



**THE  
MEDULLOBLASTOMA  
INITIATIVE**

# Reta final para os testes clínicos

**The Medulloblastoma Initiative Report**

Relatório Agosto 2023





**TODA CRIANÇA MERECE UM FUTURO**



  
**THE  
MEDULLOBLASTOMA  
INITIATIVE**

**Doe agora!**

## SUMÁRIO

---

É com prazer que compartilhamos o *The Medulloblastoma Initiative Report* de Agosto de 2023, juntamente com o Relatório de Impacto produzido pelo Hospital Children’s National, de Washington DC, trazendo ótimas novidades sobre a busca pela cura do meduloblastoma. Boa leitura!

### **I. MBI: Relatório Agosto 2023**

Nossa jornada.....	4
Apresentação: Os testes clínicos estão aqui.....	7
Nosso ecossistema.....	8
Depoimentos.....	9
MBI News.....	11

### **II. Children’s National Impact Report: The Medulloblastoma Initiative**

Potenciais curas à vista.....	13
A todo vapor.....	14
Testes clínicos chegando — entrevista com Dr. Duane Mitchell.....	14
Estudo clínico 1 .....	16
Estudo clínico 2 .....	16
Estudo clínico 3 .....	17
Outros destaques do Consórcio Cure Group 4 .....	18
Objetivo alcançado.....	20
Um palco global .....	20

# NOSSA JORNADA: DESTAQUES



Com base na visão do Dr. Roger J. Packer, a The Medulloblastoma Initiative (MBI) é estabelecida a partir de uma doação fundadora de USD 3 milhões.

**“Com o apoio certo, será possível alcançar uma abordagem terapêutica muito mais rapidamente - 18 a 24 meses ao invés de 3 a 5 anos.”**

O Consórcio de pesquisa Cure Group 4 é criado, tendo o Dr. Roger J. Packer como investigador principal. Três instituições nos EUA e uma no Canadá constituíram o grupo original do Consórcio.



AGO

JUN JUL

2021



Até o final de agosto de 2021, o esforço consistente da MBI trouxe o primeiro milhão de dólares em doações feitas por não fundadores.

O Consórcio constitui seu Conselho Consultivo Independente, formado por três renomados pesquisadores — os Drs. Ian F. Pollack (Hospital Infantil UPMC, Pittsburgh); Scott Pomeroy (Escola de Medicina de Harvard); e William A. Weiss, (UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, São Francisco). O papel do Conselho é monitorar o desenvolvimento das pesquisas de acordo com padrões éticos e científicos e a destinação dos recursos às atividades para as quais foram captados.



A Dra. Sheila Singh passa a integrar o Consórcio para trabalhar no desenvolvimento de linhas de células-tronco humanas capazes de gerar tumores de meduloblastoma do Grupo 4 em modelos de laboratório para testes de novas drogas.

O Dr. Tobey McDonald se junta ao Consórcio para trabalhar com terapias-alvo moleculares.



O ano de 2021 termina com USD 5 milhões captados.

**US\$ 5 mi**

JAN

2022

**O Consórcio dá um grande passo:** a Dra. Sheila Singh estabelece a primeira linha de células-tronco humanas capazes de gerar meduloblastoma do Grupo 4 em um modelo de laboratório — uma base essencial para múltiplas investigações destinadas a selecionar novos medicamentos candidatos para ensaios clínicos.

**“Se o problema vai ser resolvido, vai ser resolvido por esse grupo.”**

A primeira Workshop presencial do Consórcio é realizada no Campus de Pesquisa e Inovação do Hospital Children's National, em Washington DC.



O Dr. Javad Nazarian junta-se ao Consórcio para desenvolver uma plataforma para biópsia líquida — estratégia que envolve uma simples coleta de sangue e é capaz de, entre outros, permitir que os médicos monitorem como o tumor de uma criança está respondendo ao tratamento.



Children's National.

O trabalho com os inibidores da proteína PARP – drogas potentes, mas não tóxicas, que se mostraram promissoras no tratamento de tumores cerebrais – começa com a entrada dos Drs. Lena M. Kutscher e Carl Koschmann no Consórcio.



A MBI é divulgada no site da escola de negócios MIT Sloan. A história, contada pelo fundador da MBI, Fernando Goldshtein, foi eleita um dos 10 melhores cases apresentados por ex-alunos da MIT Sloan em 2022.



SET

MAIO

MAR ABR

JUL

Três membros do Consórcio são co-autores em um artigo publicado na prestigiosa revista científica Nature; o artigo descreve uma descoberta transformadora que localiza as origens do meduloblastoma.

**nature**

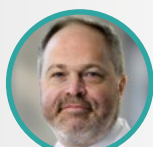


# THE MEDULLOBLASTOMA INITIATIVE



A Dr. Dalia Haydar, do Children's National, entra para o Consórcio para ampliar a pesquisa com células CAR-T, que exploram o sistema imunológico do próprio corpo para encontrar e destruir células tumorais.

