

Ampla caracterização do Glioblastoma e abordagens terapêuticas

Tácila Gabriele LOPES¹

Andrielle CASTILHO-FERNANDES²

Antônio Cláudio TEDESCO³

¹ Graduanda do Curso de Química pela Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FFCLRP – USP), Laboratório de Fotobiologia e Fotomedicina de Ribeirão Preto, tacila.lobes@usp.br

² Pós-doutoranda da FFCLRP – USP, Laboratório de Fotobiologia e Fotomedicina de Ribeirão Preto andrielle_dcf@yahoo.com

³ Professor doutor da FFCLRP – USP, Laboratório de Fotobiologia e Fotomedicina de Ribeirão Preto atedesco@usp.br

Recebido em: 27/10/2012 - Aprovado em: 22/12/2012 - Disponibilizado em: 30/12/2012

RESUMO:

Os gliomas são considerados tumores primários do sistema nervoso central, representando apenas 2% dos casos de câncer e o glioblastoma multiforme (GBM) é a forma mais comum e com pior prognóstico dos tumores da glia do sistema nervoso central. O GBM é caracterizado pela alta taxa proliferativa e migratória juntamente com a ausência de apoptose, o que o torna altamente agressivo. Atualmente o tratamento para o glioblastoma depende da localização, do tipo de célula e do grau de malignidade da mesma. Entretanto, não existe um tratamento eficiente disponível para o GBM, apesar dos inúmeros avanços nas técnicas de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, este tipo de neoplasia, ainda continua sendo, um dos maiores desafios para a oncologia. A Terapia Fotodinâmica (PDT) vem sendo amplamente utilizada nos tratamentos de tumores sólidos e sua ação terapêutica se dá pela absorção de luz por um fármaco fotossensibilizante, o que resulta numa cascata de eventos fotofísicos, fotoquímicos e fotobiológicos, que induzem em última instância a apoptose e/ou necrose das células que foram marcadas de forma eficiente pelo fármaco fotosensibilizante. Dessa forma, este trabalho de revisão bibliográfica aborda as principais características do glioblastoma e as perspectivas de novos tratamentos para este tipo de tumor, os quais utilizam a PDT.

Palavras-chave: Glioblastoma, sistema nervoso central, Terapia Fotodinâmica.

Extensive characterization of Glioblastoma and therapeutic approaches

ABSTRACT:

Gliomas are considered primary tumors of the central nervous system, representing only 2% of cancers. Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common form and with poor prognosis of tumors of the central nervous system. The GBM is characterized by high proliferative rate and migration, besides the absence of apoptosis, which makes it highly aggressive. Currently treatment to glioblastoma depends on the location cell type and degree of malignancy. However, there is no effective treatment available for GBM, despite numerous advances in surgical techniques, radiotherapy and chemotherapy, this type of cancer, yet remains one of the biggest challenges for oncology. Photodynamic Therapy (PDT) has been widely used in the treatment of solid tumors and its therapeutic action is due to the absorption of light by a photosensitizer drug, resulting in a cascade of events photophysical, photochemical and photobiological, ultimately inducing apoptosis and / or necrosis of cells that were efficiently labeled by the photosensitizing drug. Thus, this review discusses the main features of glioblastoma and prospects for new treatments for this type of tumor, which use the PDT.

Key-words: Glioblastoma, central nervous system, Photodynamic Therapy.

I - INTRODUÇÃO

O câncer é uma das maiores causas de óbito em todo o mundo, sendo superado apenas pelas doenças cardiovasculares nos

países desenvolvidos. Para as próximas décadas, já é esperado o dobro do número de pessoas diagnosticadas com os mais diferentes tipos de câncer, aumentando a demanda por novos métodos de diagnósticos

e tratamento nos diferentes graus de desenvolvimento da patologia (De Mejia et al., 2003).

Existem quase 200 tipos de câncer que acometem os diversos sistemas celulares do corpo humano, estes se diferenciam pela capacidade de invadirem o órgão acometido, provocando uma proliferação incontrolada, dando início à formação de uma neoplasia celular. Em seguida, essas células despreendem-se e iniciam um processo de migração, do tumor de origem, para outros tecidos vizinhos, conhecido como metástase. Estas células difundem-se para o interior de um vaso sanguíneo ou linfático e, através desses, propagam-se para outras regiões, alcançando órgãos muito afastados do núcleo de origem do tumor, causando um processo

cíclico, pois a migração das células cancerígenas recomeça agora localizada em outro local. Esse fenômeno como dissemos é chamado de metástase, e pode ser associada à perda das funções celulares normais dando início a característica proliferativa agressiva de certos tipos de células. Nos estágios iniciais dessa proliferação temos as micrometástases, que consistem em um pequeno tumor secundário, normalmente sem o seu próprio fornecimento de sangue, tendo como característica principal a apoptose e a proliferação, a partir do instante em que o tumor secundário consegue ativar o crescimento dos seus próprios vasos sanguíneos, entramos na fase de macrometástase, culminando com o crescimento de um tumor grande secundário. (Divoli et al., 2011)

