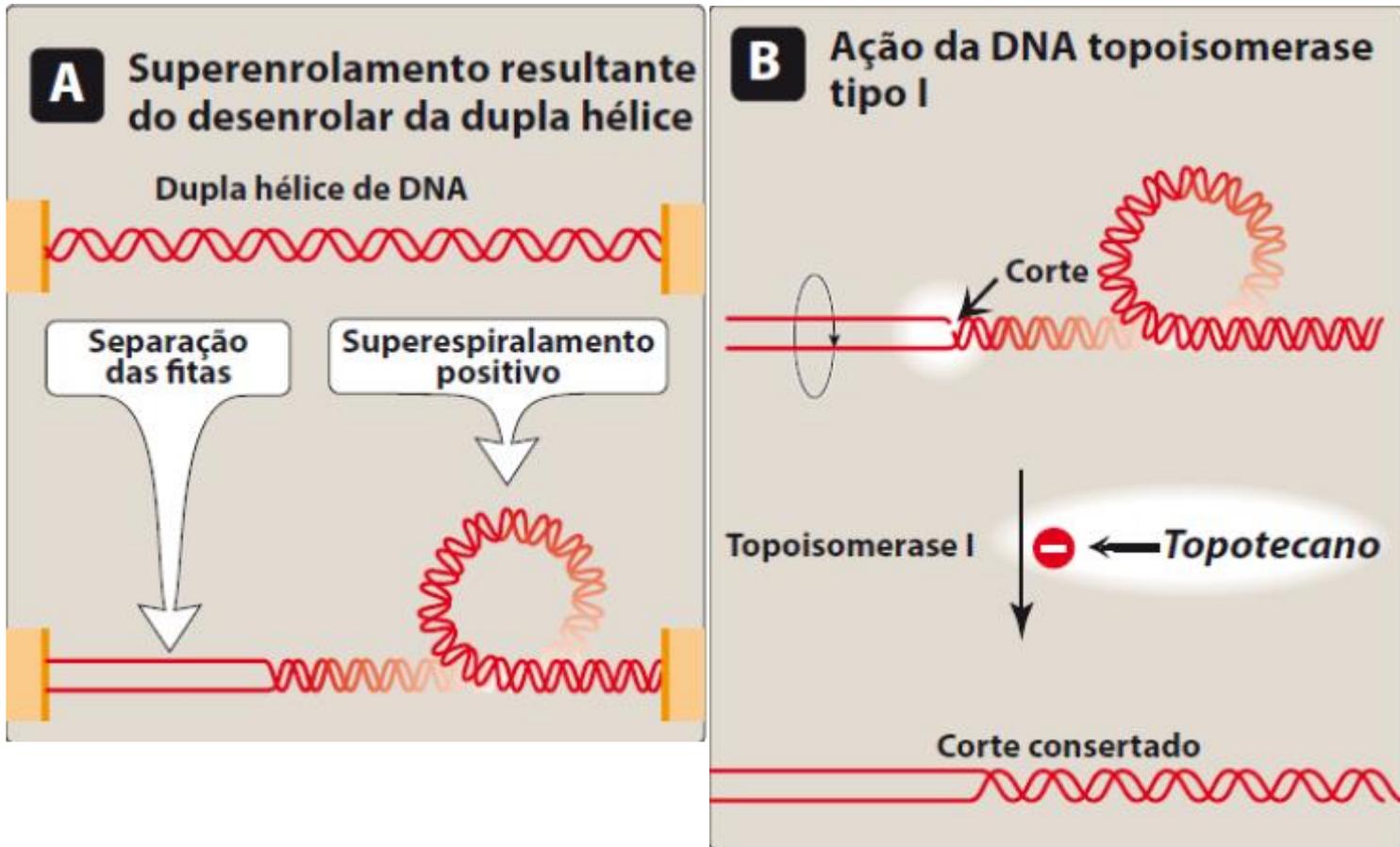
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

Inibidores da Topoisomerase – Camptotecinas





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



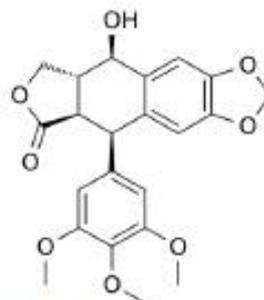
Quimioterapia

Inibidores da Topoisomerase – Derivados de podofilotoxina

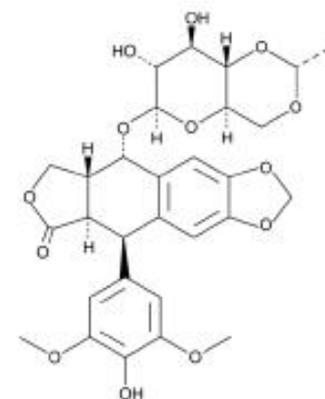
Etoposídeo



*Podophyllum
peltatum*



Podofilotoxina



Etoposídeo



UFRJ

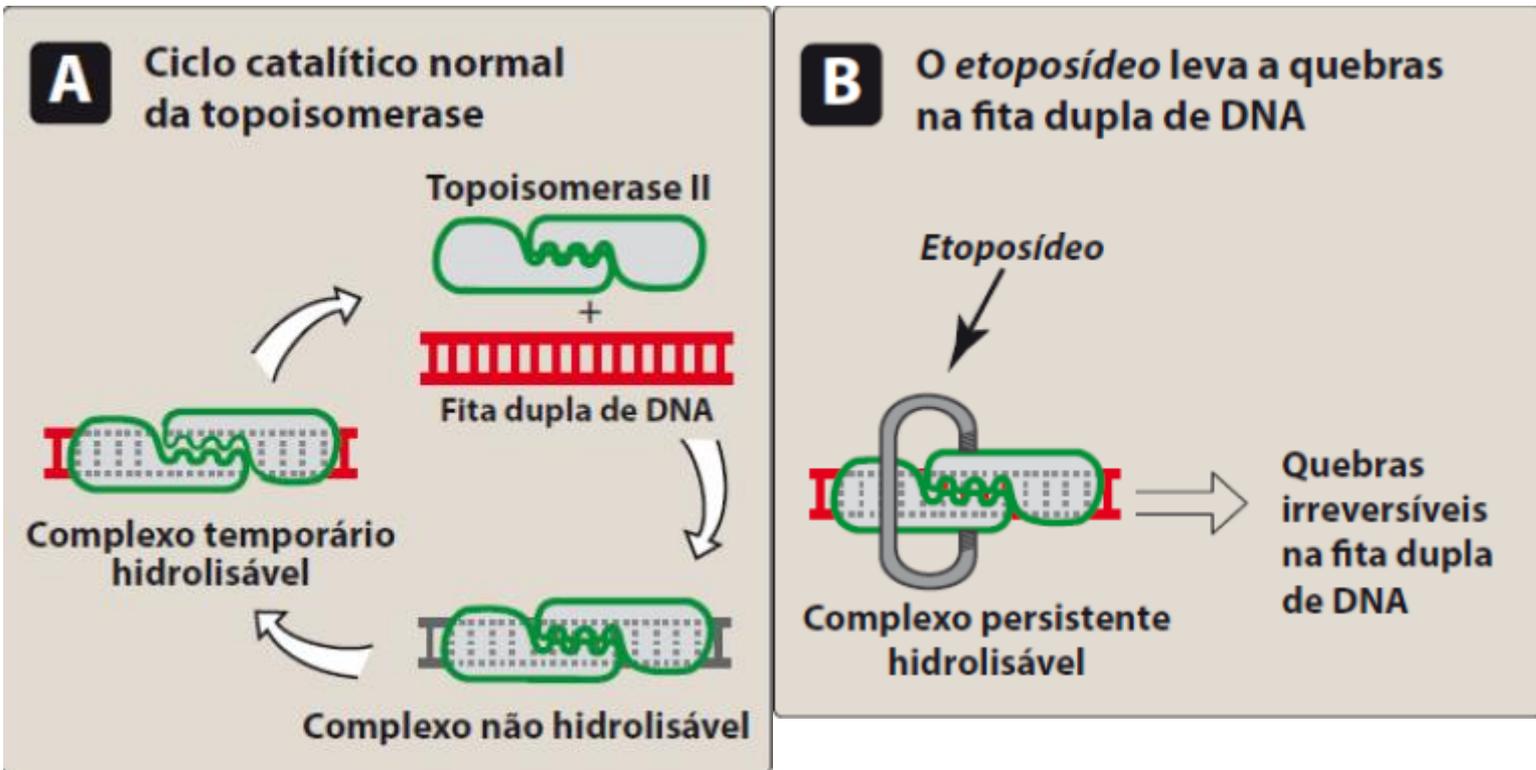
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia

Inibidores da Topoisomerase – Derivados de podofilotoxina





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO



Terapias Convencionais

Quimioterapia

Esquemas de tratamento

Ex.: **R-CHOP** (tratamento de linfoma não Hodgkin)

Rituximabe

Ciclofosfamida

Hidroxi-aunorrubicina (doxorubicina)

Oncovin (vincristina)

Prednisona ou Prednisolona

VCMP (mielomas)

Vincristina, Ciclofosfamida, Melfalano, Prednisona

MINE (linfomas):

Ifosfamida, Mitoxantrona, Etoposídeo

ECF (câncer de esôfago)

Epirubicina, Cisplatina, Fluorouracila

Administração em ciclos (exemplo):

3–4 períodos de 7 dias com descanso de 21 dias



UFRJ

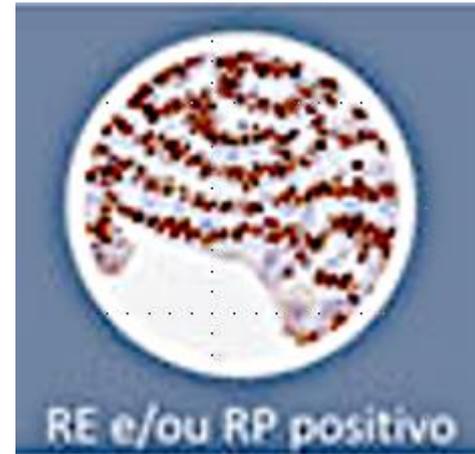
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO



Terapias Convencionais

Quimioterapia

No câncer de mama...



