

Pesquisa Translacional em Câncer: Desafios e Oportunidades

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n1.1768>

Translational Cancer Research: Challenges and Opportunities

Investigación Traslacional del Cáncer: Desafíos y Oportunidades

Gustavo Stefanoff¹

Nas duas últimas décadas, assistimos a avanços sem precedentes na compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes ao desenvolvimento e à progressão do câncer. Esforços da comunidade científica, direcionados ao mapeamento do genoma do câncer, produziram uma visão extraordinária das alterações genéticas e epigenéticas que ocorrem durante a carcinogênese. A tradução desse conhecimento na prática clínica proporcionou tratamentos inovadores específicos para alvos moleculares em certos tumores. Contudo, o progresso em tratamentos mais eficazes tem sido muito mais lento do que esperado. Nossa capacidade de traduzir esses conhecimentos em terapias aprovadas pode ser ainda um processo desafiador^{1,2}.

As fronteiras tradicionais entre a pesquisa básica e a pesquisa clínica geraram o conceito de pesquisa translacional (ou medicina translacional, ciência translacional etc.), que visa a facilitar a aplicação de ideias, *insights* e descobertas geradas no âmbito da investigação básica em ambientes clínicos e comunitários para o tratamento ou prevenção de doenças humanas; um conceito muitas vezes abreviado como *from bench to bedside*³. Embora o termo “pesquisa translacional” tenha sido usado pela primeira vez na década de 1990⁴, o conceito já havia sido discutido por Stewart Wolf em um editorial pioneiro da *New England Journal of Medicine* (NEJM) em 1974⁵.

Em uma visão mais abrangente, o principal objetivo da pesquisa translacional na área biomédica é garantir que novos produtos descobertos tenham uma maior chance de sucesso em termos de segurança e eficácia nos estudos em humanos. Em outras palavras, eliminar novos produtos com probabilidade de falha no início do processo pode diminuir significativamente o custo geral do desenvolvimento. Portanto, o objetivo final da pesquisa translacional é levar as primeiras descobertas do espaço pré-clínico, principalmente as conduzidas na academia ou indústria, até o ponto de investimento⁶.

De acordo com essa visão simplificada, a pesquisa translacional é parte de um *continuum* unidirecional, no qual o primeiro estágio da pesquisa transfere o conhecimento da pesquisa básica (T0) para a pesquisa clínica (T1), e o próximo estágio (T2) transfere os resultados de estudos clínicos para ambientes da prática médica. No estágio T0, a investigação básica define os mecanismos celulares, a sua relação com a doença, a identificação de alvos terapêuticos, o desenvolvimento de métodos de tratamento, entre outros. No estágio T1, a pesquisa é conduzida em voluntários que visam a definir a segurança de um produto (ensaios clínicos de fase 1). Os ensaios clínicos de fases 2 e 3 constituem o estágio T2, necessário para testar a eficácia do agente terapêutico em coortes de pacientes com a doença. A pesquisa translacional estágios T1 e T2 traz descobertas científicas fora do laboratório e na prática clínica, mas não totalmente se aplicam ao mundo real⁷.

Alguns autores sugerem estágios adicionais (T3 e T4). No estágio T3, as pesquisas alcançam as comunidades, com o objetivo de testar se os novos tratamentos e intervenções que tiveram sucesso em escala menor, em ambiente controlado, funcionarão em condições menos controladas (o mundo real, no atendimento ambulatorial ou consultório médico, por exemplo). Exemplos de pesquisa translacional T3 incluem pesquisas participativas baseadas na comunidade (do inglês, *community-based participatory research* – CBPR) e ensaios clínicos de Fase IV⁸⁻¹⁰. O próximo estágio (T4) abrange a tradução das pesquisas da prática clínica ao impacto na saúde da população, incluindo o desenvolvimento de políticas e programas de saúde pública. A pesquisa translacional T4 pode incluir análise de custo-benefício, análise de política, estudos de vigilância, avaliação de programa, e assim por diante^{1,11}.

Embora a ilustração da pesquisa translacional indique um aparente modelo linear (com início, meio e fim), na verdade deve ser considerada como um processo contínuo e bidirecional, com fases operacionais interdependentes e sujeitas a um ciclo de *feedback* complexo contínuo^{12,13}. A pesquisa translacional se movimenta de maneira bidirecional de um tipo de pesquisa para outro (da pesquisa básica à pesquisa orientada para o paciente, à pesquisa de base populacional e vice-versa) e envolve a colaboração entre cientistas de várias disciplinas.