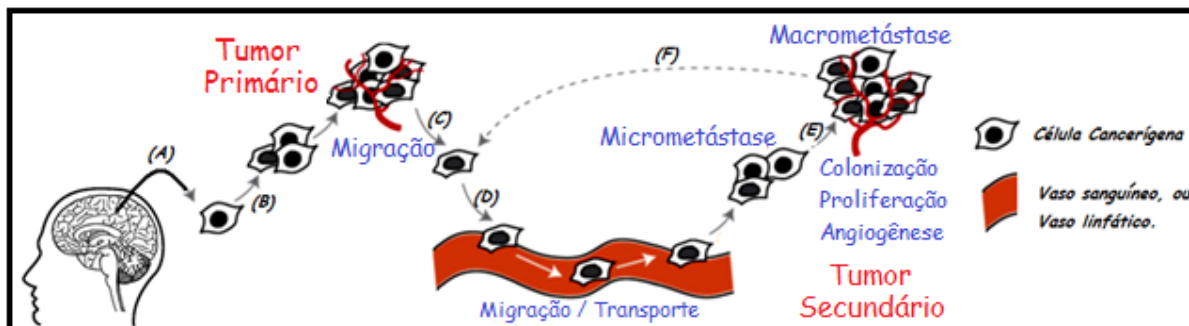


Figura 1: Esquemática da progressão metastática de um tumor maligno. (A) órgão que possui a neoplasia original, ou seja, o início da diferenciação celular, (B) Começo da proliferação celular, onde ocorre um aumento descontrolado das células neoplásicas, (C) Início da metástase, que provoca a separação de um conjunto de células, que possuem o poder de migrar, (D) Difusão do conjunto de células para o interior de vasos sanguíneos ou linfáticos, percorrendo todo o corpo humano, (E) saída dos vasos linfáticos ou sanguíneos, em direção a outros órgãos presente no organismo, (F) Indica o processo cíclico, com o recomeço de todo o ciclo, a partir da migração celular (figura modificada de Divoli et al., 2011).

Os tumores ou neoplasias malignas se diferem tanto na expressão de genes quanto

na aparência, apresentando uma grande variedade de anormalidades genéticas (Lima,

et al., 2012). Em contrapartida, as neoplasias benignas compreendem um aglomerado de células semelhantes ao tecido original do qual surgiram, e que se dividem de forma lenta. Este tipo de câncer apresenta um prognóstico quase sempre favorável (De Mejia et al., 2003).

Os tumores relacionados diretamente ao sistema nervoso, como no caso do glioblastoma, permanecem, ainda nos dias atuais, como um grande desafio ao desenvolvimento de técnicas de diagnóstico e tratamento. Em função disto são inúmeros os trabalhos de pesquisa desenvolvidos em todo o mundo buscando, cada vez mais, novas modalidades de tratamento para esses tipos de neoplasias (Weller et al., 2012.)

Infelizmente, este tipo de patologia ainda apresenta um elevado índice de óbito, e pouco avanço nas expectativas de vida do paciente tratado (Louis et al., 2007).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, até o ano de 2030, ocorram 17 milhões de mortes causados pelo câncer, 27 milhões de casos incidentes e 75 milhões de pessoas vivas e diagnosticadas com essas neoplasias. Além disso, espera-se que o maior número de casos ocorra em países de baixa e/ou média rendas (INCA, 2012).

No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 são válidas também para o ano de 2013

e apontam para a ocorrência de aproximadamente 385 mil novos casos de câncer, desconsiderando os casos de câncer da pele não melanoma. Já, para os casos de câncer de pele melanoma, estima-se um total de 518.510 casos novos, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. Ao estimar os casos de câncer do sistema nervoso central (SNC) para o Brasil, esperam-se 4.450 novos casos de câncer do SCN em mulheres e 4.820 novos casos de câncer em homens, neste mesmo período. Esses valores correspondem a um risco estimado de 4 novos casos a cada 100 mil mulheres e 5 novos casos a cada 100 mil homens (INCA, 2012).

Glioma

As células da glia fazem parte do SNC, o qual é constituído por astrócitos (50%), oligodendrócitos (40%), micróglia (5%) e células endoteliais (5%). Em conjunto essas células oferecem o suporte estrutural e funcional para os neurônios. Os astrócitos são responsáveis por manter a homeostase do meio extracelular neuronal e estabelecer a barreira hemato-encefálica (BHE), durante o desenvolvimento embrionário, protegendo os neurônios. Já os oligodendrócitos fornecem bainhas de mielina para os axônios do SNC, a qual irá isolar os neurônios e acelerar a condução do potencial de ação, ou seja, acelerar a propagação do impulso nervoso. Por fim, a micróglia atua como células imunológicas do cérebro e as

células endimárias agem como uma barreira entre o cérebro e o líquido cefalorraquidiano (Noctor et al., 2001)

Os tumores da glia, genericamente conhecidos como glioma, são as neoplasias mais comuns do SNC adulto e surgem a partir de astrócitos, oligodendrócitos e seus precursores. Esse tipo de câncer pode ser classificado em vários grupos de acordo com suas características histopatológicas (Ohgaki, 2005). Os oligodendrogliomas e astrocitomas são os dois principais grupos que compõem o glioma. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os oligodendrogliomas são tumores de baixa malignidade e crescimento lento que ocorre principalmente na substância branca do cérebro, já o grau de malignidade destes é conhecido como tumores de grau II, o qual pode aumentar nas recidivas e tornar-se oligodendroglioma anaplástico (grau III). Logo o tumor de grau III é constituído por células tumorais com núcleos arredondados e homogêneos, com alta atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose (Kleihues & Cavenee, 2000). O astrocitoma é dividido segundo o grau de malignidade e agressividade. Em ordem crescente temos anaplasia são denominados: astrocitoma pilocítico (grau I), astrocitoma difuso (grau II), astrocitoma anaplástico (grau III) e glioblastoma multiforme (grau IV) (Kleihues & Cavenee, 2000; Louis et al., 2007). O GBM é o tipo mais agressivo e frequente desses tumores, sendo comumente encontrado na