FEC (câncer de mama)
Fluorouracila, Epirrubicina,
Ciclofosfamida

?



UFRJ

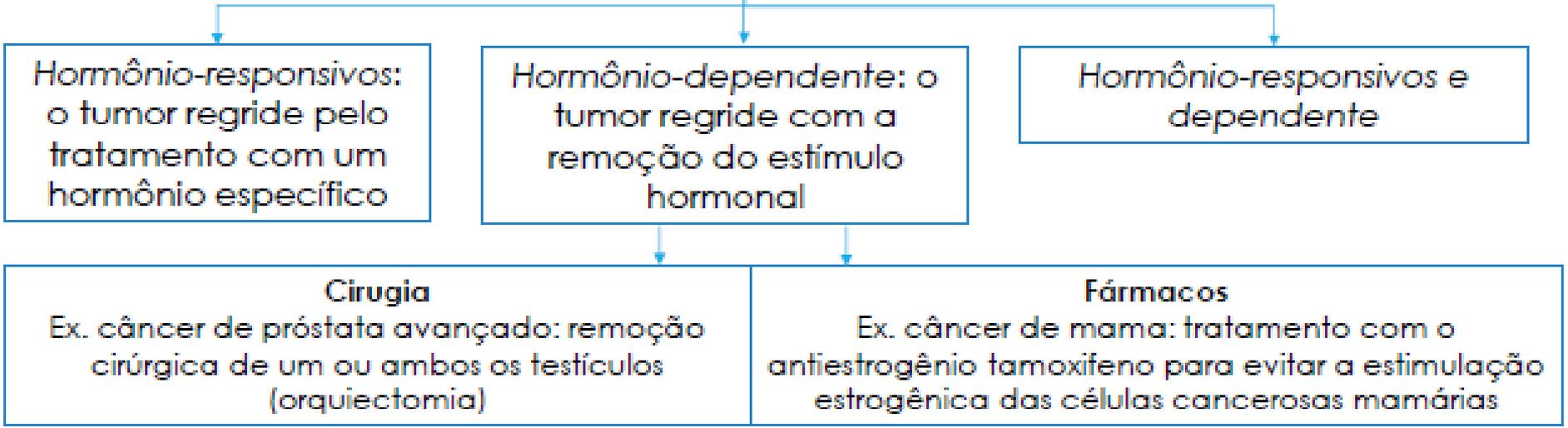
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais



Quimioterapia Antihormônios

TUMORES SENSÍVEIS AOS HORMÔNIOS ESTERÓIDES

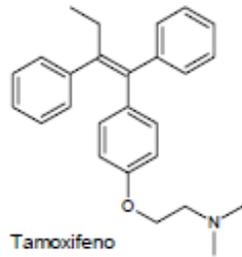


Terapias Convencionais

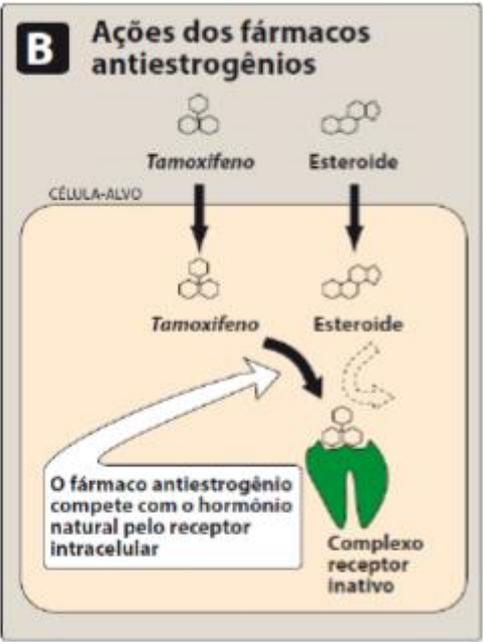
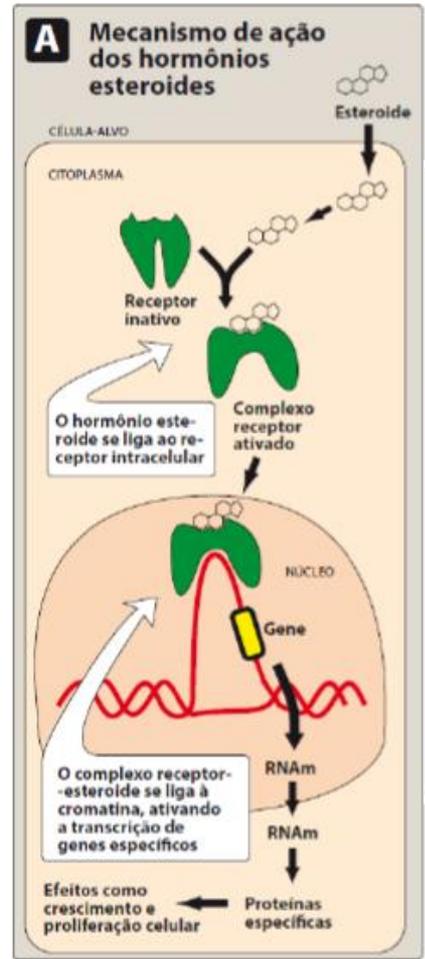
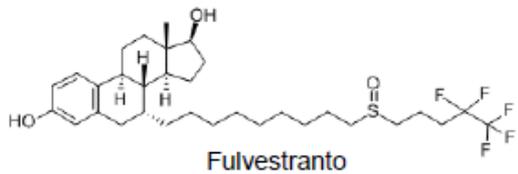
Quimioterapia

Antihormônios – Antiestrogênicos e inibidores de receptor de estrogênio

Tamoxifeno



Fulvestranto e raloxifeno





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

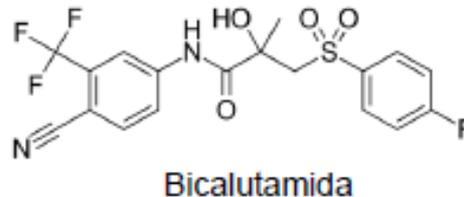
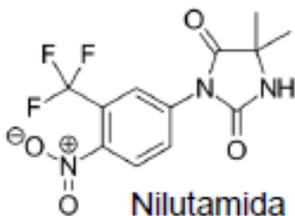
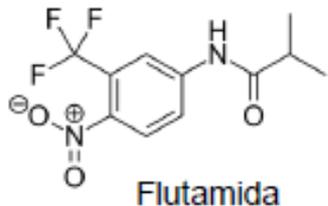
Terapias Convencionais



Quimioterapia

Antihormônios – Antiandrogênios

Flutamida, nilutamida e bicalutamida



Usos: Tratamento de
câncer de próstata



UFRJ

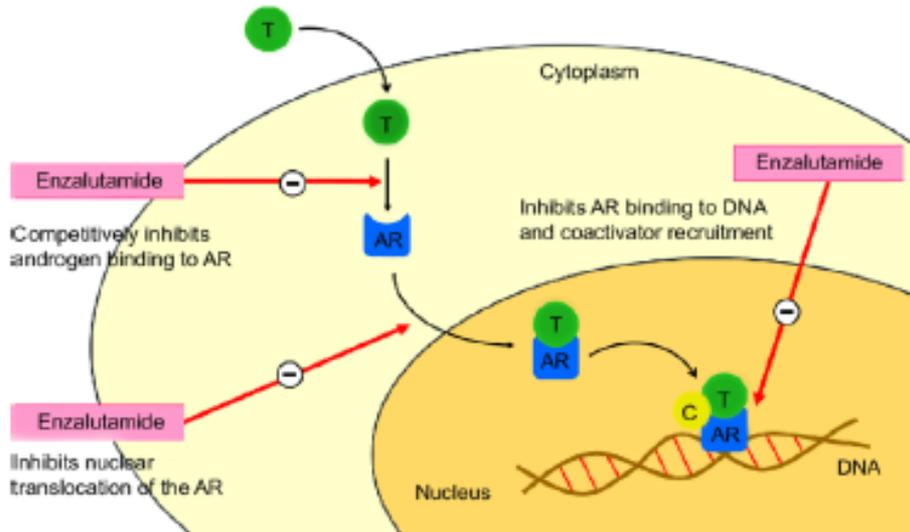
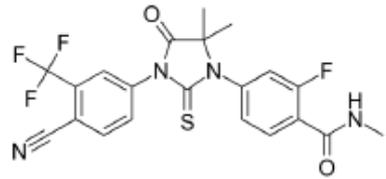
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Terapias Convencionais

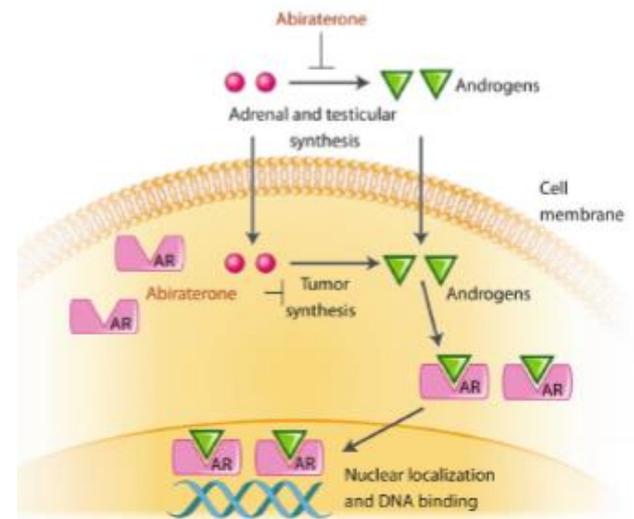
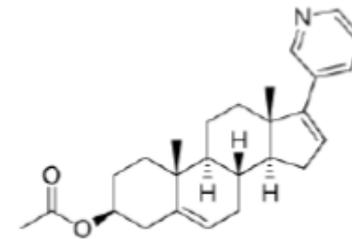