**“Juntar todos os pesquisadores — pessoas que enxergam as coisas de diferentes ângulos — permite mais foco em como fazer uma terapia funcionar.”**



O Dr. Michael Taylor, médico, neurocirurgião e pesquisador de renome mundial e membro do Consórcio desde o início, em 2021, leva seu trabalho com meduloblastoma ao Hospital Infantil do Texas, expandindo assim o alcance do Consórcio.

O case da MBI é apresentado ao vivo como parte da sessão Ideas Made to Matter no encontro de 2023 dos ex-alunos da MIT Sloan.



A MBI é destaque em matéria do jornal diário O Globo, que engaja leitores no Brasil e no exterior. Diante da falta de avanços nos tratamentos de câncer para crianças — ao contrário de outras áreas, que colheram importantes benefícios de avanços tecnológicos — o impacto da MBI tem feito grande diferença, envolvendo instituições, pesquisadores e doadores, concentrando esforços na cura do meduloblastoma, que representa quase 50% dos tumores cerebrais pediátricos.



O ano de 2022 termina com USD 8 milhões captados.

**US\$ 8 mi**

OUT NOV DEZ JAN MAR JUN JUL AGO

**2023**

O laboratório do Dr. Wechsler-Reya se transfere para a Universidade de Columbia, onde a equipe continua o importante trabalho do Consórcio.



O Hospital Children's National — instituição onde atua o Dr. Roger Packer, Investigador Principal do Consórcio Cure Group 4, produz e lança o vídeo *No Time to Lose*, consolidando a parceria com a MBI.



"Crianças não deveriam ter câncer," afirmou o fundador da MBI em uma entrevista à revista brasileira EXAME, com importantes repercussões em termos de divulgação do projeto.



**exame.**

A MBI inicia a busca por parceiros científicos no Brasil para o planejamento de testes clínicos.

O destaque mais importante da segunda Workshop presencial do Consórcio é o anúncio de que os avanços obtidos pelo grupo vão permitir o planejamento de **dois ensaios clínicos, a serem lançados nos próximos 6 a 8 meses.**





TODA CRIANÇA MERECE UM FUTURO



  
THE  
MEDULLOBLASTOMA  
INITIATIVE

**Doe agora!**

# OS ENSAIOS CLÍNICOS ESTÃO CHEGANDO

---

Em 2021, iniciamos o trabalho da The Medulloblastoma Initiative (MBI) com a promessa de encontrar novas abordagens terapêuticas para o meduloblastoma, o tumor cerebral mais comum em crianças, no menor tempo possível. A cada ano, mais de 25 mil crianças são diagnosticadas com essa terrível doença.

O tratamento do meduloblastoma que é usado no mundo todo foi criado há mais de três décadas, mais ou menos na mesma época dos aparelhos de fax e dos videocassetes. Desde então, passamos por uma verdadeira revolução tecnológica nas mais diversas áreas. A medicina evoluiu significativamente. No entanto, esse progresso infelizmente não chegou até as crianças com tumores cerebrais: de um lado, uma porcentagem elevada de crianças diagnosticadas com meduloblastoma ainda morrem; de outro, os sobreviventes frequentemente sofrem sérios efeitos colaterais de longo prazo devido ao alto nível de toxicidade dos tratamentos atuais.

Graças à generosidade dos nossos doadores, que até agora contribuíram com mais de 8 milhões de dólares para a pesquisa, e também graças ao incansável trabalho do Dr. Roger J. Packer, que coordena nosso espetacular grupo de cientistas distribuídos em 13 laboratórios nos Estados Unidos, Canadá e Alemanha, estamos avançando rapidamente rumo a uma cura. Portanto, é com enorme satisfação que compartilho nossa expectativa de iniciarmos dois ensaios clínicos com pacientes nos próximos 6 a 12 meses! Além disso, temos mais dois ensaios clínicos em andamento para um futuro próximo.

Tudo isso é resultado de um enorme esforço de nossos doadores e cientistas, que decidiram mudar a triste situação das crianças com tumores cerebrais, crianças que foram negligenciadas nos investimentos em pesquisa. E agora, com os ensaios clínicos, estamos nos aproximando cada vez mais de salvar milhares de vidas!

No entanto, a tão esperada fase de ensaios clínicos, que é a etapa final para chegarmos à cura do meduloblastoma, requer investimentos consideráveis para recrutar, tratar e acompanhar os pacientes. Esperamos poder continuar contando com o apoio recebido até agora e conquistar novos parceiros nessa empreitada. Sabemos que somente a pesquisa pode encontrar a cura. E, como está escrito no Talmud, “quem salva uma vida salva o mundo inteiro”.

