

# entrevista

ISADORA FERRAZ SEMIONATTO,  
*Doutoranda do Instituto de Biologia da Unicamp*

“Escolhemos  
o câncer  
de pâncreas  
por sua  
agressividade”

A pesquisadora Isadora Ferraz Semionatto conquistou o primeiro lugar, ao término do curso Immuno-Colombia 2021, com estudo inédito sobre o desenvolvimento de um tratamento para ser usado em pacientes com câncer de pâncreas – tumor com alta taxa de mortalidade. Doutoranda do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (IB-Unicamp), ela se destacou entre alunos de vários países que fazem doutorado ou pós-doutorado ou são médicos nas áreas de reumatologia, alergia ou oncologia.

Isadora Semionatto integrou uma equipe de pesquisadores da África do Sul, México e Argentina. O estudo teve como base a reprogramação de linfócitos T (células de defesa) de pacientes com câncer de pâncreas, para que essas células passassem a atacar o tumor.

Em entrevista à REDE CÂNCER, a doutoranda conta detalhes do projeto, que ainda está em fase inicial – a equipe só teve quatro meses para desenvolver o estudo. Mas o resultado, até agora, é animador porque, segundo Semionatto, “o mérito do trabalho é poder ser levado adiante por instituição que tenha a tecnologia necessária, que é inovadora e cara”. Apesar das dificuldades que a ciência brasileira enfrenta, a pesquisadora aposta em iniciativas no longo prazo.

### **REDE CÂNCER – O que tem de inovador na pesquisa que valeu o prêmio?**

O trabalho *Como superar a disfunção de células CAR-T em tumores sólidos* é baseado no método conhecido como terapia de células CAR-T [células T geneticamente modificadas para produzir um receptor artificial de células para uso em imunoterapia]. Consiste em reprogramar linfócitos T (células de defesa) de pacientes com câncer para que passem a atacar o tumor. Buscamos uma sinergia e associamos, às células CAR-T, um vírus oncolítico [que mata células cancerosas], que consegue se reproduzir em células de câncer, mas nas saudáveis tem dificuldade em se multiplicar. Isso faz com que as células de câncer fiquem enfraquecidas, propiciando melhor performance do sistema imunológico.

“Uma das vitórias dessa empreitada foi vencer o pouco tempo disponível para desenvolver um projeto de pesquisa: apenas quatro meses”

### **RC – Qual o motivo de estudar o combate ao tumor do pâncreas?**

Escolhemos esse câncer por conta da sua agressividade, com alta taxa de mortalidade. Além disso, o tratamento é dificultado por conta do diagnóstico tardio e da baixa taxa de mutação. Isso, muitas vezes, o torna invisível ao sistema imune. Em meu laboratório de origem, em Campinas, já trabalho com células de defesa, atuando especialmente em engenharia genética e imunoterapia para câncer. É importante destacar que uma das vitórias dessa empreitada foi vencer o pouco tempo disponível para desenvolver um projeto de pesquisa: apenas quatro meses.

### **RC – O que é baixa taxa de mutação? Seria um tumor no qual as células mudam muito pouco em comparação às células saudáveis, ou seja, são mudanças pouco perceptíveis?**

Sim, é basicamente isso. Tumores de pâncreas apresentam baixa “carga de mutação” (em inglês *Tumor Mutation Burden – TMB*). Cânceres



“Apenas os grandes centros tecnológicos em países desenvolvidos começam a estudar um pouco de células T e CAR-T. Acho que podemos avançar, mas não no curto prazo”

com altas TMB têm maiores chances de responderem melhor à imunoterapia do que aqueles com baixa TMB. Quando o tumor apresenta alta TMB, ele adquire neoantígenos [novas moléculas formadas na célula de câncer devido às mutações no seu material genético], permitindo que o sistema imune, principalmente as células T, reconheça as células tumorais como estranhas.

#### **RC – Como é a atuação das células CAR-T nesse novo tipo de tratamento?**

Produzidas em laboratório, as células CAR-T são derivadas das células T, as mais importantes do nosso sistema de defesa. Em seu estado natural, essas células, que são as responsáveis pela proteção contra infecções e tumores, podem perder a capacidade de identificar células malignas. No processo de produção de CAR-T, as células T são alteradas para que elas possam readquirir a capacidade de identificar células de câncer e destruí-las, tais como as da leucemia e as dos linfomas [terapia CAR-T para tumores hematológicos já está em uso]. As células CAR-T sozinhas teriam certa dificuldade de conseguir se infiltrar na massa tumoral do câncer de pâncreas. O método aplicado pelo nosso grupo produziu CAR-T capazes de reconhecer o antígeno mesotelina. Esse antígeno é muito presente no câncer de pâncreas e pouco em células pancreáticas saudáveis. A geração de uma célula CAR-T capaz de reconhecer a mesotelina dá maior especificidade à terapia.

#### **RC – Como o estudo conseguiu fazer com que as células CAR-T reconhecessem especificamente esse antígeno?**

Com as nossas pesquisas e dados na literatura, concluímos que construir uma célula CAR-T que reconhecesse o antígeno mesotelina seria eficiente em dirigir a célula CAR-T diretamente para o tumor de pâncreas. A literatura mostra que a mesotelina está presente em basicamente 90% dos tumores de pâncreas. O vírus oncolítico seria usado em sinergia com a terapia CAR-T. Assim, quando o vírus infectasse a célula tumoral, ele lisaria essa célula. A lise da célula tumoral promoveria o aparecimento de vários antígenos tumorais que poderiam ser reconhecidos como estranhos pelo sistema imune.

#### **RC – Para um estudo de doutorado, um reconhecimento desses e a premiação – de US\$ 1 milhão – devem ajudar no avanço da pesquisa, não?**

Em relação ao meu doutorado, a conquista do prêmio me estimulou muito, assim como ao restante do grupo, mas a técnica ainda não é praticada em meu laboratório na Unicamp. Apenas os grandes centros tecnológicos em países desenvolvidos começam a estudar um pouco de células T e CAR-T. Acho que podemos avançar, mas não no curto prazo.

#### **RC – Você pretende continuar trabalhando com o mesmo grupo que desenvolveu o projeto?**

O grupo gostaria de desenvolver a pesquisa, mas os integrantes são de diferentes países, tornando difícil o trabalho remoto. O mérito do projeto é que ele pode ser levado adiante por quem tem essa tecnologia, que é inovadora e cara. Sabemos a dificuldade que a pesquisa brasileira enfrenta. Espero que nosso estudo seja o ponto de partida para o uso dessa abordagem em tumor sólido, caso o pesquisador já tenha o *know-how*. ■

“O mérito do projeto é que ele pode ser levado adiante por quem tem essa tecnologia, que é inovadora e cara”