Quimioterapia Antihormônios – Antiandrogênios

Enzalutamida



Acetato de abiraterona





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

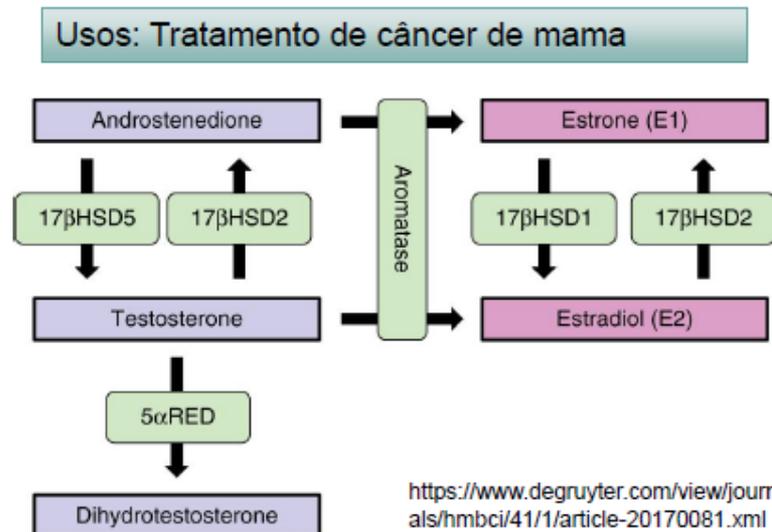
Terapias Convencionais



Quimioterapia

Antihormônios – Inibidores de aromatase

- ▶ Aromatase: enzima responsável pela síntese extrassuprarrenal do estrogênio a partir da androstenediona
- ▶ Tecidos hepático, adiposo, muscular, cutâneo e mamário, incluindo os tumores de mama.
- ▶ Aromatização periférica: fonte importante de estrogênio na mulher (especialmente após a menopausa)
- ▶ Inibidores da aromatase: diminuem a produção de estrogênio





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

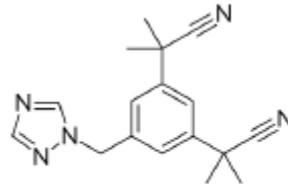
Terapias Convencionais



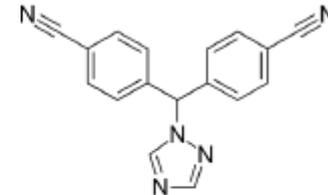
Quimioterapia

Antihormônios – Inibidores de aromatase

Anastrozol e letrozol



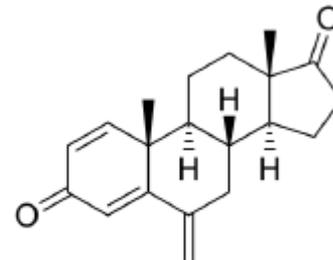
Anastrozol



Letrozol

- ▶ Inibidores da aromatase imidazólicos não esteroidais

Exemestano



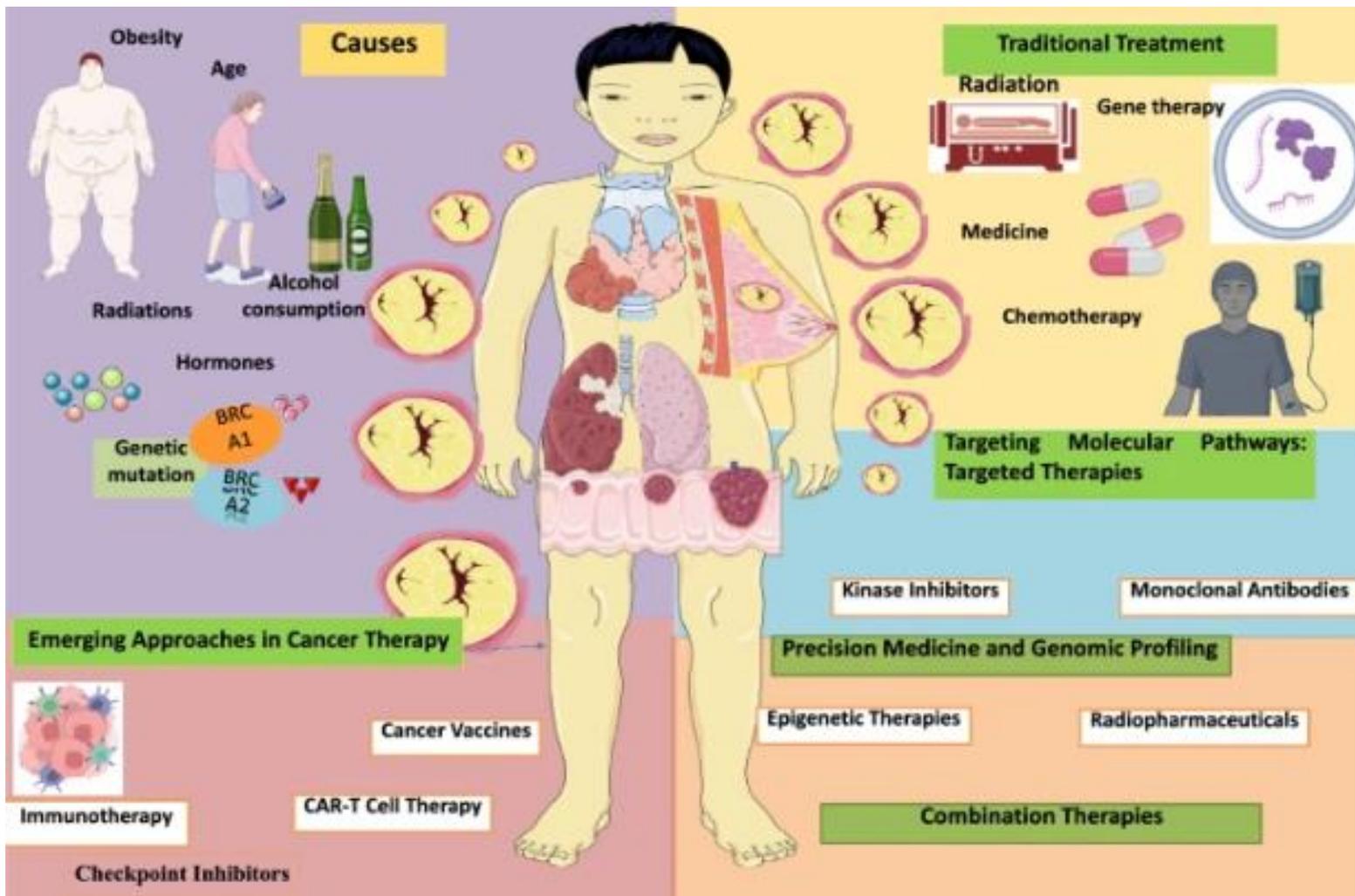
- ▶ Esteróide inibidor irreversível da aromatase



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Evolução das abordagens terapêuticas

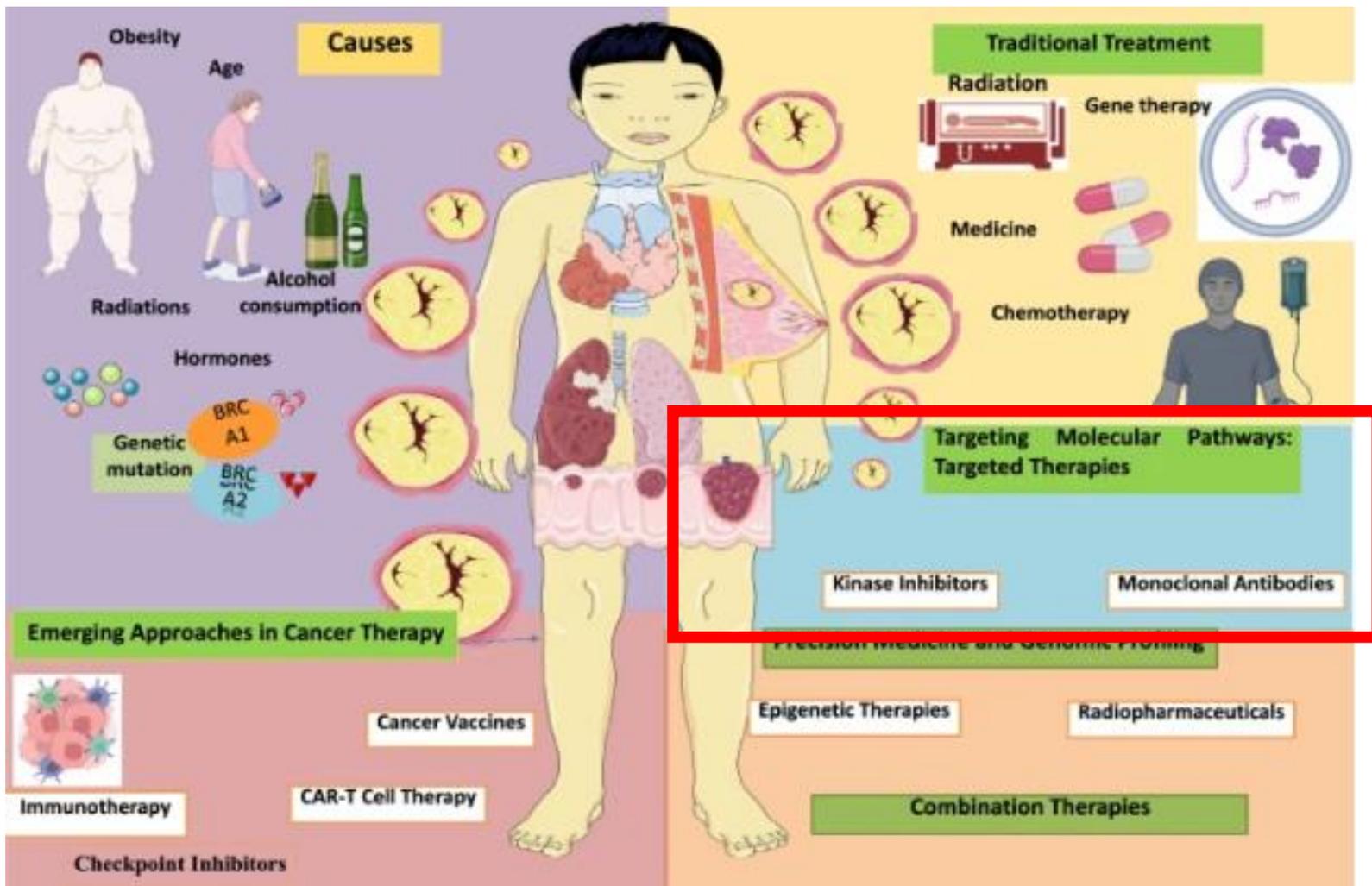




UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Evolução das abordagens terapêuticas





