

Universidade Federal do Ceará
Unidade Multiusuário NPDM

Avaliação proteômica de células de pacientes com síndrome mielodisplásica tratadas com drogas com potencial anticâncer

1. Informações do Projeto

Proponente: CARLOS ROBERTO KOSCKY PAIER

CPF: 10556105702

Comitê de Ética: CEP/UFC/PROPESQ - Comitê de Ética em Pesquisa da UFC

2. Descrição

Formadas por um conjunto de doenças de caráter clonal nas células tronco da medula óssea (células CD34+), as Síndromes Mielodisplásicas (SMDs) alteram o processo hematopoético causando ineficiência e displasia. O resultado dessas alterações se manifesta por citopenias em sangue periférico e manifestações subclínicas, tais como anemia, infecções e hemorragias (CAZZOLA et al., 2013; ADES et al., 2014). A maior prevalência dessas síndromes ocorre em indivíduos idosos, associada com a possibilidade de evolução para quadros de leucemia mieloide aguda (LMA) em um para cada três pacientes.

É provável que a mutação em uma célula-tronco hematopoiética primitiva seja a responsável pela gênese das SMDs, sendo que essa célula é responsável por toda a mutação da linhagem displásica (WONG et al., 2008). Após o início da mutação, ocorrerá dominância clonal e mutações secundárias, entre várias outras alterações. Todas essas alterações irão resultar no fenótipo patológico da SMD, que pode ser classificado de diversas maneiras, mas são organizados em duas classes maiores: síndromes com baixo risco de progressão para LMA e síndromes com alto risco de progressão para LMA (TEFFERI e VARDIMAN, 2009).

Devido à complexidade de alterações, o diagnóstico das síndromes mielodisplásicas pode ser difícil. Devido ter diversas características comuns com outras neoplasias, utilizar marcadores genéticos ainda não é possível para fechar diagnóstico (CAZZOLA et al., 2013; ADES et al., 2014; GARCIA-MANERO, 2015). O tratamento para as SMDs é basicamente paliativo. Somente o transplante de medula óssea é capaz de promover a cura. Esse tratamento é indicado para pacientes com alto risco de progressão para LMA (COREY et al., 2007).

Um terço dos casos de SMDs evoluem para LMA, mas o mecanismo dessa evolução permanece não indeterminado (PARKER et al., 2000; ROSSI et al., 2000; ALBITAR et al., 2002). Associado a isso, mecanismos inflamatórios que determinam o tipo de SMD que se manifesta no paciente e agentes que induzem os precursores hematopoiéticos displásicos ou normais à apoptose (importante para as citopenias da SMD) permanecem incertos.

Sabe-se que as síndromes mielodisplásicas são um grupo de hemopatias comuns em idosos com real possibilidade de aumento de incidência, em face ao constante acréscimo de expectativa de vida da população. Logo, é notória a necessidade de melhoria da qualidade de vida dos pacientes em resposta ao tratamento. Caso não haja avanços na terapêutica dessa patologia, poderá ocorrer significativo aumento de gastos do sistema público de saúde com pacientes idosos. Essa pesquisa se justifica pela necessidade de estudo de novas moléculas, a partir de classes de compostos com comprovada ação antitumoral contra linhagens de neoplasias hematológicas, com o objetivo de descobrir potenciais medicamentos mais eficientes contra as SMDs. Para tanto, a pesquisa contará com o apoio de toda infraestrutura do Laboratório de Oncologia Experimental (LOE), do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará.

3. Justificativa de Uso

Será utilizada a unidade multiusuário do NPDM que disponibiliza o citômetro de fluxo para a avaliação das alterações celulares promovidas pelo tratamento com duas drogas distintas. Com os dados já obtidos de integridade de membrana e ciclo celular, a unidade poderá suportar a avaliação de potencial mitocondrial (Rhodamina 123) e externalização de fosfatidilserina (Anexina-V). Esses testes auxiliarão a entender melhor o padrão de ação das drogas em teste. Assim sendo, o citômetro de fluxo da central multiusuário do NPDM é imprescindível à execução deste projeto.

Solução proposta:

Substâncias naturais, sendo elas de origem animal ou vegetal, foram, por muito tempo, a base para o tratamento de diversas patologias. O avanço do conhecimento científico propiciou um aumento dos alvos moleculares para diversas doenças, incluindo o câncer. Sendo assim, diversas moléculas de origem natural, com atividades em linhagens tumorais leucêmicas foram testadas, dentre elas: bufodianolídeos, pterocarpanos, hidroxamatos, combretastatinas e witaferinas previamente no Laboratório de Oncologia Experimental (LOE). As duas melhores moléculas, utilizando-se critérios diversos, foram selecionadas para maiores estudos sobre mecanismo de ação.

As moléculas em estudo possuem potencial para continuarem estudos in vivo devido sua seletividade e potência. Isso se torna ainda mais importante ao considerar a terapêutica atual que dispões de arsenal limitado de drogas para tratamento da SMD.

4. Participantes do Projeto

Participante 1

Nome: Guilherme Graziany Camelo de Carvalho

Email: guilhermegc.decarvalho@gmail.com