

MELHORIA DOS MÉTODOS PROGNÓSTICAS BASEADOS EM MARCADORES MOLECULARES

1. Validação da hipermetilação do gene ADAM23 como fator prognóstico independente no câncer de mama

Recentemente, nosso grupo avaliou o status de metilação da região reguladora upstream do gene ADAM23 (domínio de desintegrina e metaloprotease) em tumores de mama. A hipermetilação foi associada com reduções tanto da expressão do mRNA quanto da proteína. Os tumores primários de mama em estágios mais avançados mostraram um grau mais alto de metilação, sugerindo que o gene ADAM23 pode ter uma expressão diminuída durante a progressão do câncer de mama, podendo ser usado como marcador prognóstico deste tipo de tumor.

Os objetivos do subprojeto ADAM23 são: a) investigar a associação entre a hipermetilação do gene ADAM23 e parâmetros clínico-patológicos bem estabelecidos usados para o câncer de mama; b) avaliar se o silenciamento do gene ADAM23 está associado à aquisição de potencial metástico; c) determinar o status de metilação do gene ADAM23 em amostras de plasma colhidas de pacientes com câncer de mama cujos tumores primários apresentam o gene ADAM23 hipermetilado e correlacionar a presença de hipermetilação com o prognóstico; d) verificar se a hipermetilação do gene ADAM23 pode ser usada como uma ferramenta molecular alternativa para detecção da presença de metástases nos linfonodos de pacientes com câncer de mama.

2. Preditores de resposta à quimioterapia/radioterapia em tumores da cabeça e do pescoço

A combinação de quimioterapia e radioterapia passou a ser o padrão ouro do tratamento de carcinomas de células escamosas (CCE) localmente avançados da laringe e da hipofaringe, com taxas de sobrevida livre da doença semelhante às taxas obtidas com a laringectomia total e radioterapia pós-operatória. Mas os pacientes que não respondem se ressentem muito da toxicidade, do retardo em cirurgias de resgate e do risco de complicações. Além disso, há um significativo aumento do custo do tratamento. Nos últimos 5 anos, um total de 43 pacientes com carcinomas de células escamosas (CCE) localmente avançados da laringe e da hipofaringe foram selecionados para um estudo fase II de aplicação semanal de paclitaxel ($30\text{mg}/\text{m}^2$) e cisplatina ($20\text{mg}/\text{m}^2$) e o uso concomitante de radioterapia de 7040 cGy em doses diárias de 189cGy. Como parte do protocolo, uma amostra para biópsia foi retirada antes do tratamento e armazenada em nitrogênio líquido. O resultado do ensaio clínico mostrou que o tratamento concomitante com paclitaxel

e cisplatina mais radioterapia levou a uma resposta completa (RC) em 60% dos pacientes, com uma significativa melhoria nas taxas de sobrevida livre de doença e de sobrevida global ($p < 0,0001$). Usando Microarrays de cDNA, foram identificados 4 trios e 27 quartetos de genes capazes de prever a responsividade de 100% dos pacientes com resposta completa. O objetivo desse projeto é validar esses classificadores moleculares usando um conjunto independente de amostras de 40 pacientes participantes de um segundo ensaio clínico.

3. Marcadores moleculares como preditores de resultados adversos nos tumores de WILMS

O tumor de Wilms (WT) é o mais comum câncer renal infantil. Trata-se de tumor embrionário composto classicamente de proporções variáveis de 3 componentes histológicos - blastema, estroma e epitélio. Atualmente, a abordagem terapêutica atual permite curar mais de 80% dos WT. Contudo, cerca de 10% dos casos de WT resistem ao tratamento, sendo mais frequentemente associados com recaídas. O componente blastemal tem sido correlacionado com a agressividade do tumor, mas também com a boa resposta à quimioterapia, sendo considerado um bom fator prognóstico. Assim, a detecção do componente blastemal depois da quimioterapia pré-operatória é um marcador de falha na resposta terapêutica e de mau prognóstico. Nesse contexto, a identificação no diagnóstico de tumores quimio-sensíveis (QS) e quimio-resistentes (QR) permitiria a identificação de subgrupos prognósticos para uma melhor abordagem terapêutica. Nesse projeto nosso objetivo é identificar marcadores de resposta a quimioterapia através de *microarray* e SAGE (Análise Serial da Expressão Gênica), com a finalidade de identificar marcadores associados à resposta à quimioterapia, oferecendo assim um tratamento mais adaptado a cada paciente.