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo

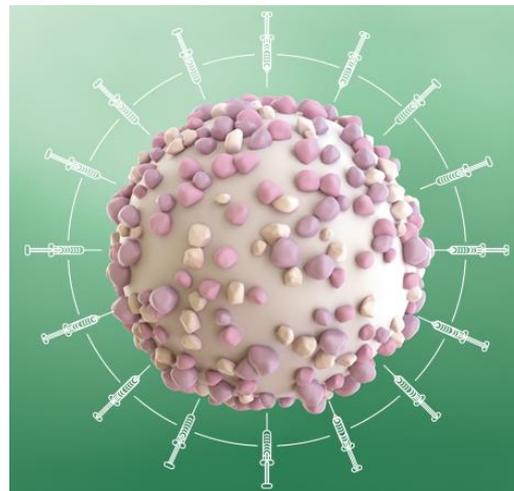


Terapias-Alvo: Avanço no Tratamento Personalizado

A **terapia-alvo** é uma abordagem inovadora no tratamento do câncer, baseada em atacar as células tumorais de **forma precisa e personalizada**

Diferentemente da quimioterapia tradicional, que age de forma geral e pode afetar outras células, a **terapia-alvo identifica e bloqueia moléculas específicas** que são essenciais para o crescimento e a sobrevivência do tumor

O objetivo principal da terapia-alvo é tratar o câncer da **maneira mais eficaz, com o mínimo possível de impacto em células saudáveis**





UFRJ

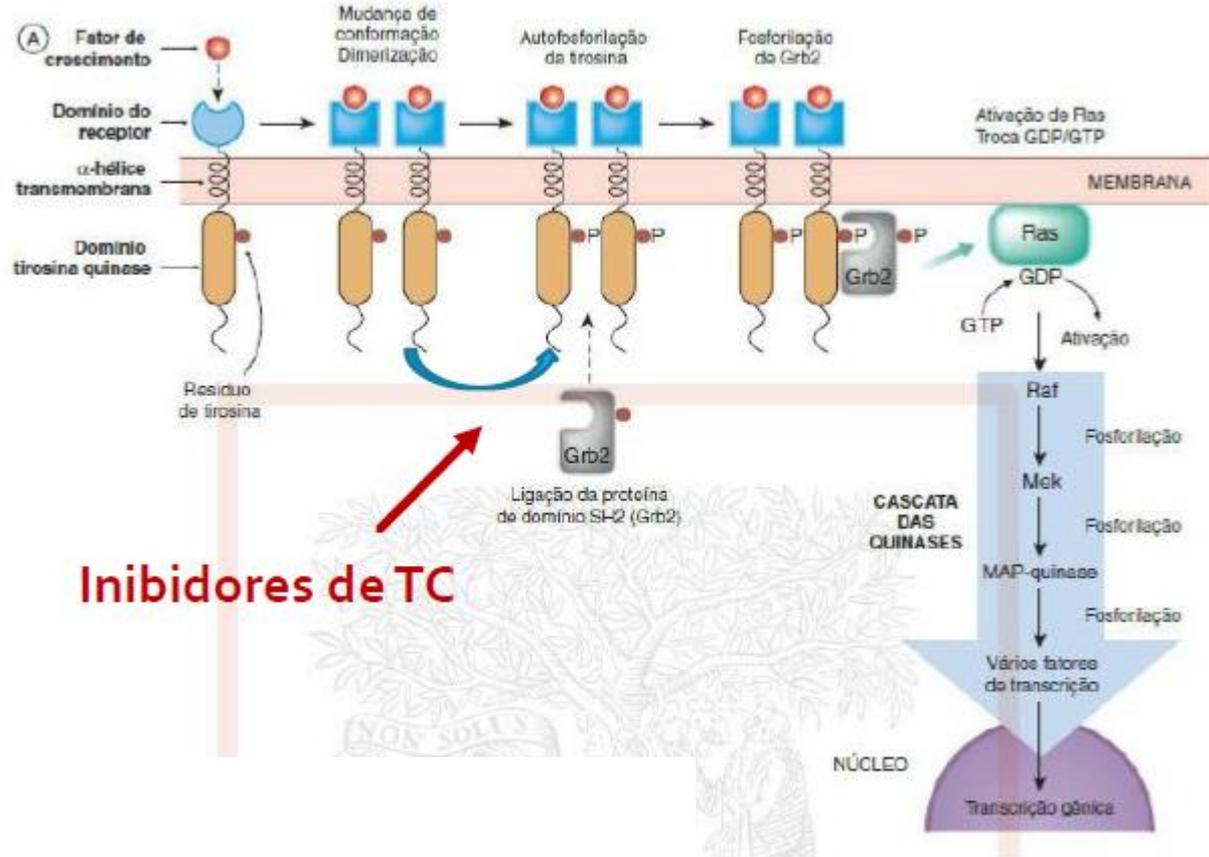
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Inibidores de tirosina cinase

Família de enzimas que realizam a fosforilação do aminoácido tirosina e está envolvida em vários processos importantes no interior da célula, incluindo a transdução de sinais e a divisão celular



Inibidores de TC



UFRJ

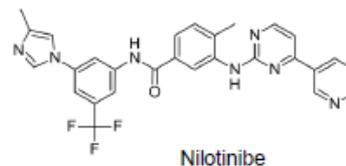
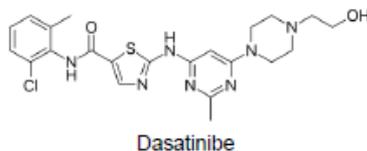
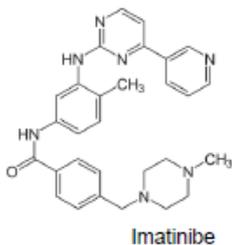
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



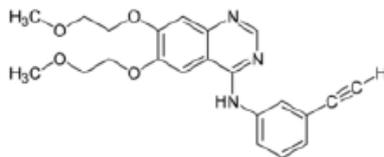
Inibidores de tirosina cinase

Imatinibe, dasatinibe e nilotinibe



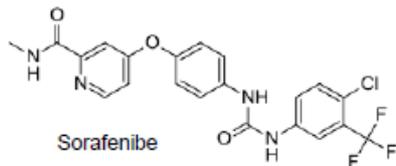
Usos: Tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) e do tumor estromal GI

Erlotinibe

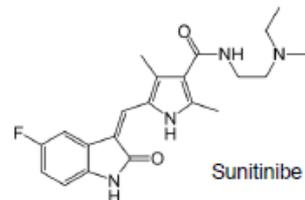


Usos: Tratamento de câncer pulmonar de células pequenas e do câncer de pâncreas

Sorafenibe e sunitinibe



Usos: Carcinoma renal e parte da estratégia de tratamento do carcinoma hepático



Usos: Carcinoma renal, tumores do estroma GI e tumores neuroendócrinos pancreáticos



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Inibidores de tirosina cinase

FÁRMACO	VIA	EFEITOS ADVERSOS	INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES	VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO	OBSERVAÇÕES
<i>Imatinibe</i>	VO	Mielossupressão, retenção de líquidos,	Substratos CYP3A4, <i>varfarina</i>	HC, BCR-ABL	Monitorar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca
<i>Dasatinibe</i>	VO	Mielossupressão, retenção de líquidos, diarreia	Substratos CYP3A4, fármacos ácido redutores	HC, BCR-ABL, eletrólitos	Prolongamento QT
<i>Nilotinibe</i>	VO	Mielossupressão, prolongamento QT, hepatotoxicidade	Substratos CYP3A4, fármacos ácido redutores	HC, BCR-ABL, eletrólitos	Prolongamento QT, administrar em jejum
<i>Erlotinibe</i>	VO	Urticária, DPI; hepatotoxicidade	Substratos CYP3A4, fármacos ácido redutores, <i>varfarina</i>	PMC	Equivale a urticária com resposta aumentada
<i>Sorafenibe</i>	VO	Hipertensão, síndrome mãos-pés; urticária, diarreia, fadiga	Indutores de CYP3A4, <i>varfarina</i>	PA, PMC	Complicações de cicatrização, eventos cardíacos
<i>Sunitinibe</i>	VO	Hipertensão, síndrome mãos-pés; urticária, diarreia, fadiga, hepatotoxicidade, hipotireoidismo	Substratos CYP3A4,	PA, PMC, TSH	Monitorar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca

Figura 46.33

Resumo dos inibidores da tirosinocinase.