**Fernando Goldsztein**

Fundador, The Medulloblastoma Initiative

 [www.linkedin.com/in/fernando-goldsztein](https://www.linkedin.com/in/fernando-goldsztein)



# NOSSO ECOSSISTEMA



APOIADORES / DOADORES / DIVULGADORES



- Liderança do processo
- Captação de recursos
- Conscientização



- Apoio operacional
- Captação de recursos
- Coordenação científica



## The Cure Group 4 Consortium

13 laboratórios nos EUA, Canadá e Alemanha



- Pesquisa
- Desenvolvimento
- Testes clínicos



## A CURA

Para alcançar a missão de encontrar uma cura para o meduloblastoma, o câncer cerebral mais comum em crianças, a MBI opera em um ecossistema impulsionado pelo apoio de doadores privados, indivíduos que contribuem por meio de iniciativas de networking e conscientização, além de pessoas e meios de comunicação que divulgam a nossa mensagem. Todos esses recursos são direcionados pela MBI para o Hospital Children's National em Washington DC, que atua como parceiro na captação de doações e como instituição responsável por gerenciar, supervisionar e distribuir os recursos financeiros aos pesquisadores, laboratórios e instituições que compõem o Consórcio Cure Group 4. O Consórcio, por sua vez, se concentra em pesquisa e desenvolvimento e coordena os ensaios clínicos que vão produzir novos tratamentos e possivelmente uma cura para o meduloblastoma.



# Aplausos para a MBI

“*Quem salva uma vida salva o mundo inteiro*”, tuitou o Secretário-Geral da Organização dos Estados Americanos (OEA), Luis Almagro, sobre o meduloblastoma e a MBI. Essa citação do Talmud tem sido o mantra da MBI desde o seu início. Almagro foi apresentado à MBI pelo representante permanente do Brasil na OEA, o Embaixador Otávio Brandelli, durante um evento em Washington DC que contou com a presença de cerca de 20 embaixadores de diversos países.



*“Algumas doenças raras, como o meduloblastoma, recebem muito pouca atenção dos desenvolvedores de novos medicamentos. Portanto, o trabalho da MBI é altamente importante, pois pioneiramente mobiliza recursos, originários do Brasil, para apoiar o desenvolvimento de novas terapias.”*

Jarbas Barbosa, Diretor da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS)

*“O ano de 2023 trouxe uma adição inesperada às minhas atividades públicas — conheci meu amigo Fernando Goldsztein e a MBI. Sou diplomata de carreira desde 1991 e estou acostumado aos longos ciclos da minha profissão: leva tempo para que resultados concretos sejam percebidos pela sociedade. Assim, fazer uma contribuição para a MBI significou uma mudança de paradigma. Contribuir para a criação de redes de contatos e conscientização internacional para a MBI, com seu incrível propósito e sua capacidade de combinar o melhor da ciência com modelagem sem precedentes, focada em resultados que mudarão o futuro da humanidade, tem sido a experiência mais gratificante da minha vida profissional. Obrigado, Fernando, pela oportunidade!”*

Embaixador Otávio Brandelli,  
Representante do Brasil na Organização dos Estados Americanos (OEA)



Jarbas Barbosa, Fernando Goldsztein e Otávio Brandelli



TODA CRIANÇA MERECE UM FUTURO



  
THE  
MEDULLOBLASTOMA  
INITIATIVE

**Doe agora!**

# Uma palavra amiga

Contar a história da MBI continua sendo uma forma essencial de apoio para nosso projeto. Desde abril de 2023, duas entrevistas tiveram um papel importante na divulgação dos marcos e da visão da MBI.

Em junho, o fundador da MBI foi entrevistado por Lucas Amorim, Editor Executivo da EXAME, um importante veículo de mídia empresarial e econômica brasileiro. O artigo focou nos próximos estudos clínicos, fornecendo contexto para a criação da MBI e a lacuna de financiamento para a pesquisa pediátrica. Como mencionado, mesmo nos Estados Unidos, para cada dólar investido pelo governo em pesquisas sobre o câncer, apenas 4 centavos são destinados à pediatria; se os estudos que irão se iniciar forem bem-sucedidos, o cenário de financiamento provavelmente vai mudar. Citando Goldsztein, Amorim também destacou o poder que a ideia da MBI tem para produzir ação: **“Nós não entramos em um projeto que já estava em movimento. Tomamos a iniciativa de criar um projeto que mobiliza cientistas de todo o mundo. E para avançar com os estudos clínicos, precisamos de mais recursos.”**

**exame.** Veja a entrevista completa no site da revista Exame.



Em O Globo, um dos jornais diários de mais prestígio no Brasil, a repórter especial Janaína Figueiredo dedicou uma página inteira à MBI. A entrevista com o fundador da MBI mostra como a doença não tem fronteiras e como a notícia sobre a MBI está se espalhando rapidamente mundo afora:

*“Recebo contatos de Israel, Irã, Holanda, EUA, de pessoas que têm os filhos na mesma situação e estão torcendo. Se as famílias se unem, conseguem resolver qualquer coisa” disse Goldsztein.*

*“Tratamos o nosso filho em centros de primeira qualidade. Quando percebemos que isso não era suficiente, decidimos nos envolver mais e fazer a ciência chegar a todos os pacientes. Fazemos contato em papel importante. Não nos damos conta que as crianças têm 10 anos quando o diagnóstico é feito. Nossa meta científica é a*

Confira a entrevista completa no site do jornal O Globo.



