



NEUROFIBROMATOSE E ANTIANGIOGÊNICOS COMO FERRAMENTAS ONCOLÓGICAS QUIMIOTERÁPICAS

Juliana Clemente do Rêgo¹, Beatriz Bezerra de Oliveira¹, Rennan Loureiro Batista Marinho¹, Wilker John Barreto¹, Ezymar Gomes Cayana²

1 Acadêmicos do curso de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

2 Professor Adjunto da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

julianaregoc@gmail.com;beatrizboliveira@hotmail.com;rennanloureiro@gmail.com;

wilkerjbarreto@gmail.com;egcayana@gmail.com;

Resumo: Descrita pela primeira vez em 1882, pelo patologista alemão Friedrich Daniel von Recklinghausen, em uma série de pacientes com uma combinação de lesões cutâneas e tumores do sistema nervoso periférico e central, a Neurofibromatose (NF) foi distinguida apenas no século XX. Dentre as doenças neurológicas causadas por apenas um gene, a NF é a mais comum. Caracteriza-se como uma doença genética autossômica dominante, de caráter hereditário, que pode prejudicar o desenvolvimento dos indivíduos e elevar as frequências de tumores benignos e malignos. Ainda, a NF é classificada em dois tipos principais, NF1 e NF2, ocasionadas por diferentes genes, que se localizam nos cromossomos 17 e 22, respectivamente. No que se refere a NF1, ela é também referida como Neurofibromatose periférica ou doença de Von Recklinghausen e caracteriza-se pelo desenvolvimento de anomalias pigmentares, sendo o tumor mais comum associado o neurofibroma. Ao contrário de NF1, pacientes com NF2 têm poucas alterações pigmentares e a maioria dos seus sintomas referem-se à formação de tumores, como neuromas vestibulares bilaterais e meningiomas. Contudo, um método terapêutico base ainda não foi consolidado. Dessa forma, esse trabalho objetiva realizar uma revisão bibliográfica sobre a ação de drogas antiangiogênicas como ferramentas comuns utilizadas no tratamento da Neurofibromatose. Sabe-se então que há necessidade do fenômeno de angiogênese, que se refere à formação de novos sanguíneos, para que a carcinogênese possa ocorrer. Como consequência direta destes achados, a terapia antiangiogênica, baseada na inibição de moléculas angiogênicas, representa hoje uma das mais promissoras linhas de estudo em oncologia.

Palavras-chave: Neurofibromatose, Neuro-oncologia, drogas antiangiogênicas.

Introdução



A neurofibromatose (NF) é uma doença genética autossômica dominante, de caráter hereditário, que pode prejudicar o desenvolvimento dos indivíduos e elevar as frequências de tumores benignos e malignos.

Sendo a mais comum dentre as doenças neurológicas causadas por um único gene, a Neurofibromatose possui penetrância total e expressividade muito variável, sendo que algumas manifestações são progressivas e resultam em considerável morbidade e mortalidade, afetando igualmente ambos os sexos e nenhuma raça em particular. Essa doença é classificada em dois tipos principais, NF1 e NF2, causadas por diferentes genes, localizados nos cromossomos 17 e 22, respectivamente. (FRIEDMAN *et al.*, 1999)

Neurofibromatoses 1 e 2 (NF1 e NF2) são distúrbios autossômicos dominantes envolvendo o Sistema Nervoso, nos quais indivíduos afetados têm uma propensão de desenvolver tumores benignos e malignos. A prevalência dessas síndromes é constante em todos os grupos étnicos e não há predominância de gênero. NF1 e NF2 são distúrbios clinicamente diferentes e a habilidade de desenvolver tratamentos clínicos direcionados à eles é fortemente dependente de uma maior compreensão de mecanismos biológicos moleculares subjacentes a essas condições. (REED *et al.*, 2001)

A Neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é também referida como neurofibromatose periférica ou doença de Von Recklinghausen e caracteriza-se pelo desenvolvimento de anomalias pigmentares, tais como máculas café-com-leite, sardas cutâneas e hematomas de íris (nódulos de Lisch). Além dessas características, os indivíduos com NF1 podem desenvolver anormalidades esqueléticas e vasculares, e têm uma maior incidência de certas dificuldades de aprendizagem. Os tumores que se desenvolvem em indivíduos com NF1 incluem neurofibromas, gliomas de via óptica e, mais raramente, leucemias e feocromocitomas.