VO, via oral; DPI, doença pulmonar intersticial; PMC, painel metabólico completo; HC, hemograma completo; TSH, hormônio estimulante da tireoide; PA, pressão arterial; BCR-ABL, medida da atividade da tirosinocinase presente nas células leucêmicas.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo

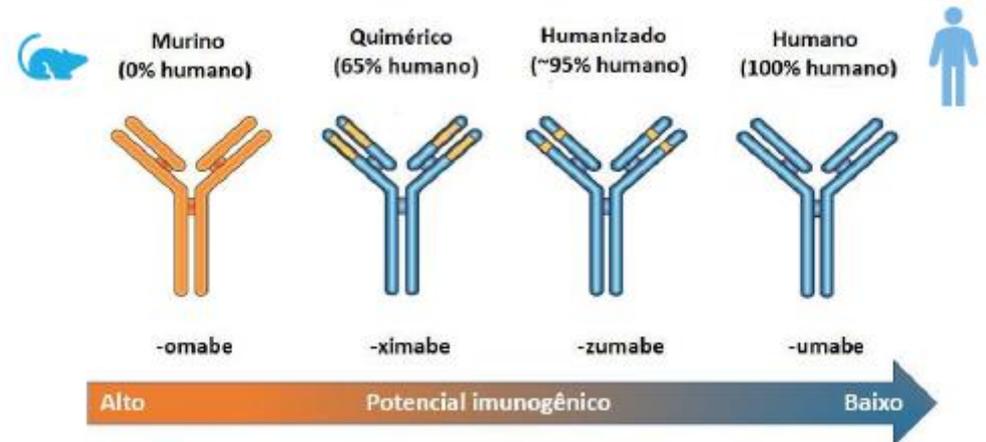
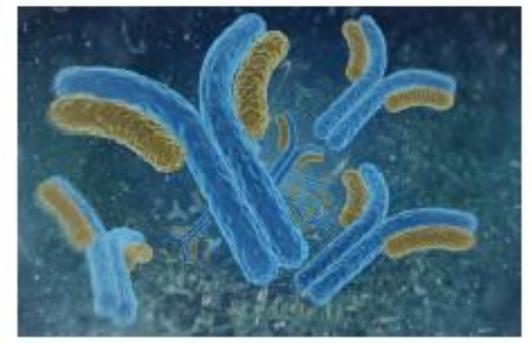


Anticorpos monoclonais

Nova fronteira para obtenção de fármacos

Aplicada na obtenção de fármacos anticâncer

Alvos específicos
"Poucos efeitos adversos"





UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Anticorpos monoclonais

Antígeno-alvo	Anticorpo monoclonal	Nome comercial	Tipo	Ano de registro	Indicação clínica	Empresa detentora do registro sanitário
PD1	Nivolumabe	Opdivo®	Humano	2016	Melanoma; pulmão; células renais	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.
CTLA-4	Ipilimumabe	Yervoy®	Humano	2012	Melanoma	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.
CD30	Brentuximabe vedotina	Adcetris®	Quimérico	2014	Linfoma de Hodgkin CD30+; linfoma anaplásico de grandes células sistêmico	Takeda Farma Ltda.
FCEV	Bevacizumabe	Avastin®	Humanizado	2005	Colorretal; pulmão; mama; células renais; ovário, tuba uterina e peritoneal; colo do útero	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
	Ramucirumabe	Cyramza®	Humano	2016	Gástrico	Eli Lilly do Brasil Ltda.

**UFRJ**UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Anticorpos monoclonais

EGFR	Cetuximabe	Erbix®	Quimérico	2006	Colorretal; cabeça e pescoço	Merck S/A
	Nimotuzumabe	Cimaher®	Humanizado	2009	Gliomas (população pediátrica)	Eurofarma Laboratórios S.A.
	Panitumumabe	Vectibix®	Humano	2010	Colorretal	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. *
CD20	Rituximabe	Mabthers®	Quimérico	1998	Linfoma não-Hodgkin; leucemia linfocítica crônica; artrite reumatoide e vasculites	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
	Obinutuzumabe	Gazyva®	Humanizado	2015	Leucemia linfocítica crônica	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
	Ofatumumabe	Arzerra®	Humano	2015	Leucemia linfocítica crônica	GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
HER2	Pertuzumabe	Perjeta®	Humanizado	2013	Mama	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
	Trastuzumabe	Herceptin®	Humanizado	1999	Mama; gástrico	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
	Trastuzumabe entansina	Kadcyla®	Humanizado	2014	Mama	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.



UFRJ

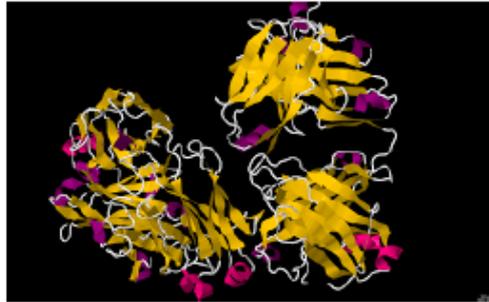
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Anticorpos monoclonais

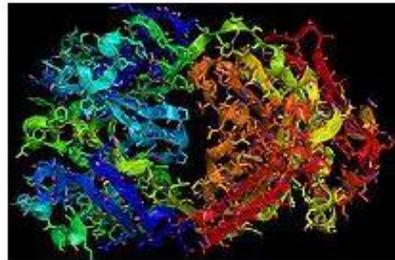
Rituximabe



Alvo: CD20

Usos: Tratamento de linfomas,
leucemia linfocítica crônica e
artrite reumatoide

Trastuzumabe



Alvo: HER2

Usos: Câncer de mama

Cetuximabe e panitumumabe

- ▶ Exercem seus efeitos antineoplásicos no **receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR)** na superfície das células cancerosas, interferindo em seu crescimento.

Bevacizumabe

- ▶ Se liga ao **fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A)** e interrompe seu estímulo na formação de novos vasos sanguíneos (neovascularização).



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Anticorpos monoclonais

Outros Anticorpos Monoclonais:

- ▶ Alentuzumabe: leucemia linfocítica crônica de célula B refratária
- ▶ Atezolizumabe: câncer de mama
- ▶ Tositumomabe: usado em recaídas do linfoma não Hodgkin

- ▶ Outros usos dos AMC: doença inflamatória intestinal, a psoríase, artrite reumatoide, COVID-19



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Anticorpos monoclonais

FÁRMACO	VIA	EFEITOS ADVERSOS	INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES	VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO	OBSERVAÇÕES
<i>Trastuzumabe</i>	IV	Miocardiopatia, febre e calafrios relacionados com infusão; toxicidade pulmonar; cefaleia; N, V, neutropenia em combinação com quimioterapia		LEMP; HC, oxidação pulmonar devido a reações de infusão	Toxicidade embrio-fetal
<i>Rituximabe</i>	IV	Reações de infusão fatais, SLT, reações mucocutâneas, LEMP	<i>Cisplatina</i>	Sinais vitais durante a infusão, testes laboratoriais para SLT	Reativação fatal da hepatite B; necessária pré-medicação antes da infusão para prevenir reações
<i>Bevacizumabe</i>	IV	Hipertensão, perfuração GI, proteinúria, problemas com cicatrização, sangramentos		PA, proteínas na urina, sinais e sintomas de sangramentos	Suspender em procedimentos cirúrgicos recentes ou programados
<i>Cetuximabe</i>	IV	Urticária, depleção de eletrólitos, reações de infusão, D		Eletrólitos e sinais vitais durante a infusão	Necessária pré-medicação antes da infusão, urticária com aumento da resposta

Figura 46.28

Resumo dos anticorpos monoclonais.

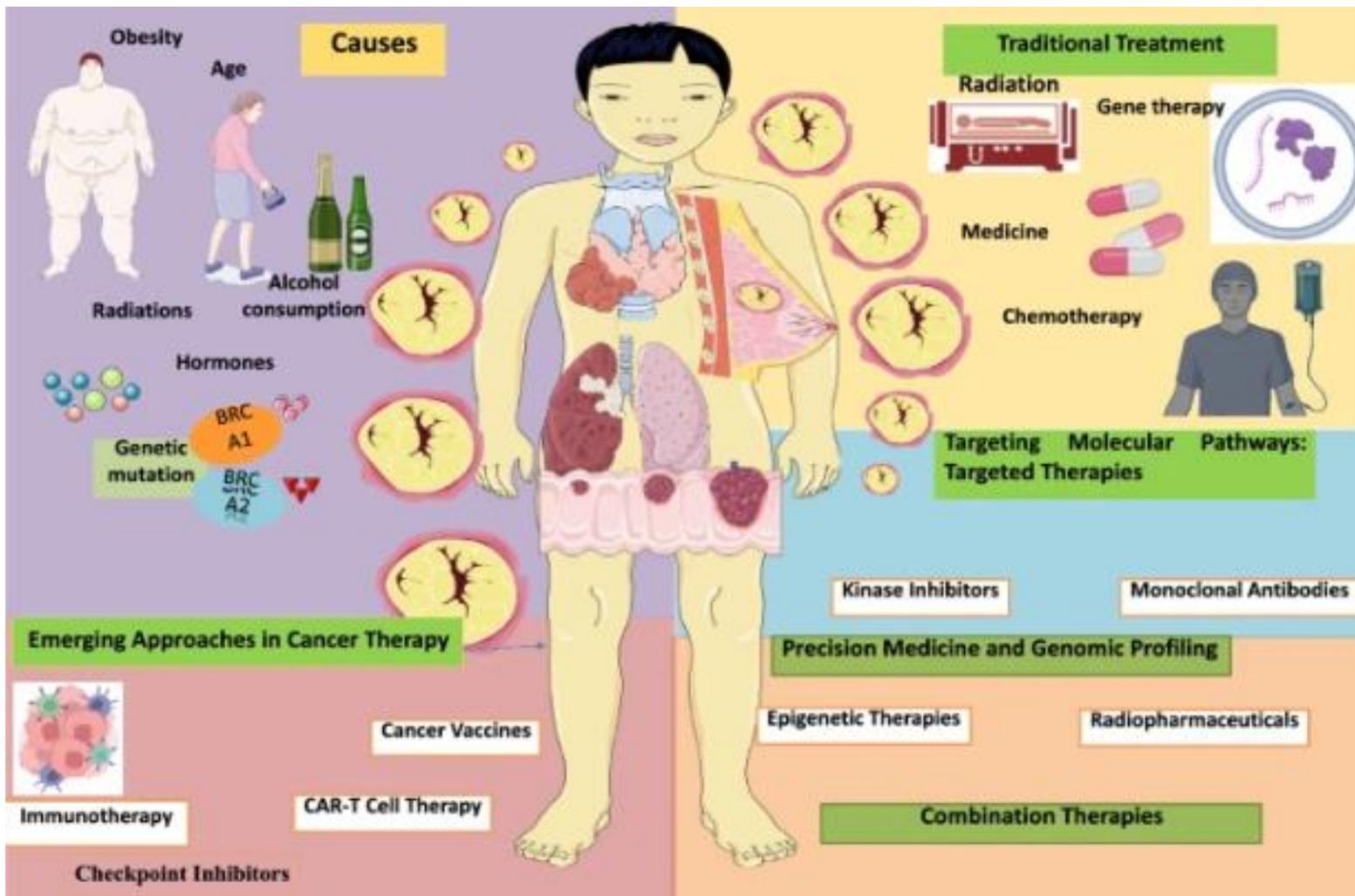
IV, intravenosa; N, náusea; V, êmese; FEVE, fração de ejeção ventricular esquerda; HC, hemograma completo; GI, gastrointestinal; PA, pressão arterial; D, diarreia; SLT, síndrome de lise de tumor; LEMP, leucoencefalopatia multifocal progressiva.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Evolução das abordagens terapêuticas

