



INSTITUTO MIGUEL GALVÃO TELES

CONFERÊNCIA

2 de julho de 2019

O FUTURO E A ESPERANÇA: OS DESAFIOS DA CIÊNCIA E O ENVOLVIMENTO DA SOCIEDADE

IMUNOTERAPIA E A ESPERANÇA
DA CIÊNCIA PARA O FUTURO

Bruno Silva-Santos



IMUNOTERAPIA E A ESPERANÇA DA CIÊNCIA PARA O FUTURO

BRUNO SILVA-SANTOS

VICE-DIRETOR E INVESTIGADOR PRINCIPAL DO IMM

Vou falar-vos de cancro, de uma esperança que vem do nosso laboratório e de como ela se insere na tal “revolução”, referida pela Sara, que estamos a viver hoje em dia: a revolução da imunoterapia do cancro.

Em 1998 comecei o meu doutoramento em Londres, no Imperial Cancer Research Fund. Nesse mesmo ano, o Imperial Cancer Research Fund fez uma publicidade muito apropriada para esta audiência, na qual se via o destino de três crianças quando se tornassem adultas: uma era tornar-se advogado, outra era professor, e a terceira, infelizmente, era sofrer de cancro. A publicidade foi usada para sensibilizar a população britânica, para que cada cidadão a viver no Reino Unido contribuísse com duas libras por mês (eu também contribuí, enquanto pessoa a viver no Reino Unido), a fim de que o Imperial Cancer Research Fund pudesse financiar a investigação e tentasse evitar que esta criança – uma em cada três – padecesse do cancro que irá desenvolver.

Esta é a realidade que se aplica a todos nós, a estatística é esta: um terço de nós vai desenvolver algum tipo de cancro durante a vida, e por isso é crítico termos novas armas para combater este tipo de doença.

A imunoterapia é, no fundo, *the new kid on the block*: é a última a juntar-se a estas ferramentas, a mais velha das quais é a cirurgia, que é muito eficaz quando o cancro ainda não se disseminou pelo corpo, portanto nos estádios I, II e III de cancro. Nesses estádios, a cirurgia é a forma mais eficaz de lidar com o cancro; mas, quando ele metastizou (a palavra adequada é “metastizar”, espalhar pelo organismo), a cirurgia não serve de nada. Uma alternativa que temos é, como saberão, a quimioterapia, em que as drogas se difundem através do nosso sangue e vão aos vários sítios em que o tumor também se encontra. A perspetiva real, que já tem 70 anos, é

que a quimioterapia destrua os vários focos do tumor. No entanto, como sabemos, porque infelizmente todos temos casos destes na nossa família ou no nosso núcleo de amigos, a quimioterapia pode deixar de funcionar. O grande desafio da imunoterapia prende-se com todos os casos falhados de quimioterapia, bem como de outras terapias ditas “convencionais” – como por exemplo, a radioterapia, que já tem mais de um século de aplicação clínica.

Antes da imunoterapia, a biologia molecular trouxe a chamada “terapia alvo”. Tal como os genes nos casos familiares de doenças neurodegenerativas, de que a Luísa falava, há genes que podem estar mudados no cancro: a terapia alvo tenta ir diretamente a esses genes, ou a essas proteínas, a fim de impedir que desencadeiem ou perpetuem a progressão do cancro. O que acontece mais uma vez, tal como na quimioterapia, é que a pressão que estas drogas poem sobre o cancro é tal que a doença acaba inevitavelmente por desenvolver uma resistência, da mesma forma que a Maria se referiu à resistência à cloroquina, a primeira grande droga contra a malária. É uma questão de tempo até a resistência surgir. As poucas células que não são sensíveis à droga são as que vão formar o tumor daí para a frente.

A imunoterapia é uma realidade desta década enquanto aplicação geral com resultados clínicos muito impressionantes no cancro, apesar de os imunologistas como eu terem tentado durante mais de um século tornar isto numa realidade. O grande problema foi que nós baseámos muito a nossa forma de tratar o cancro na experiência positiva que tínhamos tido com as infeções. A Maria falou-nos dos enormes progressos na infeção, e nós imunologistas pensámos que também era fácil fazer vacinas contra o cancro. Essas vacinas foram um falhanço incrível, um falhanço na ordem dos 99,5%, semelhante ao que a Luísa apresentou em relação aos fármacos para o Alzheimer. Foi essa a ordem de grandeza do falhanço das vacinas contra o cancro. Portanto, a imunoterapia que surgiu nesta década não tem que ver com vacinas: tem que ver com um tipo de moléculas diferente. O que estas moléculas fazem são anticorpos biológicos, são alvos que as nossas células produzem e que conseguem neste caso manipular o sistema imunitário para lhe permitir que destrua o tumor.

