

OPINIÃO/ATUALIZAÇÃO

ANTICORPOS MONOCLONAIS EM CÂNCER

JOSÉ DANIEL LOPES¹

Instituto Ludwig de Pesquisa Sobre o Câncer – São Paulo, SP

O advento da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais (MAb)¹ representou um dos maiores avanços dos últimos tempos na biologia e na medicina. Esses anticorpos, produzidos por clones imortalizados através de fusão celular, têm características únicas. Reconhecem um só determinante antigênico (epitopo), mesmo quando gerados a partir de antígenos complexos. Essa altíssima especificidade permite uma sintonia fina nas reações sorológicas nunca antes alcançada, mesmo com anti-soros exaustivamente absorvidos. Podem, ainda, ser produzidos em escala ilimitada e em grau de pureza praticamente absoluta, garantindo a reprodutibilidade das reações, ainda que em diferentes laboratórios ou condições. Constituem-se, portanto, num instrumento imprescindível para a caracterização, isolamento, purificação e análise da distribuição tecidual dos antígenos que reconhecem, inclusive no câncer.

Dos vários aspectos da célula tumoral nos quais os MAb têm grande aplicação, alguns merecem especial atenção: os antígenos associados a tumores e as moléculas envolvidas nos processos de invasão e metástase². Entre os primeiros, o antígeno carcinoembrionário (CEA)³, por sua grande importância clínica, é dos mais estudados. Trata-se de uma glicoproteína de peso molecular (PM) 180.000d, cujos níveis séricos se elevam em diferentes tumores, principalmente digestivos. Embora não tenha grande importância no diagnóstico, sua avaliação é imprescindível na monitoração de pacientes tratados clínica ou cirurgicamente, já que novos aumentos dos níveis séricos são sinônimos de metástase ou recorrência do tumor original⁴.

A existência, entretanto, de vários antígenos normais de reação cruzada com CEA⁵ transformou-o em alvo óbvio para obtenção de MAb. Com esses anticorpos foram desenvolvidos novos ensaios quantitativos⁶ e tornou-se possível a análise da expressão de antígenos em tecidos tumo-

rais⁷, bem como sua utilização, marcados com radioisótopos, em estudos de imunocintilografia⁸. Partindo de antígeno altamente purificado, MAb anti-CEA foram produzidos em nosso laboratório e foram selecionados por sua capacidade de imunoprecipitar o antígeno e por sua especificidade por não reconhecerem antígenos de reação cruzada como os presentes em granulócitos normais. Esses anticorpos foram utilizados para demonstração da expressão do antígeno em tumores humanos de mama e para estabelecimento de correlação dessa frequência com a presença e a quantidade de receptores para estrógeno⁹. A presença de CEA é mais freqüente em tumores de estadiamento mais avançado e, inversamente, menos freqüente quando há expressão de receptores hormonais, representando, portanto, sinal de mau prognóstico. Da mesma forma, mostrou-se que a expressão de CEA no Cistossarcoma Phylloides, um tumor de mama considerado benigno, é altamente sugestiva de recorrência após extirpação cirúrgica¹⁰. Esses mesmos MAb estão sendo empregados no desenvolvimento de "kits" para medida de CEA sérico, de modo a prescindirmos de importação, e fragmentados enzimaticamente para estudos experimentais de detecção tumoral por imunocintilografia.

MAb também estão contribuindo para a caracterização das moléculas envolvidas na capacidade invasiva das células normais ou tumorais, para diferentes tecidos. O processo de metastatização celular é complexo e dependente de diversas variáveis, como migração, adesão, extravasamento, produção de enzimas proteolíticas, além dos mecanismos de proteção, imunológicos ou não, empregados pelo hospedeiro¹¹. A adesão da célula a proteínas da membrana basal (MB) e indispensável ao extravasamento, uma vez que a matriz extracelular funciona como barreira à passagem das células. Laminina, uma glicoproteína de aproximadamente 800kd de PM, é dos principais

¹ Pesquisador Senior, Endereço para correspondência: Rua Prof. Antonio Prudente, 109/4º andar – 01509 – São Paulo – SP

componentes dessa matriz e atua na quimiotaxia, diferenciação e adesão das células à MB¹². Este último processo é mediado por receptores para laminina expressos na superfície das células. Correlações têm sido feitas entre o número de receptores expressos e a capacidade invasiva de uma determinada célula. Na célula eucariótica, esse receptor parece ser uma glicoproteína de superfície de PM 69kd, apresentando um único sítio de ligação para laminina¹³.