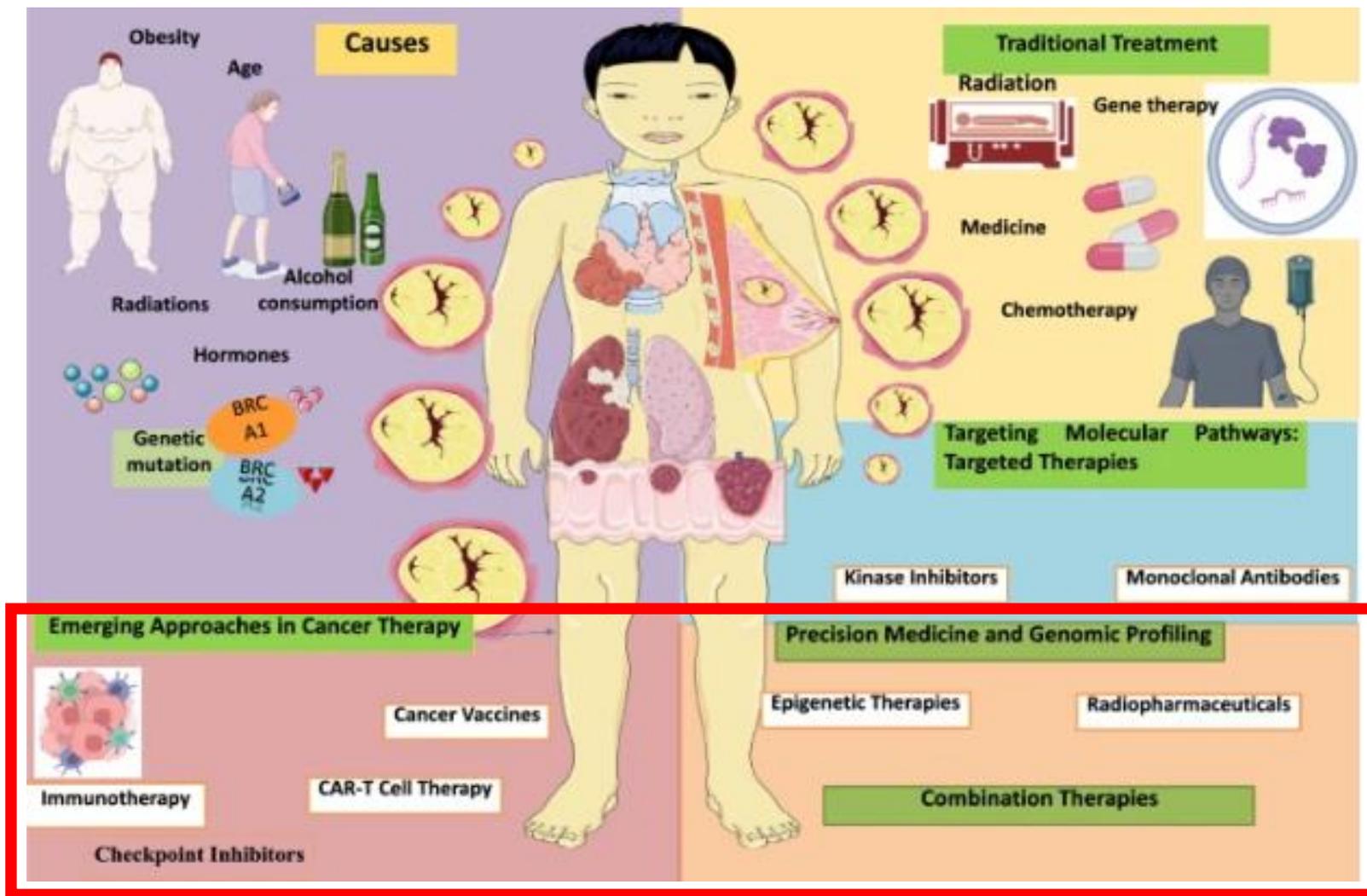




UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Evolução das abordagens terapêuticas





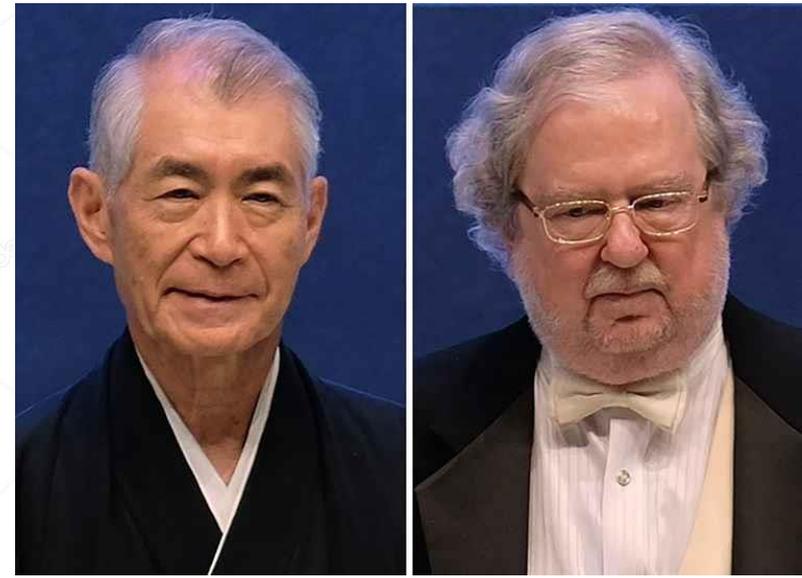
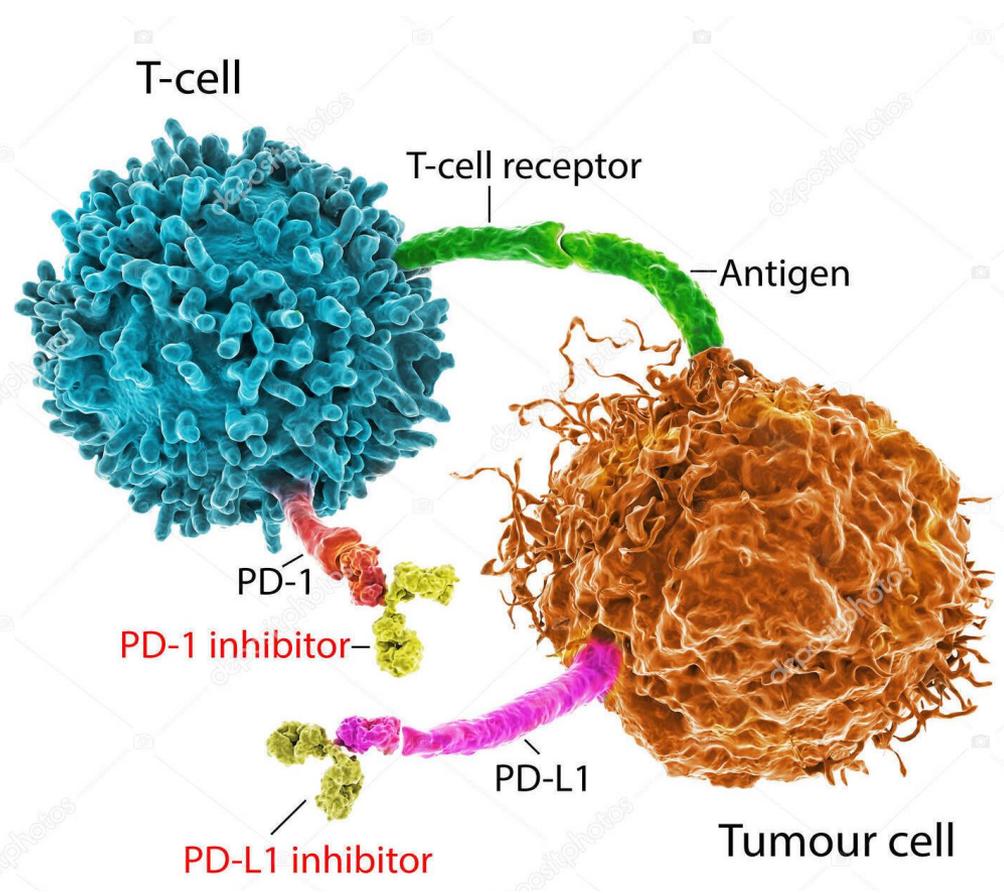
UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Inibidores de Checkpoints Imunológicos



James P. Allison e Tasuku Honjo
(Nobel de Medicina 2018)



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Inibidores de Checkpoints Imunológicos

Os inibidores de checkpoint imunológico são novos fármacos que ativam o sistema imunológico para combater células cancerígenas. Eles são uma forma de imunoterapia.