Só vos trago uma amostra dos resultados ditos “revolucionários”. A quimioterapia é muito pouco eficaz no tratamento do cancro do pulmão, por exemplo, um cancro que não só é muito frequente, mas também é de uma enorme agressividade. Num ensaio clínico, ao fim de um ano o cancro progrediu em mais de 80% das pessoas apesar de elas estarem a ser tratadas com formas tão agressivas como a quimioterapia, a perder cabelo, a vomitar constantemente, etc. Isto era terrível. Num ensaio clínico com imunoterapia, a doença de pessoas com o mesmo cancro não progredia no mesmo período. A diferença é muito substancial: a imunoterapia tinha uma vantagem clara, e ainda por cima não está associada à perda de cabelo e a outros fenómenos secundários tão graves, como os que se verificam na quimioterapia. A vantagem era tal que o ensaio clínico teve de ser interrompido, porque era eticamente inaceitável que doentes continuassem a ser tratados com algo que não era uma solução: tinham de passar a receber imunoterapia de imediato.

No caso do cancro do pulmão, isto representou um avanço muito grande, foi o segundo grande caso de evolução da imunoterapia a seguir ao melanoma. Estes avanços deram origem ao último Prémio Nobel da medicina e da fisiologia, no ano passado, atribuído aos dois pioneiros destes anticorpos. Foram os senhores Allison e Honjo.

A grande mudança de paradigma com a imunoterapia é esta: em vez de estarmos obcecados em alvejar diretamente o tumor, estamos a dar ferramentas ao sistema imunitário para que ele mate o tumor. E por isso estamos a modelar as nossas defesas naturais, que temos contra infeções, mas que sabemos há mais de um século que também são úteis para combater o tumor. Não tínhamos vias farmacológicas que nos permitissem ter esses resultados clínicos; agora temos algumas. Os linfócitos, que são as células do sistema imunitário, interagem com as células cancerígenas e conseguem matá-las. São as únicas células do nosso corpo a produzir venenos que matam outras células. Os linfócitos são capazes de produzir estas moléculas – as granzimas, as perforinas – que não são mais do que venenos celulares que eles injetam para dentro das células tumorais e levam à morte destas.

Isto parece uma “revolução”, como dizia a Sara, mas é uma revolução ainda muito parcial. A imunoterapia funciona muito bem no melanoma e no

cancro do pulmão, mas funciona mais ou menos na bexiga e ainda menos no colorretal; funciona mais ou menos na cabeça e no pescoço e deixa de funcionar noutros tipos de cancro.

Nós temos tumores muito aberrantes: são aqueles causados pelo fumo do tabaco e pela radiação ultravioleta, são carcinogéneos extremamente potentes, que tornam as nossas células tumorais totalmente distintas das nossas células saudáveis, para os quais é fácil o sistema imunitário distinguir “aberrante” de “saudável”. É nestes tipos de tumores que a imunoterapia atual funciona. Não está a funcionar noutros, como o cancro da próstata (o mais frequente em homens), o da mama (o mais frequente em mulheres), o do ovário, o mieloma, o do pâncreas (que todos sabemos quão agressivo é), o glioblastoma e leucemias – que são muito pouco aberrantes e para as quais a primeira imunoterapia que temos não está a funcionar, e por isso surgiu a necessidade de novos tipos de imunoterapia.

Estamos à procura desse tipo de imunoterapia. Vou falar-vos da ideia que surgiu no nosso laboratório e dos passos que tomámos para a tornar uma realidade clínica o mais depressa possível. A nossa perspetiva é ter uma terapia celular, não a partir de anticorpos (que já existem na aplicação clínica), mas recrutando os soldados imunitários, as células imunitárias, tirando-as do corpo e multiplicando-as para fazer exércitos robustos. O que nós queremos injetar em cada doente são cerca de 1000 milhões de células completamente equipadas para destruir o tumor. Tiramos algumas e multiplicamos cada célula que tiramos do sangue pelo menos em 5000 a 10 000 células iguais, ou seja, temos um fator de expansão da força imunitária entre 5000 a 10 000. Achamos que esse fator poderá ser decisivo para conseguirmos destruir o tumor que estava na presença de algumas células imunitárias, mas que obviamente estava a ganhar a batalha.