região fronto temporal, podendo afetar os lobos parietais (Collins, 2004; Louis et al., 2007), no entanto, esse tipo de câncer também pode ser encontrado no cerebelo, na medula do tronco cerebral e espinhal (Lima et al., 2012). Apresentam características distintas de atipia nuclear, rápido crescimento, proliferação microvascular, necrose, instabilidade genética e quimiorresistência (Furnari et al., 2007). Devido a tais características, GBMs apresentam prognóstico pouco favorável e a sobrevivência média de quase todos os pacientes acometidos é de aproximadamente um ano (Collins, 2004; Louis et al., 2007).

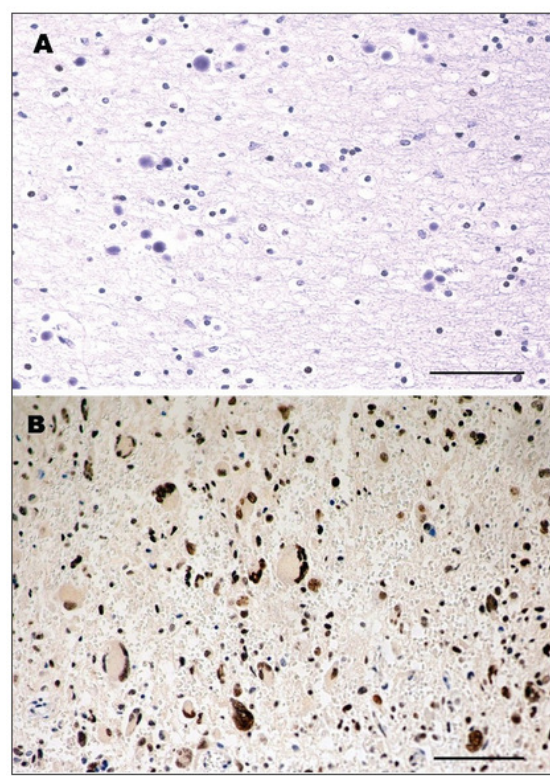


Figura 2: Imunohistoquímica para proteína PARP-1 (Poly (ADP-ribose) polymerase 1) do cérebro e glioblastoma multiforme IV. (A) imagem celular, do lobo parietal direito, de um

cérebro normal. (B) imagem celular, do lobo parietal direito, de um cérebro com Glioblastoma Multiforme IV. [A e B, hematoxilina contrastante, Barra de escala: 80 mm] (figura retirada de Galia et al., 2012).

A quimioterapia, combinada com a radioterapia, e a cirurgia é um dos principais tratamentos primários para glioblastoma, onde a quimioterapia utiliza-se de fármacos para impedir a replicação celular, porém além de causar inúmeros efeitos colaterais, também interfere nas células normais. Já a radioterapia utiliza da radiação para impedir a proliferação celular, essa radiação pode ser particulada, com prótons e nêutrons, e eletromagnética como gama ou raio X. Por fim, temos a cirurgia que é mais invasiva, e apresenta inúmeras desvantagens, como por exemplo, a necessidade da hospitalização e o alto custo do procedimento. (Menezes, 2012). Porém, possuímos como obstáculo células malignas ou intrinsecamente resistentes à quimioterapia, e que são capazes de adquirir essa resistência no decorrer do tratamento. Com o passar dos anos, a detecção de resistência medicamentosa de algum tipo de tumores cerebrais tornou-se um tema de interesse de toda a comunidade científica e o foco de muitas pesquisas. Com isso observou-se um avanço na compreensão dos mecanismos moleculares pelos quais as células tumorais do cérebro desenvolvem um fenótipo resistente a drogas usadas no decorrer do tratamento quimioterápico (Bredel & Zentner, 2002), embora, nenhuma

estratégia prática tenha sido desenvolvida para aumentar a sensibilidade, de forma consistente, para a quimioterapia (Liu et al., 2005).

Os GBMs são subdivididos em duas classes, primários e secundários, acometendo pessoas com diferentes idades, e se estabelecendo por meio de diferentes mecanismos. Histologicamente, ambos são indistinguíveis, contudo se diferem em relação à genética e ao comportamento biológico. O GBM primário é o mais comum (90% dos casos) atingindo pessoas acima de 60 anos. Este se desenvolve de forma rápida e sem evidências clínicas de lesões malignas precursoras. Já os GBMs secundários estabelecem por meio da progressão de um glioma de baixo grau, como astrocitoma difuso ou astrocitoma anaplásico, e atinge pessoas a partir de 45 anos.

Acredita-se que as neoplasias malignas resultam de mutações sequenciais que podem ocorrer como uma consequência da instabilidade genética progressiva e/ou fatores ambientais. Uma observação concordante em várias investigações tem sido a associação entre a desregulamentação das células-tronco e carcinogênese, uma vez que existem mecanismos de regulação da auto-renovação das células-tronco normais, que frequentemente, regulam também a oncogênese. As evidências experimentais e clínicas suportam a hipótese de que o câncer

pode surgir a partir de mutações em populações de células-tronco normais e que estas células estariam sujeitas a alterações genéticas e ambientais que poderiam estabelecer a doença (Shipitsin & Polyak, 2008). Porém, as células-tronco são ferramentas promissoras e muito importantes no tratamento e cura das neoplasias. Devido a isso, à medicina regenerativa tem se apoiado nesse tipo celular para o tratamento de inúmeras patologias humanas (Carmo & Santos). Uma vez submetidas à expansão e diferenciação celular, as células-tronco podem tornar-se adequadas na engenharia de tecidos, e na substituição de células anormais (Gondi et al., 2010).