Como funcionam

- Bloqueiam a ligação entre proteínas de checkpoint e suas proteínas “parceiras”
- Impedem que o sinal de “desligado” seja enviado
- Permitem que as células T matem células cancerígenas



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Inibidores de Checkpoints Imunológicos

Vantagens

- Têm sido úteis no tratamento de vários tipos de câncer, como melanoma, cancro do pulmão, cancro do rim, cancro da bexiga, cancro da cabeça e pescoço e linfoma de Hodgkin
- Aumento significativo do tempo e da qualidade de vida do paciente

Desvantagens

- Podem ter efeitos secundários, como fadiga, tosse, náuseas, perda de apetite, erupção cutânea e comichão
- Podem causar efeitos adversos inflamatórios, que podem afetar qualquer órgão
- Podem levar a uma cascata imprevisível e tóxica de eventos autoimunes



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Inibidores de Checkpoints Imunológicos – Antígenos-alvos

PD-1

- Interage com as ligantes PD-L1 e PD-L2, diminuindo a produção de citocinas e a expressão de proteínas de sobrevivência
- Contribui para a prevenção de doenças autoimunes
- Fármacos inibidores: **Pembrolizumab** e **Nivolumab**

PD-L1

- Está presente em células normais e cancerígenas
- A ligação de PD-L1 a PD-1 impede que as células T matem células tumorais
- Fármacos inibidores: **Atezolizumab**, **Avelumab** e **Durvalumab**

CTLA-4

- Transmite um sinal inibitório para os linfócitos T
- Negativamente regula a ativação de linfócitos T
- Fármaco inibidor: **Ipilimumab**



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Terapia epigenética

A terapia epigenética é um tratamento contra o câncer que utiliza fármacos que atuam no epigenoma. As alterações epigenéticas são reversíveis e podem ser alvos para terapias

Como funciona:

- Os inibidores de DNA metiltransferase (DNMT) e inibidores de histona desacetilase (HDAC) são classes principais de fármacos epigenéticos
- A terapia combinada é um método que usa múltiplos tratamentos ao mesmo tempo, como cirurgia, fármacos epigenéticos, radioterapia, quimioterapia e terapias direcionadas.



UFRJ

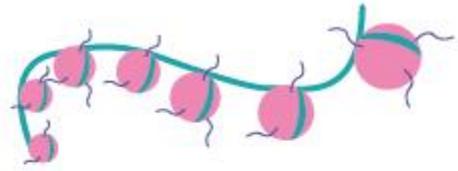
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO



Terapias-Alvo

Terapia epigenética

Genética Clássica



Mutação

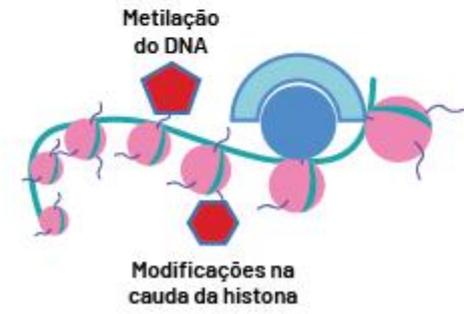
Mutação, recombinação e
transposição em sequências do DNA



Epigenética



DNA e modificação
das histonas



Metilação
do DNA

Modificações na
cauda da histona



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Terapias-Alvo



Terapia epigenética

Exemplos de fármacos epigenéticos

- **Vorinostat**, usado para tratar linfoma cutâneo de células T
- **Panobinostat** e **Belinostat**, usados para tratar mieloma múltiplo
- **Romidepsina**, usado para tratar linfoma
- **Azacitidina** e **decitabina**, usadas para tratar leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica

Vantagens e limitações

- Podem ser menos tóxicos do que a quimioterapia
- Podem ser usados em combinação com quimioterapia e/ou fármacos direcionados
- No entanto, podem ter altos níveis de toxicidade e falta de especificidade de ação

Ensaio clínico

- Os fármacos epigenéticos têm sido testados em ensaios clínicos e apresentaram resultados favoráveis



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Inovações e Tendências Futuras

Novas abordagens promissoras



Terapia com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

As células CAR-T são células imunes que foram projetadas para produzir uma proteína chamada receptor de antígeno quimérico (CAR)

Essa proteína é projetada para se prender a um alvo encontrado em uma célula cancerosa, acionando a célula imune para atacá-la e destruí-la

Sete terapias com células CAR-T foram aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) desde 2017, e alguns dos primeiros receptores da terapia CAR-T estão livres do câncer há mais de uma década



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Inovações e Tendências Futuras

Novas abordagens promissoras

Terapia com células CAR-T



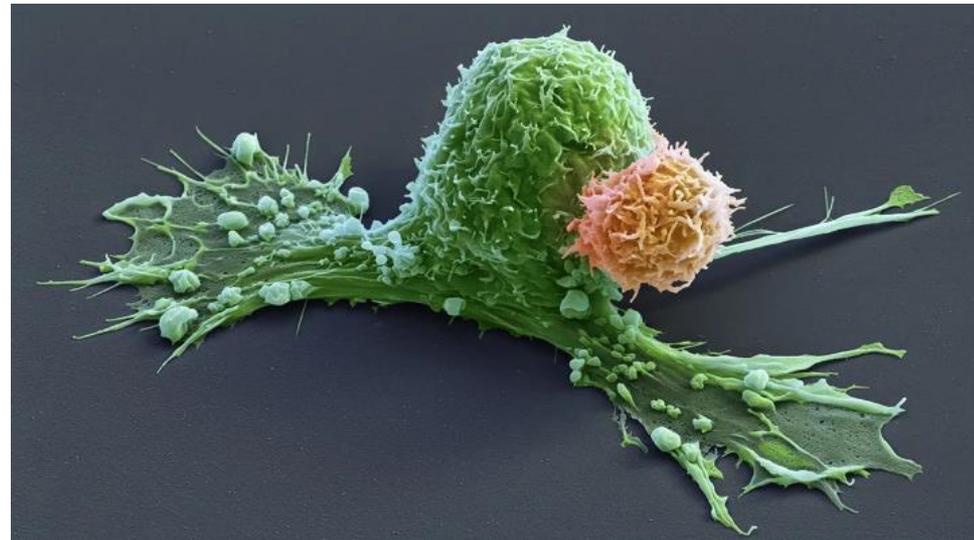
[nature](#) > [news](#) > [article](#)

NEWS | 17 February 2025

Woman in cancer remission for record 19 years after CAR-T immune treatment

CAR-T-cell therapy treated a girl with a rare childhood cancer, raising hopes for future recipients of the approach.

By [Heidi Ledford](#)



Fonte: https://www.nature.com/articles/d41586-025-00507-3?utm_source=Live+Audience&utm_campaign=e83e0a0276-nature-briefing-daily-20250218&utm_medium=email&utm_term=0_b27a691814-e83e0a0276-51448840.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Inovações e Tendências Futuras

Novas abordagens promissoras

Edição de DNA e terapia gênica



A edição de DNA e a terapia gênica podem ser usadas no tratamento do câncer para identificar e modificar genes associados à doença

Edição de DNA

- A tecnologia CRISPR-Cas9 pode ser usada para identificar e modificar genes associados ao câncer
- Pode ser usada para criar terapias direcionadas, que podem ser mais precisas e eficazes e induzir o sistema de reparo do DNA.

Terapia gênica

- A terapia gênica pode ser usada para fornecer uma cópia funcional do gene danificado
- A terapia gênica pode ser usada para aumentar a disponibilidade de genes modificadores da doença
- A terapia gênica pode ser usada para suprimir a atividade de um gene danificado
- A terapia gênica pode ser administrada no órgão alvo (terapia genética *in vivo*) ou usada para modificar células retiradas do hospedeiro (terapia genética *ex vivo*)



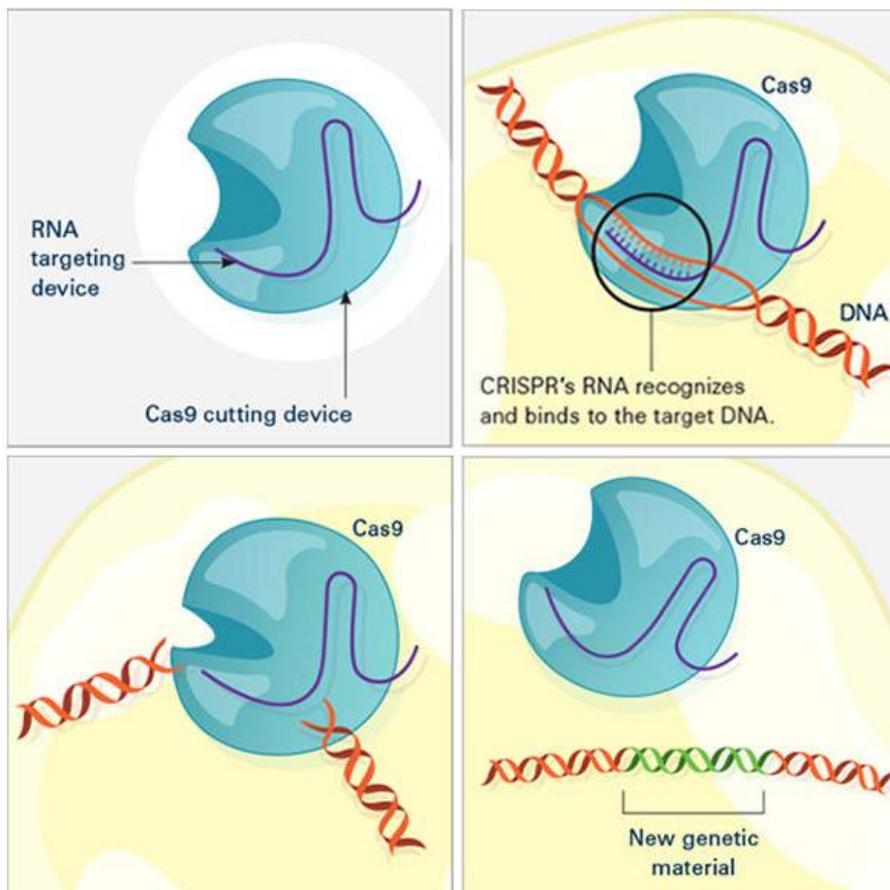
UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Inovações e Tendências Futuras

Novas abordagens promissoras

Edição de DNA



Fonte: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/crispr-cancer-research-treatment>.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

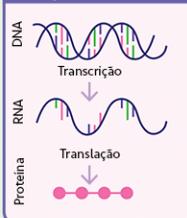
Inovações e Tendências Futuras

Novas abordagens promissoras

Vacinas de RNA mensageiro

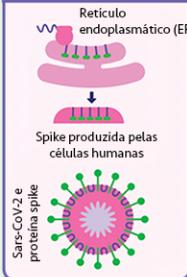


1. O processo natural



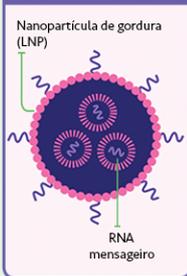
O RNA mensageiro (mRNA) funciona como uma espécie de "decalque" do DNA: ele contém a cópia perfeita de um determinado gene. Ao contrário do DNA, que é formado por uma fita dupla, o mRNA é uma fita simples. Mas é o suficiente: usando apenas essas instruções, os ribossomos das células já conseguem fabricar uma determinada proteína.