As nossas células são cultivadas no laboratório. Tiramos sangue e vamos “cultivá-lo”, como dizemos no laboratório. Isto vai levar à expansão das células que queremos e à sua diferenciação, um processo em que vamos torná-las melhores para matarem o tumor. Essas células, altamente selecionadas no laboratório, serão depois injetadas no doente – é essa a perspetiva final.

A investigação começou em 2009 especificamente para esta descoberta. Para nós podermos usar este conhecimento, conseguirmos financiamento e chegarmos realmente à aplicação clínica, foi crítico termos patenteado as nossas descobertas. Infelizmente, num mundo em que queremos que a saúde seja para todos, só as descobertas patenteadas têm potencial de recolher investimento privado substancial. Há interesses em jogo, e esses interesses só são protegidos pelas patentes. E, portanto, há muito trabalho de advocacia a fazer. Os últimos dez anos da minha vida têm sido muito saturados por advogados, para o bem e para o mal. Esses advogados foram essenciais, nomeadamente os especialistas em patentes, para conseguirmos proteger as nossas descobertas, para podermos tê-las hoje viáveis e protegidas no mundo inteiro.

Com esta descoberta, conseguimos tirar células do sangue e começar a modificá-las. Deste modo, uma nova molécula surgirá na superfície da célula que retirámos do sangue. Vamos dar-lhe uma molécula nova, que ela não tinha à superfície. Esta molécula é muito importante porque deteta outra – a chamada “contramolécula”, o seu parceiro, que está à superfície da célula tumoral. Temos um recetor que, como qualquer outro, recebe sinais, mas este é muito importante porque é sensível a sinais de tumores. O que aquele recetor vê são proteínas que tumores têm e células saudáveis não têm. Colocaremos uma molécula nova, que o nosso genoma tem, mas de que, infelizmente, as nossas células não estão a tomar partido para colocar todas as células imunitárias com este sensor.

Mais uma vez, isto relaciona-se com as histórias que vos contámos antes. A Maria falou de um sensor necessário para o parasita detetar o estado nutricional do hospedeiro. Agora eu falo de um sensor imunitário para uma proteína, para a identidade tumoral, para as células tumorais no organismo. Ao colocar este sensor à superfície das células, ele permite-nos ter uma célula imunitária muito mais eficaz para matar a célula tumoral.

Num ensaio que fizemos no laboratório, vimos que, no caso de uma leucemia, as células tumorais morrem muito rapidamente, mas as células saudáveis do nosso sangue, que não são tumorais, são poupadas. Portanto, estas nossas células imunitárias são seletivas para tumores e distinguem claramente “tumor” de “tecido saudável”. Com isto minimizamos os efeitos secundários. Até agora não temos nenhum efeito deste género

testado em laboratório, nem em modelos animais, nem *in vitro*. Achamos que a nossa terapêutica é segura, o que é sempre um risco para a imunoterapia.

O Daniel foi o meu primeiro estudante de doutoramento no laboratório, foi a pessoa essencial para que este projeto, que era académico, não ficasse apenas no tal artigo de conhecimento científico e fosse para lá disso. Antes de mais, como as minhas colegas disseram, é essencial produzir conhecimento, porque alguém no mundo poderá pegar nesse conhecimento e levá-lo avante. O problema é que há tanto conhecimento no mundo que, se tivermos uma fé muito grande em que o nosso deve chegar ao fim, há um risco real de ninguém pegar nele se não formos nós a garanti-lo, por falta de investimento, por não haver proteção de interesses em que é necessário investir dinheiro. Posso dizer-vos que, para este projeto, necessitámos de recolher um milhão de euros. Naturalmente que ninguém dá um milhão de euros se não tiver alguma coisa a receber. A menos que estejamos a falar de pessoas realmente muito ricas e muito generosas – o que seria ótimo –, mas não encontrámos figuras dessas na altura em que precisávamos delas.

O Daniel fez um curso de empreendedorismo para nós nos apercebermos de como sair do laboratório e montar uma empresa. Essa empresa surgiu em 2013 com financiamento da Portugal Ventures e da Busy Angels. Estas são as entidades que, a troco de uma percentagem da empresa, investiram o dinheiro de que necessitávamos para fazer ensaios subsequentes. Tivemos um CEO que vinha do mundo da engenharia, tinha um MBA e sabia como mover-se no mundo dos negócios. Juntamente com os nossos investidores, podemos fazer experiências que à partida eram muito pouco excitantes no laboratório, mas que são essenciais para termos uma terapia. Por exemplo: tivemos de repetir o mesmo tipo de experiência 2488 vezes. Tivemos de testar 2488 condições diferentes, fazer combinações diferentes, para ver o que é que fazia de facto com que as células que tirávamos do sangue se tornassem a melhor célula infetora para matar o tumor. Precisávamos que ela se expandisse, de multiplicar cada célula: tirámos muito poucas células do sangue, mas no fim ficámos com muitas, porque temos 5000 a 10 000 vezes de fator de expansão. O importante é que estas células são muito eficazes.