## Children's National Impact Report

---

Confira nas próximas páginas o Relatório de Impacto produzido pelo Hospital Children's National, um valioso parceiro da MBI!

## Potenciais curas à vista

No final de 2021, The Medulloblastoma Initiative (MBI) estabeleceu uma meta ambiciosa para os próximos dois anos. O objetivo era iniciar testes clínicos para avançar em novos tratamentos para o meduloblastoma – o câncer cerebral maligno mais comum em crianças – com foco em tumores recidivantes do Grupo 4. Hoje, menos de dois anos depois, podemos comemorar: nosso objetivo está próximo.

Nos próximos 18 meses, o Dr. Duane Mitchell, da Universidade da Flórida, deve iniciar três ensaios distintos de imunoterapia (ver destaque na próxima página). Serão testadas abordagens promissoras que permitem aos médicos usar as células do próprio paciente para criar vacinas e terapias personalizadas contra tumores.

O Dr. Mitchell vai trabalhar lado a lado com outros pesquisadores do dream team de cientistas internacionais da MBI – o Consórcio Cure Group 4. Os próximos testes são apenas um aspecto do progresso do Consórcio possibilitado pelo apoio que você oferece através da MBI.

Compartilhamos este relatório com sincera gratidão por sua generosidade ou por seu interesse em parcerias filantrópicas. As doações à MBI apoiam diretamente a pesquisa, que oferece uma nova esperança para pacientes e famílias – particularmente aqueles que enfrentam meduloblastoma recorrente, para o qual não há protocolos de cuidados estabelecidos.

Agradecemos a você por se engajar em nossa missão global, que reúne 13 laboratórios em todo o mundo em busca de um objetivo: encontrar curas que salvem vidas.



Leah prepara um cartaz para comemorar o sucesso da família, que conseguiu angariar mais de USD 50.000 para a The Medulloblastoma Initiative (confira a história na página final do Relatório de Impacto).

## A todo vapor

O tempo pode acabar para muitas crianças com tumores cerebrais se elas forem deixadas para trás. Conheci muitos pacientes e famílias que precisaram confrontar o meduloblastoma. Apesar dos grandes avanços recentes da biomedicina, o protocolo de tratamento do meduloblastoma praticamente não mudou ao longo de mais de três décadas. Não há protocolo de tratamento para pacientes como meu filho, que tem um tumor do Grupo 4 que retornou depois do primeiro tratamento.

Meu filho recebeu o tratamento padrão ouro para a doença: um protocolo aprovado na década de 1980! Isso mesmo – no mesmo período em que o CD, o fax e o videocassete foram lançados. A Blockbuster acabava de abrir suas portas. Internet, e-mail e telefone celular eram em grande parte coisas do futuro. Uma situação assim não é aceitável. Podemos fazer mais pelas crianças – muito mais!

Não há ensaios clínicos suficientes para crianças. Os poucos que ocorrem geralmente começam seis anos após os testes em adultos. Fundei a The Meduloblastoma Initiative em 2021 com o objetivo de mudar esse quadro e salvar milhares de crianças todos os anos.

–Fernando Goldsztein, Fundador, MBI



“O Consórcio teve muitas conquistas nos últimos 12 meses. Está claro que em breve alcançaremos progressos tangíveis como resultado da MBI e do esforço do time todo. Esses sucessos incluem uma estratégia de imunoterapia para o meduloblastoma do Grupo 4 e avanços em terapias-alvo moleculares.”

–Roger J. Packer, M.D., Diretor, Brain Tumor Institute, Hospital Children’s National;  
Investigador Principal, Consórcio Cure Group 4

## Ensaios clínicos chegando – entrevista com o Dr. Duane Mitchell

O Dr. Duane Mitchell é um pioneiro no nascente campo das terapias celulares personalizadas, também conhecidas como imunoterapias, para pacientes com tumores cerebrais. Ele é co-diretor do Centro Preston A. Wells Jr. para Terapia de Tumores Cerebrais e lidera o Programa de Imunoterapia para Tumores Cerebrais da Universidade da Flórida. Ele traz para esses cargos, e para o seu trabalho com o Consórcio Cure Group 4, uma fascinação que começou bem cedo com o potencial de curar o câncer usando as células do próprio paciente. A pesquisa do Dr. Mitchell inclui estudos clínicos pioneiros em meduloblastoma (Re-MATCH) e gliomas (PEACH).

Esses estudos estabeleceram claramente o potencial dessa abordagem como uma plataforma para curas, o que contribuiu para tornar a Universidade da Flórida um destino global para a imunoterapia de tumores cerebrais.