Embora a NF1 seja herdada por um mecanismo autossômico dominante, 50% dos casos diagnosticados parecem ocorrer sem uma história familiar como resultado de uma nova mutação. O tumor mais comum associado à NF1, o neurofibroma, é um tumor benigno que surge em associação com nervos periféricos e é composto por uma mistura de células de Schwann, fibroblastos e outras células. (GUTMANN *et al.*, 1997)

A Neurofibromatose do tipo 2 (NF2) também é referida como neurofibromatose acústica central ou bilateral. Os indivíduos com NF2 desenvolvem neuromas vestibulares bilaterais que afetam o nervo craniano vestibulo-coclear (VII par) e meningiomas, bem como neuromas envolvendo outros nervos cranianos ou periféricos. Os neuromas vestibulares muitas vezes podem



crescer para afetar o osso temporal ou a função do oitavo nervo craniano. Ao contrário de NF1, NF2, pacientes têm poucas alterações pigmentares, como pontos de café-com-leite, e a maioria dos seus sintomas referem-se à formação de tumores. (TROFATTER *et al.*, 1993)

Em suma, Neurofibromatoses 1 e 2 são síndromes de predisposição de câncer hereditárias nas quais os indivíduos afetados são propensos ao desenvolvimento de tumores principalmente benignos, mas ocasionalmente malignos. Os genes NF1 e NF2 funcionam como genes supressores de tumores (reguladores de crescimento negativos), de modo que a sua perda de expressão predispõe à formação de tumores. (GUTMANN *et al.*, 1999)

Assim, o ideal seria uma terapia que restaurasse a expressão gênica dos genes NF1 e NF2, permitindo que esses cumprissem sua função de supressão de tumores. No entanto, enquanto tal forma de tratamento não foi criada ainda, essa revisão busca a análise das drogas antiangiogênicas como ferramentas quimioterápicas que impeçam uma maior proliferação de carcinomas nas Neurofibromatoses tipos 1 e 2, objetivando uma maior qualidade de vida aos detentores de tais enfermidades.

Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica de trabalhos científicos que estudaram a relação entre a Neurofibromatose 1 e 2 (NF1 e NF2) e drogas antiangiogênicas como novas perspectivas terapêuticas para esses distúrbios que, atualmente, não possuem cura. A identificação dos artigos foi feita através de busca bibliográfica na base de dados MEDLINE. A estratégia de busca utilizada foi: (*Neurofibromatosis*) OR (*neurofibromatosis AND treatment*) OR (*neurofibromatosis AND treatment AND humans*) OR (*neurofibromatosis AND antiangiogenic AND humans*).

Resultados e discussão

Após aplicação dos descritores iniciais, foi observado que as drogas antiangiogênicas eram ferramentas comuns utilizadas no tratamento da Neurofibromatose. O número de artigos, que no primeiro descritor era 14967, sofreu redução em função dos filtros. Restaram 34 artigos que abrangiam a aplicação de antiangiogênicos em humanos para observar uma possível redução na formação de tumores causados pela NF1 e NF2. A partir desses 34 artigos restantes, 4 (publicados entre 2009 e 2015) foram selecionados para a revisão. Um artigo observa a Neurofibromatose a partir de uma ótica geral; um segundo artigo discorre sobre o uso de Bevacizumab como tratamento



de um neuroma vestibular num paciente com NF2; os outros dois últimos artigos analisam a neovascularização nos glaucomas da NF1.

Descritores	Total de artigos encontrados
<i>Neurofibromatosis</i>	14967
<i>Neurofibromatosis AND treatment</i>	2856
<i>Neurofibromatosis AND treatment AND humans</i>	2460
<i>Neurofibromatosis AND antiangiogenic AND humans</i>	34

A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) expõe um fenótipo cutâneo característico incluindo neurofibromas benignos, que são tumores mistos compostos de todos os tipos celulares encontrados nos nervos periféricos, máculas hiperpigmentadas, denominadas máculas café-com-leite, as chamadas sardas axilares/inguinais, bem como hematomas pigmentados da íris (nódulos de Lisch). A NF2, por outro lado, está principalmente restrita a tumores do sistema nervoso central e periférico, que raramente são acompanhados por desordens cutâneas.