Depois de um estudo aturado e financiado por entidades em Portugal, recebemos prémios e comentários de pessoas conhecidas e simpáticas, que nos disseram que estávamos a fazer a coisa certa em prol do país e não só. No culminar desta investigação, chegámos ao dia em que a nossa empresa portuguesa foi comprada. Houve mesmo muitos advogados envolvidos neste processo, foram muitos documentos e coisas que eu nem sabia que ocorriam à porta fechada entre escritórios de advogados. Foi algo muito stressante, um dos dias mais stressantes da minha vida. A Maria, que estava no Alentejo, foi chamada devido a uma assinatura que faltava nas milhentas páginas. Faltava uma assinatura da senhora diretora executiva que nos permitia fechar o negócio naquele dia, senão ia tudo por água abaixo! Nunca pensei que uma assinatura pudesse fazer tanta diferença no meio de milhares.

A partir desse dia, a nossa empresa é de nível internacional e está sediada em Londres, com uma grande farmacêutica por trás, a Takeda, que tem milhões. Só o ensaio de fase 1 b 2 A (o primeiro grupo de ensaios clínicos que vamos fazer) custa 5 milhões de euros: os nossos financiadores portugueses já não tinham capacidade de investir estes 5 milhões de euros, mas este dinheiro é *peanuts* para a nova empresa, e temos a garantia de que para o ano vamos fazer um ensaio clínico com estas nossas células.

Este foi o culminar de um processo muito importante: saber que a nossa terapia ia chegar a ser testada enquanto terapia. Mas isto não acaba aqui: o nosso mote são perguntas, e as perguntas continuam. A própria empresa que comprou a nossa sabe disso e está a financiar um projeto no iMM chamado *sponsored research agreement*, um acordo de parceria, mais uma vez graças aos advogados. Devido a um financiamento de uma empresa ao nosso laboratório, podemos continuar a investigar no nosso instituto tudo o que está a montante dos doentes: que moléculas, que células são importantes para a atividade terapêutica das nossas DOT cells.

Poderá acontecer que a nossa terapêutica só seja eficaz para um subgrupo de doentes, e nós temos de perceber que subgrupo é esse. Grande parte do dinheiro despendido pelo nosso Sistema Nacional de Saúde é porque nós não temos biomarcadores para dar a melhor terapêutica aos doentes que precisam dela. Muitas vezes temos de dar a todos porque não sabemos quem vai beneficiar. Isto acontece ainda, em grande parte, com a

imunoterapia atual. Precisamos de mais investigação para perceber o que a amostra de tumor do doente tem de ter para aquele tumor ser um bom alvo para as nossas células. Essa investigação está a ocorrer no IMM, no meu grupo.

O último projeto foi conseguido em parceria com “*nuestros hermanos*” espanhóis, tendo em vista melhorar ainda a nossa terapia. Nós temos a célula DOT, que tem uma ferramenta nova, uma nova arma para matar o tumor. Mas o grupo de Espanha tem outro tipo de ferramenta, outra molécula, que está na base de uma terapêutica alternativa chamada CAR-T cells. E nós estamos a fazer a junção das duas tecnologias, partindo das nossas DOT cells e chegando a essas tais CAR-T cells, que são outro tipo de recetor, outra antena – para o tratamento de células ser ainda mais eficaz, com o grande objetivo de fazermos uma imunoterapia universal e que esteja disponível na prateleira.

Grande parte das terapias celulares é feita do doente para o doente. Eu não posso facilmente dar o meu sangue à Maria sem que ela o rejeite, e sobretudo sem que o meu sangue rejeite o corpo da Maria. As células que nós trabalhamos têm uma grande vantagem: não causam esse tipo de rejeição do outro corpo. Portanto, são a base para uma terapia celular universal, em que eu posso dar as minhas células à Maria, e as minhas células não fazem mal ao corpo dela. Só tenho de garantir que a Maria não destrói as minhas células. Trata-se de um desafio, em que temos uma janela de tempo até isso acontecer.



INSTITUTO
MIGUEL GALVÃO TELES