O Dr. Mitchell compartilhou sua empolgação pelos três ensaios clínicos que estão chegando graças ao apoio da MBI.

### **Como a imunoterapia pode curar o meduloblastoma do Grupo 4?**

Embora dois pacientes possam compartilhar o mesmo diagnóstico, digamos, de meduloblastoma, podemos observar que, na realidade, o câncer desses dois pacientes pode ser bem diferente biologicamente. Essa complexidade é uma das razões do sucesso desigual no tratamento do meduloblastoma. A imunoterapia pode resolver esse dilema. Podemos customizar as terapias celulares para o sistema imunológico de cada paciente e especificamente para o tumor desse paciente.

Nosso laboratório cria imunoterapias de precisão usando RNA, material genético derivado do câncer do próprio paciente. O RNA fornece um mapa de todas as proteínas que compõem o câncer. Essas informações nos permitem projetar vacinas e treinar as células T (um tipo de glóbulo branco que desempenha um papel fundamental no sistema imunológico humano) para atacarem tumores como se fossem invasores estranhos ao corpo.

Nós geramos as células T a partir das células imunológicas do próprio paciente. Essas células T são como soldados que, se forem corretamente instruídos, procuram e destroem tudo o que foram treinados para reconhecer como alvo. Treinamos as células T para reconhecer o padrão único de antígenos e o padrão único de proteínas que são expressas no tumor.

Injetar as vacinas e as células T estimula a resposta imunológica – e podemos fortalecer a resposta. É uma terapia muito individualizada, e achamos que é a terapia com o maior potencial para resolver ao menos em parte a complexidade que tem frustrado nossas tentativas de controlar esses tumores com as drogas que hoje são o padrão.

### **De que modo os testes clínicos anteriores serviram para embasar os três ensaios clínicos que estão sendo propostos para o meduloblastoma do Grupo 4?**

Eu chamo a nossa abordagem de pesquisa de “da bancada do laboratório para a beira de leito e de volta à bancada”. Nós observamos os resultados de ensaios anteriores e retornamos ao laboratório para aprimorar a abordagem.

Os ensaios que serão feitos com o meduloblastoma do Grupo 4 são construídos sobre essa base. Eles representam a terceira geração de terapia celular adotiva. Aprendemos a gerar, expandir e ativar as células T de maneira muito mais eficiente do que no passado. Descobrimos como direcioná-las para um tipo de célula T de longa duração, chamada célula T de memória.



Na pesquisa atual, estamos focando em como personalizar as células T para os melhores alvos com expressão no câncer. Acreditamos que isso vai aumentar muito a probabilidade de alcançar um controle bem-sucedido. Nossa capacidade de lançar esses ensaios foi acelerada graças a esses ensaios fundamentais e à nossa experiência clínica.

### O senhor poderia descrever esses três estudos clínicos?

**ESTUDO CLÍNICO 1:** O primeiro ensaio clínico tem foco no tratamento personalizado com imunoterapia. A abordagem personalizada de terapia celular adotada utiliza o material genético do paciente – o RNA derivado do próprio tumor dele – em células dendríticas, que são os verdadeiros generais do sistema imunológico, e que instruem as células T sobre o que atacar. Utilizamos as células dendríticas tanto como uma vacina quanto como uma plataforma para expandir um grande número de células T ativadas contra o próprio tumor do paciente.

Além de injetar essas células como se fossem uma vacina, também cultivamos bilhões dessas células T personalizadas fora do paciente, em um laboratório clínico, usando fatores de crescimento. Isso produz números muito maiores de células do que podemos alcançar dentro do corpo. Essas células adicionais são injetadas no paciente, que continua recebendo as vacinas. Essas células T circulam então pelo corpo. Elas viajam até o cérebro e atacam as células do tumor cerebral onde quer que as encontrem. Esse é o objetivo.

### Somos o único laboratório no mundo que adota essa abordagem específica.

O primeiro ensaio para o meduloblastoma do Grupo 4 também incluirá o que se chama de bloqueio de checkpoint imunológico. Aprendemos com nossos estudos anteriores que precisamos ajudar as células T ativadas a se manterem no longo prazo. O bloqueio do checkpoint impede que as células T que estamos infundindo fiquem exaustas ou desativadas quando alcançam o tumor. Com isso, elas persistem, se expandem e permanecem em um estado ativado muito mais forte, levando a uma melhor eliminação do tumor.

**ESTUDO CLÍNICO 2:** O segundo ensaio é uma vacina de nanopartículas de RNA. Essa é uma estratégia mais recente desenvolvida em nosso programa de pesquisa. Ao analisarmos nossa plataforma de uso de RNA derivado do tumor para carregar células dendríticas e estimular o sistema imunológico, questionamos se poderíamos empacotar o RNA em um transportador que pudesse entregá-lo às células dendríticas no corpo. Queremos testar se podemos entregar o RNA diretamente como uma vacina.