Devido ao fato de que estes tumores surgem no SNC e afeta estruturas cerebrais, pacientes acometidos pelos gliomas, comumente desenvolvem sintomas que incluem dores de cabeça, convulsões, papiledema e vômitos, resultante de um aumento da pressão intracraniana exercida pelo tumor e edema. Ataques epiléticos, alterações neurológicas com perda sensorial e/ou motora, problemas de memória e funções mentais são comuns nesses pacientes (Behin et al., 2003).

A maioria dos gliomas é difícil de serem tratados devido ao crescimento infiltrativo das células tumorais, associado como já dito, a resistência à terapia convencional. Mesmo as neoplasias benignas

que são constituídas por células anormais e que não possuem a capacidade de se infiltrarem no tecido adjacente do SNC, são difíceis de serem tratadas. Isso se deve a sua alta taxa proliferativa, com altos riscos à vida do paciente (Stupp et al., 2005; Kanu et al., 2009). A capacidade que as células do glioma têm de desprender-se do sistema imunológico do paciente acometido pela doença leva a uma limitação adicional nas terapias convencionais aplicadas, a quimioterapia, e a cirurgias (Menezes, 2012). Há evidências de que as células tumorais controlam a função da micróglia, dando suporte no crescimento do tumor, e conseqüentemente, pode ser afirmado que ao invés de combater o tumor, a micróglia, também conhecidas como macrófagos residentes no SNC, podem contribuir ainda mais para o aumento do tumor no organismo. De acordo com estudos, a produção local de fatores solúveis, tais com a interleucina-6 (IL-6) que são produzidos por células de membrana basal glomerular, indica um acúmulo de micróglia no local do tumor. Além disso, a micróglia é a responsável por facilitar a proliferação e migração de células tumorais, pois elas secretam fatores pró-tumorais, que provocam um aumento no crescimento e na invasão dos tumores do parênquima cerebral (Lima et al., 2012).

Abordagens terapêuticas para o GBM

A abordagem terapêutica para gliomas malignos recém-diagnosticados permaneceu

essencialmente inalterada durante décadas, consistindo basicamente como opção a remoção cirúrgica da massa tumoral tanto quanto possível, seguida de radioterapia concomitante com quimioterapia por temazolamida (TMZ) (Stupp et al., 2005; Kanu et al., 2009).

A TMZ sendo uma substância lipofílica atravessa a BHE, alcançando os tumores cerebrais e apresentando atividade contra alguns tumores sólidos. Essa droga tem sido investigada para tratamento de gliomas de alto grau, incluindo o melanoma maligno metastático, o astrocitoma anaplásico e o GBM (Najman & Gadelha, 2002).

Existem estudos de fase I e II que comprovam que TMZ quando aplicada em doses padrões, ou seja, doses máximas de 1.000/m² divididos em 5 dias, a cada 28 dias, atinge concentrações intratumorais muito melhores do que muitas terapias citotóxicas. Estes dados sugerem que as intervenções que aumentam ou diminuem as concentrações do medicamento TMZ, intratumorais, pode corresponder de forma a melhorar a eficácia desse medicamento contra GBM, ou até mesmo prejudicar essa eficácia. (Grossman, 2012, Najman & Gadelha, 2002).

O bevacizumabe, um anti-angiogênico, é a primeira droga aprovada e disponível para o tratamento do câncer. A terapia anti-angiogênica consiste na ruptura dos vasos sanguíneos do tumor (Lima, et al., 2012). No entanto, reações adversas

secundárias podem ser consideradas como embolia pulmonar, trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). A fim de diminuir estas reações secundárias Riina e seus colaboradores (2010) propuseram uma proposta alternativa que compreende na administração via infusão intra-arterial cerebral (SIACI) ao invés da convencional via intravenosa (VI) no tratamento de pacientes com gliomas.

Em vários estudos clínicos, esse tratamento anti-angiogênico, beneficiou a sobrevivência dos pacientes com GBM, pois ele resultou numa diminuição do tamanho do tumor. Não obstante, a recorrência GBM permanece invariável. Recentemente, a terapia anti-angiogênica tem sido associado com a geração de mais resistentes tumores invasivos e agressivos (Grossman, 2012, Lima et al., 2012).

O GBM é altamente resistente ao tratamento quimioterápico, uma vez que as células anormais possuem uma alta capacidade de reparo no DNA, além de existirem várias células em diversos estágios do ciclo celular e não somente na fase G2/M e diversas áreas de hipóxia com células quimioresistentes. Além disso, BHE dificulta a entrega de drogas para o SNC (Selbo et al., 2012), tornando as vias circulatórias de entrega do fármaco ineficazes. Confirmando que muitas vezes, o maior empecilho no

tratamento dos tumores cerebrais, não é somente a potência da droga, mas também as barreiras físicas.