As mutações inativadoras nos genes NF1 e NF2, tanto as mutações herdadas quanto as novas, geram o desenvolvimento dos fenótipos das doenças. O gene NF1, localizado em 17q11.2, codifica para uma proteína também conhecida como neurofibromina. A neurofibromina funciona como um supressor tumoral regulando negativamente a sinalização mitogênica de Ras através de uma proteína ativadora de GTPase (GAP), que é essencial para a tumorigênese associada a NF1. Particularmente nos tecidos neurocutâneos, as mutações de perda de função resultam em atividade de Ras aumentada, causando proliferação aumentada e tumorigênese. (GUTMANN *et al.*, 2001)

O gene NF2 está localizado em 22q12.2 e codifica para Merlin. O gene é muito menor do que a neurofibromina, o que explica a taxa de mutação muito mais baixa da NF2 em comparação com a NF1. Considera-se que Merlin atua como um regulador do crescimento, motilidade e remodelação celular inibindo a transdução de sinais mitogênicos extracelulares tais como a inibição da proliferação dependente de contato mediada por CD44. Correspondentemente, verificou-se que Merlin evita a sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), conhecido por induzir proliferação celular. (GUTMANN *et al.*, 2001)

Os grandes avanços ocorridos na área da biologia molecular têm possibilitado uma melhor compreensão dos mecanismos de carcinogênese. Dentre estes, destaca-se a angiogênese como o processo através do qual as células tumorais estimulam a formação dos novos vasos sanguíneos



necessários para o fornecimento dos nutrientes essenciais para seu crescimento acelerado. Sabe-se hoje que a angiogênese resulta da liberação local pelo tumor de algumas proteínas com ação estimuladora para o desenvolvimento vascular, como o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), a ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). (PINHO *et al.*, 2005)

Como consequência direta destes achados, a terapia antiangiogênica, baseada na inibição destas moléculas, representa hoje uma das mais promissoras linhas de estudo em oncologia, em especial através do desenvolvimento de drogas baseadas em anticorpos monoclonais, como Bevacizumab. Essa substância quimioterápica foi a principal utilizada nos artigos estudados nessa revisão, visando uma ação antiangiogênicas fundamental no combate dos tumores causados pela NF1 e NF2.

Conclusão

Como abordado, as mutações inativadoras nos genes NF1 e NF2 acabam por gerar o desenvolvimento dos fenótipos das doenças, que em sua maioria, se expressam por meio de tumores. Sabe-se que para que a carcinogênese continue ocorrendo em rápida replicação, o processo de angiogênese na região tumoral é essencial para que haja o suprimento nutricional necessário. Por isso, a terapia antiangiogênica, baseada na inibição destas moléculas, representa hoje uma das mais promissoras propostas terapêuticas para a NF, em especial através do desenvolvimento de drogas baseadas em anticorpos monoclonais, como Bevacizumab, que foi a principal substância quimioterápica utilizada nos artigos estudados nessa revisão.

Frente a essa situação, é necessário o incentivo ao desenvolvimento científico de maiores pesquisas na área das drogas antiangiogênicas e também de outros métodos de tratamento inovadores e efetivos. Em adendo, uma maior conscientização sobre a doença no meio acadêmico e dos profissionais da saúde, visando informar e incentivar o desenvolvimento de práticas diagnósticas e terapêuticas, para que assim haja um fidedigno registro dos casos e proporcione uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Referências

FRIEDMAN, J. M. *et al.* Neurofibromatosis: Phenotype, natural history and pathogenesis. **Baltimore: Johns Hopkins Press**, 3ed, 380 pp, 1999.



- GUTMANN, D.H. *et al.* The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. **J. Am. Med. Assoc.** v. 278, p. 51–57, 1997.
- GUTMANN, D.H. *et al.* Increased expression of the NF2 tumor suppressor gene product, merlin, impairs cell motility, adhesion and spreading. **Hum. Mol. Genet.**, v. 8, p. 267–275, 1999.
- REED, N. *et al.* Tumorigenesis in neurofibromatosis: new insights and potential therapies. **Molecular Medicine**, v.7, n.4, 2001.
- SOFFIETTI R. *et al.* Bevacizumab treatment for vestibular schwannoma in a patient with neurofibromatosis type 2: hearing improvement and tumor shrinkage. **Tumori Journal**, v. 101, p. 167-170, 2015.
- MORALES, J. *et al.* Iris neovascularization and neovascular glaucoma in neurofibromatosis type 1: report of 3 cases in children. **Journal of Glaucoma**, v.22, p. 336-341, 2013.
- OZDAL, P. *et al.* Unusual Association of Peripheral Retinal Ischemia–Induced Neovascular Glaucoma and Neurofibromatosis Type 1. **Case reports in Ophthalmological Medicine**, v.4, p. 69-73, 2010.
- BÖLKE E. *et al.* Neurofibromatosis. **European Journal of Medical Research**, v. 14, p. 102-105, 2009.
- PINHO M. S. L. Angiogênese: O Gatilho Proliferativo. **Rev bras Coloproct**, v. 25, p. 396-402, 2005.
- GELLER, M. *et al.* Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. **Rev. Paul. Pediatr.**, v.26, 2008.