Atualmente, todo mundo está bastante familiarizado com as vacinas de RNA devido à COVID-19. Essas vacinas utilizam mRNA empacotado em um transportador que chamamos de lipossomo para estimular a resposta imunológica. Na verdade, começamos esse trabalho anos antes da pandemia. A abordagem consiste em usar um RNA personalizado extraído do próprio tumor do paciente, mas, desta vez, o lipossomo pode entregar o RNA diretamente às células do sistema imunológico no corpo. É injetado por via intravenosa. Demonstramos que isso pode estimular uma resposta imunológica muito potente.

Essa abordagem está sendo testada atualmente como uma nova estratégia para tratar o glioblastoma em adultos e em breve será explorada para tumores cerebrais de alto grau em crianças. Acreditamos que a abordagem pode ser adaptada para tratar também meduloblastomas. Pode ser uma estratégia muito inovadora e empolgante para o Grupo 4.



**ESTUDO CLÍNICO 3:** O terceiro estudo engloba elementos dos dois primeiros estudos. Chamamos esta terceira estratégia de tratamento de terapia celular adotiva de precisão. Ela utiliza um algoritmo de computador com capacidade de predição desenvolvido por nós – Open Reading Frame Antigen Analysis (ORAN), ou Análise de Antígenos de Fase de Leitura Aberta. Isso permite estudar o sistema imunológico único do paciente juntamente com os genes específicos expressos no tumor do paciente, comparando essas informações com as proteínas normalmente expressas no corpo humano.

Acreditamos que isso nos permitirá identificar, em cada tumor, quais são os componentes reais e únicos que o sistema imunológico de cada paciente poderia realmente reconhecer como estranhos. Desse modo, podemos desenvolver uma vacina baseada em RNA que ataque minuciosamente esses antígenos específicos do tumor, sejam eles mutações ou proteínas expressas de forma única.

Depois de descrever o perfil de dezenas de milhares de genes, poderemos restringir esses genes a 50, 100 ou talvez 300. Aí podemos criar uma vacina ou terapia com células T muito específica e personalizada, direcionada para esses antígenos únicos dos pacientes.

Também desenvolvemos um processo para identificar quais células T estão respondendo de fato. Em vez de expandir a capacidade de um grande número de células T, selecionamos as células T muito específicas que estão respondendo bem aos antígenos específicos expressos no tumor do próprio paciente. Acreditamos que vai ser possível enriquecer centenas ou até milhares de vezes as células T corretas se direcionarmos os antígenos corretos. Essa abordagem é muito mais potente, tanto para uma vacina de lipossomas de RNA como para uma terapia com células T. Isso vai nos levar da imunoterapia personalizada para a imunoterapia de precisão.



### Qual o tempo mínimo para esses estudos poderem iniciar?

Os dois primeiros estudos seguem abordagens que já foram testadas na clínica ou estão começando a ser testadas em ensaios clínicos. Então, acredito que estejamos falando de um prazo de 6 a 12 meses até o início de um estudo clínico. Para cada um desses estudos, estamos propondo um ensaio piloto com cerca de 6 a 9 pacientes. Isso é suficiente para entender o perfil de segurança, a resposta imune e se houve respostas clínicas em algum dos pacientes tratados. E acreditamos que essa é a quantidade certa de informações para então prosseguir com um ensaio muito maior, caso esses resultados iniciais gerem entusiasmo para seguir em frente.

O terceiro estudo precisa passar pelo que é chamado de requerimento para novo medicamento investigacional (Investigational New Drug – IND). Os dois primeiros estudos vão ser realizados com INDs existentes. Para o terceiro, precisamos apresentar um conjunto de dados para a FDA, nos EUA. Isso provavelmente vai levar de 12 a 18 meses.

### Quão perto o Sr. acha que estamos de salvar vidas de pacientes com recidivas de tumores do Grupo 4?

Como cientista, conheço a realidade atual de não termos um tratamento padrão que permita uma cura de longo prazo nesse cenário de recidiva. Dito isso, em nossos próprios estudos clínicos, temos alguns casos de pessoas tratadas com imunoterapia que sobreviveram a longo prazo. A maioria desses sobreviventes de longo prazo foi tratada antes da subtipagem desses tumores, mas eles eram principalmente recorrências do Grupo 3.

Estou cautelosamente otimista de que nos próximos 5 anos veremos resultados diferentes para pacientes com meduloblastoma do Grupo 4 recorrente. Isso será baseado em abordagens combinadas, direcionadas biologicamente e molecularmente com imunoterapia.

**Pode acontecer que as combinações de terapia direcionada e imunoterapia nos proporcionem uma sinergia diferente daquela que esperávamos, o que torna muito importante a abordagem conjunta do Consórcio Cure Group 4.**

Eu acredito sinceramente que, nos próximos 5 anos, teremos mudanças significativas nos referenciais deste campo. Tenho esperança de que não esteja longe o dia em que vamos poder dizer a um pai ou mãe que vamos tratar de modo diferente um filho com meduloblastoma de alto risco. Vamos conseguir dizer, com base na avaliação de risco, que temos uma probabilidade muito, muito alta de vencer essa doença no momento do diagnóstico. Para aqueles que têm uma recidiva, temos tratamentos eficazes que acreditamos ter alta probabilidade de controlar a doença.