Essa BHE é caracterizada por junções intracelulares estreitas, com uma ausência de fenestrações. Assim, a BHE impede a absorção de mais de 98% de produtos farmacêuticos de moléculas pequenas, e também de todas as moléculas de maiores dimensões. Além disso, a mesma expressa níveis elevados de bombas de efluxo de drogas, como no caso da P-glicoproteína (P-

gp) que ativamente remove os fármacos quimioterápicos do cérebro. Adicionalmente, a pressão do fluido intercelular, no caso de tumores cerebrais, é muito elevada, causando uma difusão muito fraca do fármaco no parênquima cerebral. Por fim, só é possível administrar baixas doses de agentes terapêuticos, devido ao fato do tecido cerebral ser altamente sensível (Roger et al., 2010). Em conjunto, todos esses obstáculos podem ser um mecanismo muito importante para a sobrevivência das células-tronco cancerosas durante o tratamento (Selbo et al., 2012).

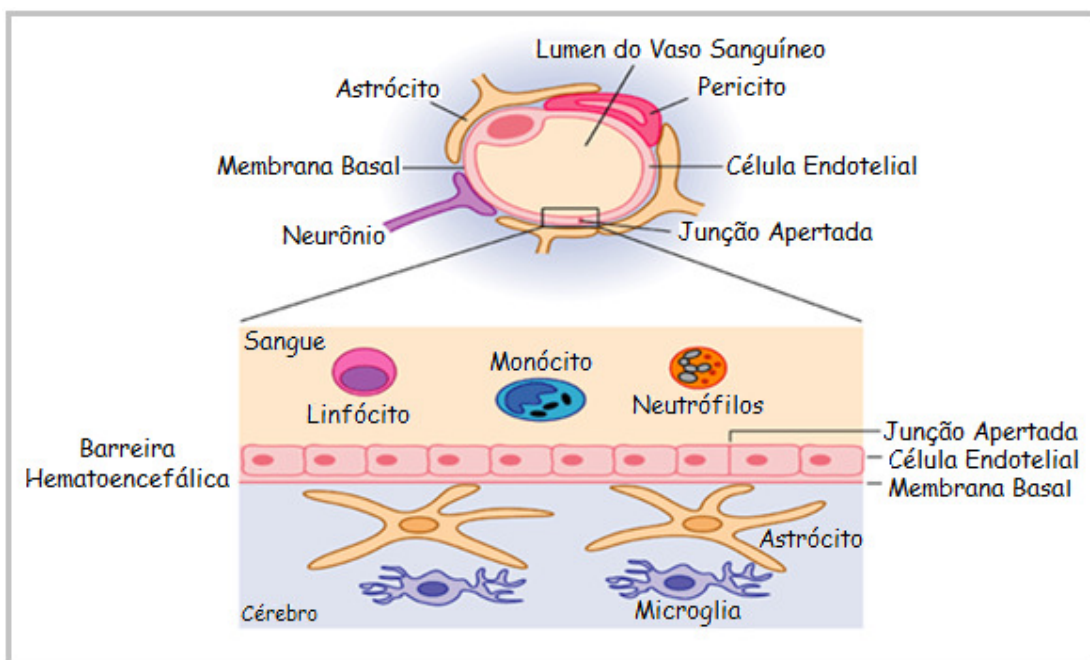


Figura 3: BHE é uma barreira presente entre a circulação e o parênquima cerebral, revestindo os vasos sanguíneos do cérebro. Ela restringe as respostas imunológicas e impede a infiltração de agentes patogênicos (http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM5_15/S1462399403006252sup001.pdf)

Diante deste contexto, o desenvolvimento de tratamentos eficazes para esta condição se faz necessário, como por exemplo, a aplicação da terapia fotodinâmica consolidada já como

uma alternativa no tratamento do câncer de pele não melanômico (Valentine et al., 2012) que faz uso da Nanotecnologia farmacêutica para o desenvolvimento de nanofármacos

específicos para o tratamento do glioblastoma (De Paula et al., 2012).

Terapia Fotodinâmica e Fotoproceto.

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma abordagem terapêutica amplamente utilizada no tratamento de tumores sólidos e de algumas doenças não oncológicas, que conta com a ativação das propriedades fotoquímicas de drogas denominadas fármacos fotossensibilizantes, resultando em uma cadeia subsequente de eventos citotóxicos e vasculotóxicos. (Dougherty et al., 1998; Trauner et al., 1996).

A PDT é compreendida em duas etapas, as quais envolvem primeiramente a entrega de um fármaco fotossensibilizante via infusão intravenosa ou tópica. E subsequentemente aplica-se uma irradiação de luz visível com um comprimento de onda adequada. Utiliza-se o comprimento de onda entre 600 a 800 nm com o intuito de evitar interferência por cromóforos endógenos dentro do corpo. Os efeitos da PDT dependem da presença simultânea do fármaco, luz de excitação e do oxigênio.

A ação terapêutica ocorre durante a absorção de luz pelo fármaco fotossensibilizante, como por exemplo, a ftalocianina de cloro alumínio, levando à conversão subsequente dos produtos químicos

da reação, que por sua vez induzem a apoptose e necrose das células atingidas pela terapia (Siqueira-Moura et al., 2010). O oxigênio é um elemento essencial, já que o fármaco fotossensibilizante quando irradiado ativa a molécula de oxigênio gerando espécies reativas de oxigênio (ROS), como por exemplo, o oxigênio singlete, o qual destrói substratos celulares e conduz em última análise a morte do tecido neoplásico. (Henderson & Dougherty, 1992, Cicillini et al., 2009).