2. O mRNA alterado



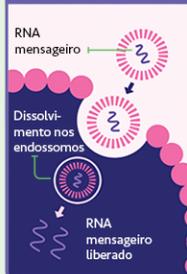
Se você criar moléculas com RNA mensageiro modificado e inseri-las nas células, pode induzi-las a produzir diversos tipos de proteína: inclusive aquelas que normalmente não existem no corpo humano, como a spike do coronavírus (que é usada nas vacinas).

3. A bolinha



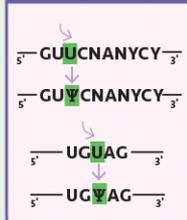
Mas há um problema: como transportar esse RNA que você criou em laboratório até as células, sem que ele seja atacado e destruído pelo organismo? O segredo está nas nanopartículas de lipídeos (LNPs), bolinhas de gordura que protegem o mRNA.

4. A entrada



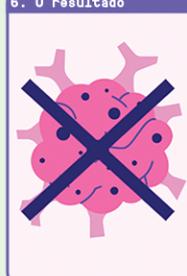
As LNPs são injetadas no corpo e penetram nas células. Aí vão até os endossomos, estruturas celulares onde algo interessante acontece: o pH (nível de acidez) deles dissolve as bolinhas de gordura, liberando o RNA mensageiro – que agora está pronto para atuar na célula.

5. O truque



Mas o corpo não é bobo. Ele percebe que aquele RNA é diferente, veio de fora – e não o aceita. Em 2008, a bióloga Katalin Karikó descobriu como driblar isso: trocando uma das "letras" genéticas do RNA, a uridina (U), por pseudouridina (Ψ). Isso não altera a ação dele (a pseudouridina está naturalmente presente no organismo); só evita que seja rejeitado.

6. O resultado



A célula aceita o mRNA e começa a fabricar a proteína que está "escrita" nele. A vacina da Pfizer, que ensina o corpo a produzir a spike do coronavírus, é um exemplo. Mas essa tecnologia pode ter vários outros usos, como tratar câncer e doenças genéticas.



Katalin Karikó e Drew Weissman (Nobel de Medicina 2023)



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Inovações e Tendências Futuras

Novas abordagens promissoras

Nanotecnologia aplicada a fármacos

- Nanopartículas magnéticas: São colocadas na região tumoral e liberam calor quando submetidas a um campo magnético
- Nanopartículas que liberam fármacos com radiação X: Sensibilizam as células cancerígenas à radioterapia
- Nanofármacos: Fornecem sistemas inteligentes de entrega de droga, com biocompatibilidade melhorada

Vantagens da nanotecnologia no tratamento do câncer

- Aumento da concentração no alvo
- Direcionamento da ação
- Liberação controlada
- Melhoria da especificidade, eficácia e tolerabilidade dos tratamentos
- Menos efeitos colaterais negativos do que com a quimioterapia convencional

Desafios da nanotecnologia no tratamento do câncer

- Preocupações com toxicidade
- Necessidade de melhorar as estratégias de administração de medicamentos
- Necessidade de aumentar a estabilidade do transportador





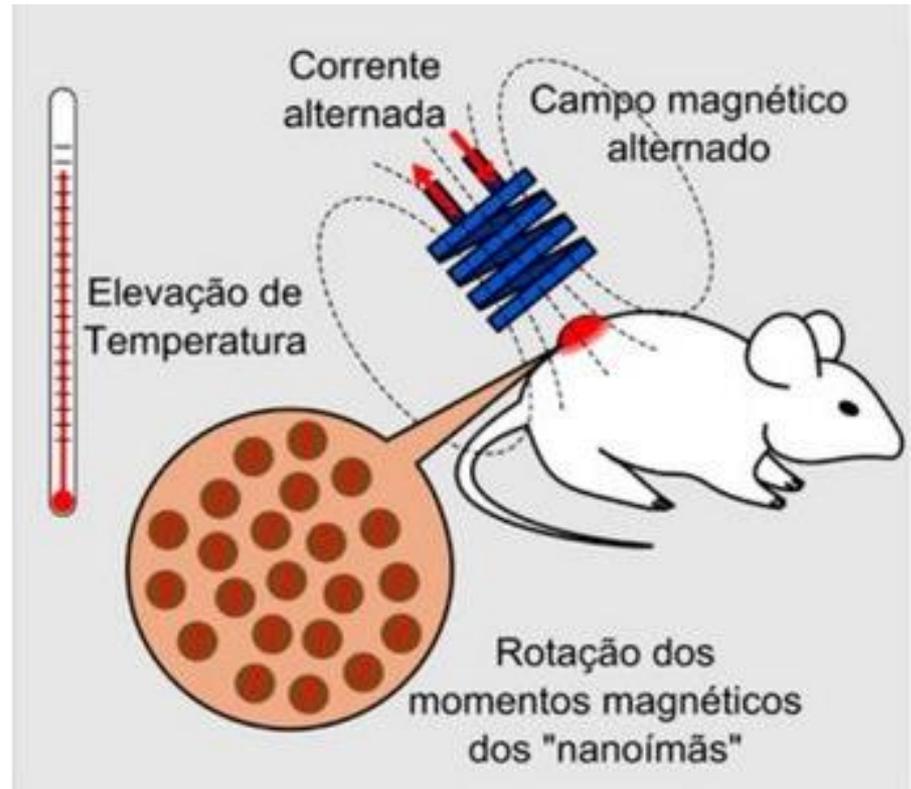
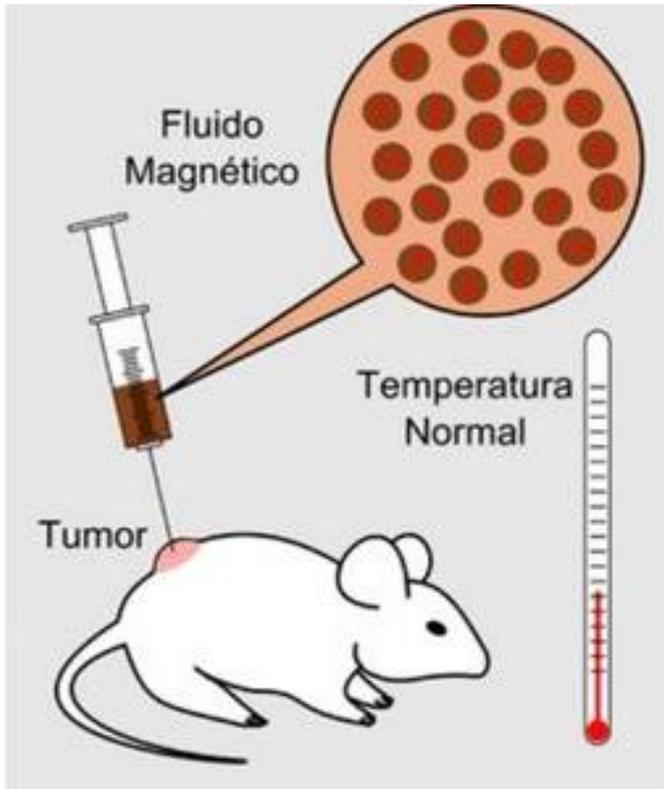
UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Inovações e Tendências Futuras

Novas abordagens promissoras

Nanotecnologia aplicada a fármacos



Fonte: <https://ufg.br/n/84857-estudo-utiliza-nanotecnologia-em-tratamentos-contr-o-cancer?atr=en&locale=en>.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO



Objetivos alcançados?

Abordagens terapêuticas das doenças oncológicas: estratégias farmacológicas atuais e potenciais de inovação com ênfase em terapias-alvo

1. Foram compreendidas as principais estratégias farmacológicas no tratamento do câncer?
2. Conseguimos diferenciar terapias convencionais e terapias-alvo?
3. Conseguimos discutir as novas abordagens terapêuticas e potenciais inovações?

Comparação entre tratamentos convencionais e inovadores no câncer

- Os tratamentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia, atuam de forma ampla, destruindo células cancerígenas, mas também afetando células saudáveis, o que resulta em efeitos colaterais significativos
- Já as terapias inovadoras, como terapias-alvo e imunoterapia, oferecem maior precisão ao atacar mecanismos específicos do câncer ou estimular o sistema imunológico, resultando em maior eficácia e menor toxicidade

Impacto da inovação na sobrevida e qualidade de vida

- As novas abordagens terapêuticas têm melhorado a sobrevida dos pacientes ao oferecer tratamentos mais eficazes e duradouros, reduzindo recaídas e resistência tumoral
- Além disso, a menor toxicidade das terapias-alvo e da imunoterapia melhora a qualidade de vida, reduzindo efeitos colaterais debilitantes e permitindo um cotidiano mais próximo da normalidade

Barreiras no acesso a terapias-alvo

- Apesar dos avanços, as terapias-alvo ainda enfrentam desafios no acesso devido ao alto custo, limitações na disponibilidade no setor público e critérios rígidos para indicação
- Além disso, a necessidade de testes genéticos para identificar pacientes elegíveis pode ser uma barreira em países com menos infraestrutura para oncogenômica
- Políticas de saúde e investimentos em novas tecnologias são essenciais para ampliar o acesso a essas terapias.



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Estudo Dirigido



Baixem o Socrative!!!
(Android)



Baixem o Socrative!!!
(Apple Store)



Questionário da aula

<https://api.socrative.com/rc/Hv6c8m?method=qr>

https://youtu.be/QApG_ZNMaHs

Link para página de vídeos