Nunca vi um campo avançar e mudar tão dramaticamente quanto a imunoterapia nos últimos 10 anos. Sei que ainda não tivemos avanços significativos no câncer cerebral, porque ainda não estamos curando 100% dos pacientes. Mas realmente acredito que já existem avanços, e o campo está realmente ganhando muito impulso em direção a resultados positivos.

**Considerando uma perspectiva pessoal, o que motiva o Sr. a seguir com este trabalho?**

1993 foi literalmente há 30 anos. Certo?

Há três décadas, eu estava pensando se ia estudar medicina ou engenharia de computação. Gosto de computadores e gosto de biologia, mas li o livro de Stephen Rosenberg, "The Transformed Cell", sobre a cura de pacientes com melanoma usando imunoterapia. Fiquei fascinado com a ideia de poder curar um câncer com o sistema imunológico. Isso fez todo o sentido para mim. O câncer é uma doença tão temida e as pessoas têm tanto medo. Fico fascinado com a ideia de que o próprio corpo possa combater isso – com ajuda, obviamente.

Sempre me lembro de ter sido convidado para um evento da fundação de tumores cerebrais pediátricos para falar sobre a importância do apoio filantrópico à pesquisa. Nesse evento, conheci pais que tinham filhos com câncer cerebral. Só a ideia de encarar uma criança lutando contra o câncer – acho que nenhuma criança deveria passar por isso.

As crianças têm uma capacidade de otimismo que nunca deveriam perder. Sei como é difícil o desafio que estamos enfrentando. Se pudermos contribuir para uma solução, não consigo pensar em nada mais valioso para fazer.

## **Outros destaques do Consórcio Cure Group 4**

**Desenvolvimento de linhagens celulares:** O laboratório da Dra. Sheila Singh na Universidade McMaster, em Ontário, Canadá, continua a ser pioneiro na criação da primeira linhagem celular humana replicável capaz de gerar tumores de meduloblastoma do Grupo 4 em camundongos. O laboratório da Dra. Singh fornece células do Grupo 4 para pesquisadores de todo o Consórcio. Essas células servem de base para várias investigações voltadas para a descoberta de novos medicamentos candidatos para estudos clínicos. Os pesquisadores do Consórcio que utilizam essas células incluem os Drs. Kutscher, Mitchell, MacDonald, Wechsler-Reya, Haydar e Ramaswamy.

Inicialmente, a equipe desenvolveu duas linhagens celulares humanas. Porém, só uma permanece viável. No entanto, a linha viável é altamente produtiva. "Voltamos da reunião do Consórcio em maio e fomos capazes de colher células de vários tumores grandes", diz a Dra. Singh. "Agora temos 30 milhões de células para enviar a todos os nossos colaboradores. Todos os pesquisadores nos enviaram e-mails entusiasmados, esperando receber um frasco de células. Além disso, a Dra. Kutscher analisou o perfil de metilação, o que não apenas confirmou que a linhagem é um verdadeiro meduloblastoma do Grupo 4, mas também sugeriu outros medicamentos possíveis para testar."

**Desenvolvimento de medicamentos:** Uma grande parte da discussão na reunião do Consórcio concentrou-se no processo atual de busca por terapias-alvo moleculares. Os medicamentos candidatos e as terapias combinadas que estão sendo investigados incluem:

- BMI1 em combinação com inibidores de PI3K e inibidores de PLK1 (Laboratório Singh)
- Inibidores de PI3K e HDAC (Laboratório Wechsler-Reya em colaboração com o Laboratório Singh)
- ONC206, provavelmente em combinação com outros medicamentos (Laboratório do Dr. McDonald)
- Inibidores de PARP, provavelmente em combinação com outros medicamentos (Laboratório Kutscher)



“ Acho que fizemos grandes progressos ao longo do nosso trabalho sistemático através dos enormes obstáculos impostos pela dificuldade de modelar esse tumor. Cada pequena descoberta se soma a outras e juntas elas nos impulsionam em direção a um avanço mais transformador. ”

– Dra. Sheila Singh, Diretora, Centre for Discovery in Cancer Research, McMaster University, Ontário, Canadá

**Descobertas genéticas:** O Dr. Brian Rood, do Hospital Children's National, utilizou tecnologia proteômica de ponta para identificar um gene que parece funcionar como importante impulsionador do meduloblastoma do Grupo 4. Por sua vez, o Dr. Michael Taylor, do Hospital Texas Children's, identificou um novo impulsionador genético (ZIC1/ZIC4) para a maioria dos tumores do Grupo 4. Esses achados ampliam as possibilidades quanto a alvos terapêuticos.