Existem centenas de corantes sintéticos e naturais extraídos de extratos de plantas que agem como fármacos fotossensibilizantes para a PDT. A capacidade de se acumular preferencialmente no tecido lesado e de induzir o efeito biológico desejado são as características centrais dos fármacos fotossensibilizantes (Sharman et al., 1999). Adicionalmente espera-se que estes compostos possuam: 1) baixa citotoxicidade; 2) fotossensibilidade não prolongada; 3) simplicidade na formulação, reprodutibilidade e alta estabilidade; 4) farmacocinética favorável, ou seja, são rapidamente eliminados pelo corpo; 5) facilidade de obtenção em escala industrial a custos reduzidos; 6) alta seletividade tecidual, em outras palavras, facilidade de penetração no tecido lesado em detrimento, entre outras (Simplicio, 2002).

Em 1995, Food and Drug Administration (FDA) aprovou o primeiro fármaco fotossensibilizante o Photofrin®, composto derivado de hematoporfirina, para o tratamento do câncer de esôfago e a partir de 1998 a droga foi liberada para o tratamento de diferentes tipos de câncer. A seguir, em 1999, o FDA aprovou o uso do ácido aminolevulínico (ALA ou Levulan® Kerastick) para o tratamento de doenças de pele pré-cancerosas (queratose actínica) causadas pela exposição ao sol, e em 2000 foi aprovado o uso do composto fotossensibilizante benzoporfirina (Visudyne®) para o tratamento da degeneração macular de retina relacionada à idade (www.fda.gov).

Além disso, a PDT tem sido direcionada com sucesso para o tratamento de psoríase (Szeimies et al., 2002) e arteriosclerose (Chou et al., 2002; Tomazini et al., 2007; Tedesco et al., 2007; Steluti et al., 2005; Rosseti et al., 2010; Tedesco et al., 2008).

Com relação ao glioblastoma, Karmakar e colaboradores (2007) observaram que a PDT utilizando o 5-ALA como fármaco fotossensibilizante foi capaz de induzir a apoptose em células humanas de glioblastoma, U87MG. Tirapelli e colaboradores (2011) observaram também que algumas linhagens celulares de glioblastoma são responsivas ao tratamento com PDT

utilizando o derivado comercial de hematoporfirina Photogem® e que a atividade antitumoral é mediada por meio da apoptose celular. Estudos pré-clínicos realizados em pacientes recém-diagnosticados com glioma maligno e submetidos à ressecção da maior parte possível do tumor foram adicionalmente submetidos a PDT utilizando talaporfina de sódio como fármaco fotossensibilizante e foi possível obter resultados terapêuticos melhores quando comparados aos protocolos convencionais (Akimoto et al., 2012).

Os resultados obtidos nesses trabalhos indicam que a quantidade do fármaco fotossensibilizante administrado e suas propriedades (físicas e localização intracelular) juntamente com as características do laser (tipo, dosagem de potência e tempo de iluminação), e o tipo e gravidade da doença a ser tratada são os fatores determinantes que podem influenciar no sucesso da PDT.

Atualmente, tem-se estudado sobre o uso de nanotubos de carbono na entrega de fármacos. No ano de 2012, um estudo foi realizado em cima do desenvolvimento, da caracterização e da avaliação de efeitos citotóxicos de entrega de drogas, *in vitro*, a partir do uso do fotossensibilizante Clorina_{e6} e dos nanotubos de carbono carregados com nanopartículas magnéticas na aplicação da terapia fotodinâmica para o tratamento contra o câncer. Com esse estudo, partindo da

utilização de linhagens celulares de melanoma metastático de camundongos e de adenocarcinoma de pulmão, pode-se concluir que esse dispositivo, ou seja, os nanotubos de carbono são promissores e eficiente para ser aplicado nas terapias fotodinâmicas de forma coordenada no combate ao câncer. (Menezes, 2012).

Adicionalmente, o grupo do Dr. Badie propôs o uso de nanotubos de carbono (CNT), os quais veiculam a entrega biodegradável de fragmentos de DNA ou RNA silenciador para células tumorais via células micróglia. No entanto, mais estudos são necessários sobre a utilização desses CNT, para demonstrar a plena capacidade deles como nano-vetores em micróglia no contexto do tumor, o que sugere uma nova terapia para o GBM (Lima et al., 2012).

Conclusão

Em conjunto esses trabalhos demonstram que apesar dos avanços, os glioblastomas permanecem associados com alta mortalidade e morbidade em relação aos outros tipos de câncer. A literatura sugere que o uso da PDT não letal pode dar suporte a resposta imune anti-tumor. Portanto, a PDT sozinha ou em conjunto com outra abordagem terapêutica parece ser uma terapia apropriada, especialmente em tumores imunogênicos, mesmo se a erradicação completa das células tumorais não for completa.