Pelo menos um MAb antilaminina capaz de bloquear essa ligação e modular o processo de metástase já foi descrito¹⁴. A capacidade de extravasamento, entretanto, não é característica somente da célula tumoral, mas também de células normais, como leucócitos. Com o objetivo de verificar se estas se utilizam do mesmo mecanismo, estudamos a presença de receptores para laminina nessas células. Granulócitos e linfócitos, normais ou tumorais, do homem e do coelho, expressam receptores com as mesmas características daqueles encontrados na célula tumoral¹⁵. Para responder se este é um mecanismo recente ou conservado na escala evolucionária, procuramos receptores para laminina em bactérias. *Staphylococcus aureus*, uma bactéria muito invasiva, expressa receptores, enquanto *S. epidermidis* não-invasivo não apresenta receptores funcionais. No *S. aureus*, entretanto, a molécula responsável pela ligação é menor que o da célula eucariótica, com 50kd de PM e 4,2 de pI¹⁶. A questão seguinte, se ambos os receptores descritos, aparentemente diferentes ligam-se à laminina através das seqüências conservadas filogeneticamente, só poderá ser respondida através de anticorpos monoclonais de isolamento e seqüenciamento do gene codificador e do emprego de peptídeos sintéticos, como já feito para fibronectina, outra proteína de adesão.

Através da purificação de receptor por cromatografia de afinidade foi possível produzir, em nosso laboratório, sete MAb que reconhecem o receptor, tanto em extratos bacterianos como em biblioteca genômica de *S. aureus*. Se esses monoclonais reconhecem seqüências semelhantes em células pró-e eucarióticas, bem como se são capazes de modular a capacidade invasiva,

ainda precisa ser demonstrado, mas este parece ainda o caminho mais curto para a perfeita compreensão desse mecanismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kohler G, Milstein C. — Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature (Lond)* 1975; 256: 494-497.
2. Schlom J. — Basic principles and applications of monoclonal antibodies in the management of carcinomas: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 1986; 46: 3225-3238.
3. Gold P, Freedman S O. — Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and adsorption techniques. *J. Exp. Med.* 1965; 121: 439-462.
4. Mach J P et al. — Detection of recurrence of large bowel carcinoma by radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen (CEA) *Lancet* 1974; 2: 535-540.
5. Muraro R et al. — Definition by monoclonal antibodies of a repertoire of epitopes on carcinoembryonic antigen differentially expressed in human colon carcinomas versus normal adult tissues. *Cancer Res.* 1985; 45: 5769-5780.
6. Hetherington J W et al. — Evolution of a double-monoclonal radiomimmunoassay for the measurement of carcinoembryonic antigen in the urine of patients with bladder cancer. *Eur. Urol.* 1986; 12: 270-273.
7. Midiri G et al. — CEA tissue staining in colorectal cancer patients. A way to improve the usefulness of serial CEA evaluation. *Cancer* 1985; 55: 2624-2629.
8. Delaloye B et al. — Detection of colorectal carcinoma by emission computerized tomography after injection of ¹²⁵I-labeled Fab or F (ab')₂ fragments from monoclonal anti-carcinoembryonic antigen antibodies. *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 301-311.
9. Hartfiel R et al. — Tissue carcinoembryonic antigen and estrogen receptor in human breast cancer. *Int. J. Cancer.* 1985; 35: 165-167.
10. Alberti Jr. O et al. — Carcinoembryonic Antigen. A possible predictor of recurrence in Cystosarcoma Phyllodes. *Cancer* 1986; 57: 1042-1045.
11. Liotta L A. — Tumor invasion and metastases. Role of the extracellular matrix. *Cancer Res.* 1986; 46: 1-7.
12. Von der Mark K, Kuhl U. — Laminin and its receptor. *Biochem. Biophys. Acta.* 1985; 823: 147-160.
13. Terranova V P et al. — Laminin receptor on human breast carcinoma cells. *PNAS, USA,* 1983; 80: 444-448.
14. Liotta L A et al. — Monoclonal antibodies to the human laminin receptor recognize structurally distinct sites. *Exp. Cell Res.* 1985; 156: 117-126.
15. Bryant G et al. — A role for the laminin receptor in leukocyte chemotaxis. Submitted for publication.
16. Lopes J D et al. — Presence of laminin receptors in *Staphylococcus aureus*. *Science*, 1985; 229: 275-277.