¹Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: cgstefanoff@inca.gov.br. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-7050-3269>



Por definição, a pesquisa translacional em câncer concentra-se nas necessidades dos indivíduos acometidos e na prevenção de indivíduos em risco. Mesmo com a implementação de “descobertas” futuras, podemos ser incapazes de prolongar significativamente a vida de um subconjunto considerável de pacientes com câncer. Isso aponta para a necessidade de ponderar também pesquisas na área da prevenção. Como no caso da pesquisa translacional para fins terapêuticos, os diferentes componentes do *continuum* de pesquisas na prevenção do câncer não estão suficientemente conectados e apresentam lacunas importantes entre a pesquisa básica e os resultados das estratégias de prevenção primária, secundária e terciária¹³.

Conforme amplamente discutido na literatura, o crescente problema do câncer só poderá ser modificado significativamente por meio de ações concertadas envolvendo prevenção, detecção precoce e tratamento, assim como a promoção da medicina personalizada (de precisão) que permita associar a detecção precoce e o tratamento à biologia tumoral, aumentando sobrevidas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes com câncer.

Nos últimos anos, a pesquisa translacional tornou-se objeto de grandes debates na área biomédica e na política, gerando expectativas, promessas e preocupações e sendo referência constante em programas de pesquisa, artigos acadêmicos e periódicos, relatórios de políticas e programas educacionais em todo o mundo^{3,6}. Contudo, várias barreiras que atrasam esse processo precisam ser superadas para tornar a pesquisa translacional em câncer mais do que um conceito interessante. Para que a pesquisa translacional opere de maneira mais eficaz, devem existir interações funcionais entre a academia, o governo, a comunidade, agências de fomento, indústrias (farmacêutica, biotecnologia), entre outros¹⁴.

REFERÊNCIAS

1. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, et al. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med*. 2007;9(10):665-74. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31815699d0>
2. Zhang H, Klareskog L, Matussek A, et al. Translating genomic medicine to the clinic: challenges and opportunities. *Genome Med*. 2019;11(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0622-1>
3. Rubio DM, Schoenbaum EE, Lee LS, et al. Defining translational research: implications for training. *Acad Med*. 2010;85(3):470-5. doi: <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3181ccd618>
4. Mulshine JL, Jett M, Cuttitta F, et al. Scientific basis for cancer prevention. Intermediate cancer markers. *Cancer*. 1993;72(3 Suppl):978-83. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930801\)72:3+<978::aid-cnrcr2820721305>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930801)72:3+<978::aid-cnrcr2820721305>3.0.co;2-t)
5. Wolf S. The real gap between bench and bedside. *N Engl J Med*. 1974;290(14):802-3. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197404042901411>
6. Seyhan AA. Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide - identification of problems and overcoming obstacles. *Transl Med Commun*. 2019;4:18. doi: <https://doi.org/10.1186/s41231-019-0050-7>
7. Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA*. 2008;299(2):211-3. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2007.26>
8. Vukotich CJ Jr. Challenges of T3 and T4 translational research. *J Res Pract*. 2016;12(2):P2.
9. Zarbin M. What constitutes translational research? Implications for the scope of translational vision science and technology. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(8):22. doi: <https://doi.org/10.1167/tvst.9.8.22>
10. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research- “Blue Highways” on the NIH roadmap. *JAMA*. 2007;297(4):403-6. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.297.4.403>
11. Khoury MJ, Gwinn M, Ioannidis JPA. The emergence of translational epidemiology: from scientific discovery to population health impact. *Am J Epidemiol*. 2010;172(5):517-24. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwq211>
12. Mata HJ, Davis S. Translational health research: perspectives from health education specialists. *Clin Transl Med*. 2012;1(1):e27. doi: <https://doi.org/10.1186/2001-1326-1-27>
13. Ringborg U. Translational cancer research – a coherent cancer research continuum. *Mol Oncol*. 2019;13(3):517-20. doi: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12450>
14. Berns A. Quality-assured research environments for translational cancer research. *Mol Oncol*. 2019;13(3):543-48. doi: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12441>

Recebido em 25/3/2021
Aprovado em 25/3/2021