Referências Bibliográficas

- 1 - De Mejia E. G., Bradford T, Hasler C. The anticarcinogenic potential of soybean lectin and lunasin. *Nutr Rev.* 2003 Jul;61(7):239-46.
- 2-Divoli A., Mendonça E.A., Evans J.A., Rzhetsky A. Conflicting biomedical assumptions for mathematical modeling: the case of cancer metastasis. *PLoS Comput Biol.* 2011 Oct;7(10):e1002132.
- 3 - Lima F.R., Kahn S.A., Soletti R.C., Biasoli D., Alves T., Da Fonseca A.C., Garcia C., Romão L., Brito J., Holanda-Afonso R., Faria J., Borges H., Moura-Neto V. Glioblastoma: Therapeutic challenges, what lies ahead. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Dec;1826(12):338-49. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.05.004.
- 4 - Weller M., Cloughesy T., Perry J.R., Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma-are we there yet?. *Neuro Oncol.* 2012 Nov 7. [Epub ahead of print]
- 5 - Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 Aug;114(2):97-109. Epub 2007 Jul 6.
- 6 - INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CâNCER, [acessado em 23 OUT 2012] disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>.
- 7 - INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CâNCER, [acessado em 23 OUT 2012] disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=2>.
- 8 - Noctor S.C., Flint A.C., Weissman T.A., Dammerman R.S., Kriegstein A.R. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. *Nature.* 2001 Feb 8;409(6821):714-20.

- 9 - Ohgaki H. Genetic pathways to glioblastomas. *Neuropathology*. 2005 Mar;25(1):1-7.
- 10 – Kleihues P., Cavernee W.K. eds. Pathology and genetics tumours of the nervous system In: World Health Organization Classification of Tumours, v.1. IARC press: Lyon, 2000.
- 11 - Collins V.P. Brain tumors: Classification and genes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v.75,(suppl. II):ii2-iii1, 2004.
- 12 - Furnari F.B., Fenton T., Bachoo R.M., Mukasa A., Stommel J.M., Stegh A., Hahn W.C., Ligon K.L., Louis D.N., Brennan C., Chin L., De Pinho R.A., Cavenne W.K. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Development*. v. 21, pp. 2683-2710, 2007.
- 13 - Galia A., Calogero A.E., Condorelli R., Frassetto F., La Corte A., Ridolfo F., Bosco P., Castiglione R., Salemi M. PARP-1 protein expression in glioblastoma multiforme. *Eur J Histochem*. 2012 Feb 27;56(1):e9. doi: 10.4081/ejh.2012.e9.
- 14 – Menezes, H.C. Preparação, caracterização e avaliação de nanoesferas poliméricas contendo o fotossensibilizador e nano tubo de carbono ferromagnético para aplicação em Terapia Fotodinâmica e Hipertermia contra o câncer. Ribeirão Preto, 2012. Dissertação (Mestrado em Química) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras, Universidade de São Paulo.
- 15 - Bredel M. & Zentner J. (2002). *Lancet Oncol.*, 3, 397–406. Chi DD, Merchant RE, Rand R, Conrad AJ, Garrison D, Turner R, Morton DL and Hoon DS. (1997). *Am. J. Pathol.*, 150, 2143–2152.
- 16 - Liu G., Akasaki Y., Khong H.T., Wheeler C.J., Das A., Black K.L., Yu J.S. Cytotoxic T cell targeting of TRP-2 sensitizes human malignant glioma to chemotherapy. *Oncogene*. 2005 Aug 4;24(33):5226-34.
- 17 – Shipitsin M., Polyak K. The cancer stem cell hypothesis: in search of definitions, markers, and relevance. *Lab Invest*. 2008 May;88(5):459-63.
- 18 – UFABC - UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC - Pró-Reitoria de Pesquisa - Programa de Iniciação Científica, [acessado em 26 NOV 2012] disponível em http://ic.ufabc.edu.br/II_SIC_UFABC/resumos/paper_5_99.pdf.
- 19 - Gondi C.S., Gogineni V.R., Chetty C., Dasari V.R., Gorantla B., Gujrati M., Dinh D.H., Rao J.S. Induction of apoptosis in glioma cells requires cell-to-cell contact with human umbilical cord blood stem cells. *Int J Oncol*. 2010 May;36(5):1165-73.
- 20 - Behin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A.F., Delattre J.Y. Primary brain tumours in adults. *Lancet*. 2003 Jan 25;361(9354):323-31.
- 21 - Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987-96.
- 22 - Kanu O.O., Mehta A., Di C., Lin N., Bortoff K., Bigner D.D., Yan H., Adamson D.C. Glioblastoma multiforme: a review of therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Jun;13(6):701-18.
- 23 – Najman H. & Gadelha M.I.P. Temozolamida. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2002, 48(3): 439-445
- 24 - Grossman R., Rudek M.A., Brastianos H., Zadnik P., Brem H., Tyler B., Blakeley J.O. The impact of bevacizumab on temozolomide concentrations in intracranial