O Consórcio também desenvolveu a capacidade de conduzir experimentos usando informações genéticas de pacientes específicos. A equipe pode compartilhar on-line a caracterização molecular do RNA e do DNA de indivíduos. "Combinar o trabalho das linhagens celulares e modelos animais com os dados moleculares obtidos de tumores de pacientes individuais vai acelerar o trabalho e levar a experimentos mais definitivos", diz o Dr. Roger J. Packer.

**Biópsia líquida:** O Dr. Javad Nazarian, do Hospital Children's, continua a desenvolver uma plataforma para biópsia líquida. Em breve, um simples exame de sangue vai permitir que os médicos monitorem como o meduloblastoma de uma criança está respondendo ao tratamento, além de possibilitar a detecção de crescimento tumoral e a indicação precoce de recorrência. A equipe do Dr. Nazarian planeja que a plataforma entre em funcionamento até o final de 2023.

## Objetivo alcançado: uma comunidade unida em torno de Leah

Leah, com 11 anos, é uma estudante brilhante e talentosa do ensino médio que está passando por tratamento para o meduloblastoma do Grupo 4 recorrente. Em 2022, seus pais, Elena e Neal, começaram uma ação filantrópica para apoiar a MBI e incentivaram familiares e amigos a se juntarem a eles. Eles estabeleceram uma meta de arrecadar pelo menos 50 mil dólares. Os apoiadores responderam de forma esmagadora. E a família pode comemorar o alcance da meta. Eles esperam ansiosamente pelo impulso que as doações vão possibilitar para ajudar Leah e outros pacientes como ela.



## Um palco global

No dia 2 de junho de 2023, o fundador da MBI, Fernando Goldsztein, falou em um encontro de empreendedores realizado pelo MIT, o programa de MBA onde Fernando estudou. Fernando falou sobre a missão da MBI e compartilhou uma mensagem: "Não é uma questão de se, mas de quando vamos encontrar uma cura para essa doença – depois vou me dedicar à próxima e à próxima. Então, para o câncer cerebral pediátrico, esse será o objetivo da minha vida. E gostaria de deixar uma mensagem aqui: a vida não é só sobre acumular bens materiais. Todos nós temos que fazer o bem... Todos nós temos que fazer algo para ajudar outras pessoas."

## Um agradecimento pela parceria

A MBI e o Consórcio Cure Group 4 estão impulsionando um progresso sem precedentes por meio do poder da colaboração sinérgica. Cada doador da MBI é um parceiro em nosso esforço global. A generosidade de cada um – tanto no passado quanto no futuro – aumenta a esperança de cada paciente com meduloblastoma, especialmente aqueles com tumores de alto risco e recorrentes. Agradecemos a você por fazer a diferença para eles.



TODA CRIANÇA MERECE UM FUTURO



Doe agora!

“Quem salva uma vida  
salva o mundo inteiro.”

**Doe agora!**





**THE  
MEDULLOBLASTOMA  
INITIATIVE**

**EQUIPE**

[www.mbinitiative.org](http://www.mbinitiative.org) - [info@mbinitiative.org](mailto:info@mbinitiative.org)

Produção da The Medulloblastoma Initiative e Children's National Hospital (Impact Report)  
No. 03 – Agosto 2023

**Mauro Dorfman:** Conceito e supervisão

**Claudia Buchweitz:** Texto & tradução

**Luciana Azambuja e Karen Sasson:** Gestão de projeto

**Felipe Perrella:** Imprensa e RP

**Juliano Ferrari:** Direção de arte e design

**João Härter (Neocubo):** Estratégia de mídia

**Relatório de Impacto (Children's National)**

**Dan Wilcock,** Director, Editorial – Transformational Giving

**Rachel Phillips,** Senior Creative Director

**Cheryl Anne Balchunas,** Senior Director of Development for Major Gifts

**Erin Whiteman,** Associate Director of Development for Major Gifts

© 2023 The Medulloblastoma Initiative - Todos os direitos reservados.

Fotos: Pexels.com / Unsplash



[/medulloblastomainitiative](https://www.linkedin.com/company/medulloblastomainitiative)



[@medulloblastomainitiative](https://www.instagram.com/medulloblastomainitiative)



[/medulloblastomainitiative](https://www.facebook.com/medulloblastomainitiative)



# Você ainda usa essas tecnologias?

Década de 1980: a década em que o protocolo de tratamento para meduloblastoma foi estabelecido. O mesmo protocolo que ainda está sendo utilizado. Além de não curar uma grande proporção das crianças afetadas pelo meduloblastoma, aquelas que sobrevivem enfrentam efeitos colaterais graves pelo resto de suas vidas.

A MBI sabe que a pesquisa pode mudar esse cenário. E é por isso que trabalhamos para conectar doadores privados a grandes cientistas. Venha conosco — divulgue a MBI e faça uma doação para a pesquisa que vai encontrar a cura para o meduloblastoma.

## Contribua já!



[www.mbinitiative.org](http://www.mbinitiative.org)