- U87 gliomas. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Jul;70(1):129-39.
- 25 – H.A. Riina, J. Knopman, J.P. Greenfield, S. Fralin, Y.P. Gobin, A.J. Tsiouris, M.M. Souweidane, J.A. Boockvar, Balloon-assisted superselective intra-arterial cerebral infusion of bevacizumab for malignant brainstem glioma. A technical note, *Interv. Neuroradiol*. 16 (2010).
- 26 - Selbo P.K., Weyergang A., Eng M.S., Bostad M., Mælandsmo G.M., Høgset A., Berg K. Strongly amphiphilic photosensitizers are not substrates of the cancer stem cell marker ABCG2 and provides specific and efficient light-triggered drug delivery of an EGFR-targeted cytotoxic drug. *J Control Release*. 2012 Apr 30;159(2):197-203.
- 27 - Roger M., Clavreul A., Venier-Julienne M.C., Passirani C., Montero-Menei C., Menei P. The potential of combinations of drug-loaded nanoparticle systems and adult stem cells for glioma therapy. *Biomaterials*. 2011 Mar;32(8):2106-16.
- 28 – Journal de Cambridge, [acessado em 26 OUT 2012] disponível em (http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM5_15/S1462399403006252sup001.pdf)
- 29- De Paula, L.B.; Primo, F. L.; Jardim, D.R.; Morais, P.C.; Tedesco, A.C. Development, characterization, and in vitro trials of chloroaluminum phthalocyanine-magnetic nanoemulsion to hyperthermia and photodynamic therapies on glioblastoma as a biological model, *Journal of applied physics*, v. 111, 2012.
- 30 – Dougherty T. J., Gomer C. J., Henderson B. W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy. *J. Natl. Cancer Inst.*, **90**: 889-905, 1998.
- 31 - Trauner K.B., Hasan T. Photodynamic treatment of rheumatoid and inflammatory arthritis. *Photochem Photobiol*. 1996 Nov;64(5):740-50.
- 32 – Siqueira Moura, M.P.; Primo, F.L; Tedesco, A. C. Photochemotherapeutic effect of nanodevices containing chloroaluminum phthalocyanine on oral cancer cell line, *Luminescence*, v 25, p.208, 2010.
- 33 – Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol*, v. 55, n. 1, p. 145-57, Jan 1992.
- 34 – Cicillini, S.A., Prazias, A.C.L., Tedesco, A. C., Serra, O.A., Da Silva, R.S.. Nitric oxide and singlet oxygen photo-generation by light irradiation in the phototherapeutic window of a nitrosyl ruthenium conjugated with a phthalocyanine rare earth complex. *Polyhedron*. , v.28, p.2766 - 2770, 2009.
- 35 – Sharman W.M., Allen C.M., van Lier J.E. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. *Drug Discov Today*. 1999 Nov;4(11):507-517.
- 36 - Simplicio F.I., Maionchi F., Hioka M. terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos. *Quim. Nova*, Vol. 25, No. 5, 801-807, 2002.
- 37 – FDA Food and drug administration [acessado em 30 OUT 2012]. Disponível em [www. fda.gov](http://www.fda.gov).
- 38 – Szeimies R.M., Landthaler M., Karrer S. Non-oncologic indications for ALA-PDT. *J Dermatolog Treat*. 2002;13 Suppl 1:S13-8.
- 39 –Chou T.M., Woodburn K.W., Cheong W.F., Lacy S.A., Sudhir K., Adelman D.C., Wahr D. Photodynamic therapy: applications in atherosclerotic vascular disease with motexafin lutetium. *Catheter Cardiovasc Interv [S.I.]*, v. 57, n. 3, p. 387-94, Nov 2002.
- 40 – Tomazini M.V., Souza C.S., Garcia S.B., Tedesco A.C.. Topical Photodynamic therapy using zinc-topical phthalocyanine: evaluation of fluorescence intensity cutaneous absorption histological and immunohistochemical changes in animal model. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 82, p. 535-541, 2007.
- 41 – Tedesco, A.C. ; Lebreton-Decoster, C.; Simioni, A.R.; Bodineau-Mobarak, A.;

Seguier, Sylvie; Coulomb, Bernard .
Evaluation Des Effects de la Therapie
Photodynamic (PDT) sur la Cicatrisation
cutanée en Utilisant Des Tissus Reconstitués
in vitro. Journal of Photochemistry and
Photobiology. B, Biology, v. 58, p. 134-136,
2007.

Photodiagnosis Photodyn Ther. 2012 Jun;9
(2):91-9.

42 – Steluti R., De Rosa F.S., Collett J.,
Tedesco A.C., Bentley M.V. Topical glycerol
monooleate/propylene glycol formulations
enhance 5-aminolevulinic acid in vitro skin
delivery and in vivo protoporphyrin IX
accumulation in hairless mouse skin.
European Journal of Pharmaceutics and
Biopharmaceutics, v. 60, p. 439-444, 2005.

43 – Rosseti F.C., Depieri L.V., Tedesco
A.C., Bentley M.V.L.B. Fluorimetric
quantification of protoporphyrin IX in
Biological skin samples from in vitro
penetration/permeation studies. RBCF.
Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas
(Cessou em 2008. Cont. ISSN 1984-8250
Brazilian Journal of Pharmaceutical
Sciences), v. 46, p. 753-760, 2010.

44 - Primo F.L., Bentley M.V., Tedesco A.C..
Photophysical Studies and In Vitro Skin
Permeation/Retention of Foscan /Nanoemulsion
(NE Applicable to PDT Skin Cancer
Tretament. Journal of Nanoscience and
Nanotechnology, v. 8, p. 340-347, 2008.

45 – Karmakar S., Banik N.L., Patel S.J., Ray
S.K. 5-Aminolevulinic acid-based
photodynamic therapy suppressed survival
factors and activated proteases for apoptosis
in human glioblastoma U87MG cells.
Neurosci Lett. 2007 Mar 30;415(3):242-7

46 –Tirapelli L.F., Morgueti M., da Cunha
Tirapelli D.P., Bagnato V.S., Ferreira J., Neto
F.S., Peria F.M., Oliveira H.F., Junior C.G.
Apoptosis in glioma cells treated with PDT.
Photomed Laser Surg. 2011 May;29(5):305-9.
doi: 10.1089/pho.2009.2649

47 - Akimoto J., Haraoka J., Aizawa K.
Preliminary clinical report on safety and
efficacy of photodynamic therapy using
talaporfin sodium for malignant gliomas.