

brana celular com atividade tirosinoquinase aumentada, o p95HER-2²⁵. Níveis elevados do DEC estão associados a pior prognóstico em pacientes com câncer de mama avançado²⁶. O tratamento com trastuzumabe inibe a ação destas metaloproteases com diminuição da clivagem do HER-2²⁷. A queda da concentração sérica do DEC do HER-2 está relacionada à resposta tumoral e ao aumento do tempo livre de progressão²⁸.

Outro mecanismo de ação proposto, porém ainda especulativo, é a capacidade do trastuzumabe de causar *downregulation* do HER-2 e sua degradação, com diminuição da atividade, como demonstrado por Cuello *et al.*²⁹, o que não foi demonstrado por outros autores²⁰.

Mecanismos de resistência ao trastuzumabe

Perda do PTEN

A perda da atividade do PTEN foi sugerida como importante via de resistência a ação do trastuzumabe. Nagata *et al.*¹⁷ demonstraram, *in vitro*, que células com deficiência de PTEN sofrem menor inibição da proliferação celular quando tratadas com trastuzumabe, por causa da redução na fosforilação do AKT. O tratamento destas células com inibidores do PI3K foi capaz de reverter a resistência ao trastuzumabe. Neste mesmo estudo, a análise tecidual de 47 pacientes portadoras de câncer de mama metastático revelou que a perda da expressão do PTEN estava associada a menores taxas de resposta ao tratamento com trastuzumabe + taxano. Estes resultados sugerem que a perda do PTEN pode servir como preditor de resistência ao trastuzumabe e que a utilização de drogas que inibem o PI3K pode servir como alternativa terapêutica em pacientes com baixa concentração do PTEN.

Ativação de vias alternativas

O IGF-IR (*insulin-like growth factor-I receptor*) é uma tirosinaquinase transmembrana associada a proliferação celular e capacidade de metastatização celular. O aumento na expressão do IGF-IR está relacionado com a diminuição na atividade antiproliferativa do trastuzumabe. Células mamárias cancerosas que hiperexpressam IGF-IR são resistentes ao trastuzumabe na presença do IGF-I, como demonstrado por Lu *et al.*³⁰ em modelo celular *in vitro*. Nahta *et al.*³¹ observou em outro modelo experimental a presença de heterodímeros IGF-IR/HER-2 em células resistentes ao trastuzumabe, levando à fosforilação do HER-2, o que não ocorria em células sensíveis. O ligante IGF tinha capacidade de ativar, de maneira mais rápida, as vias de sinalização intracelular do PI3K e MAPK em células resistentes. A redução da expressão do p27kip1 foi associada à incapacidade do trastuzumabe em bloquear o ciclo celular. O tratamento com inibidores da sinalização do IGF-IR ou indutores do p27kip1 foram capazes de restaurar a

sensibilidade ao trastuzumabe³². Estes dados sugerem que redução da atividade do p27kip1 está associada à resistência ao trastuzumabe, possivelmente mediada pela heterodimerização do IGF-IR com o HER-2. O IGF-IR pode ser visto então como importante alvo terapêutico em pacientes resistentes ao trastuzumabe.

Bloqueio da interação receptor/anticorpo

Um mecanismo potencial de resistência associado a tratamentos com anticorpos é o desenvolvimento de mecanismos que interfiram na ligação do agente terapêutico com seu alvo protéico. A expressão da glicoproteína associada à membrana MUC4 – mucina capaz de mascarar proteínas transmembrana – está elevada em clones de células resistentes ao trastuzumabe, e seu nível associa-se inversamente com a capacidade de ligação do trastuzumabe a estas células, como descrito por Nagy *et al.*³³. Em células de adenocarcinoma de mama humanas, a indução da hiperexpressão do MUC4 levou ao bloqueio da ligação do HER-2 com o anticorpo específico³⁴. Em virtude de sua capacidade de interação direta com HER-2, foi sugerido que MUC4 agiria como ligante capaz de levar a fosforilação e a ativação da oncoproteína HER-2³⁴, sem interferir nos níveis de expressão do HER-2³³. A inibição do reconhecimento de células cancerosas pelo sistema imune, supressão da apoptose, indução da proliferação celular e metastatização são outros mecanismos sugeridos da ação do MUC4 em células tumorais.

Mutações no gene do HER-2 podem potencialmente levar a mudanças na interação do receptor ao trastuzumabe. Ainda não existem estudos que comprovem tal afirmação, porém a avaliação genética de 94 carcinomas mamários invasivos demonstrou a presença de mutações somáticas na região que codifica o domínio tirosinoquinase em quatro destes tecidos³⁵, entretanto a eficácia do trastuzumabe não foi avaliada nestas pacientes.

Sinalização mediada por outros receptores da família do EGFR

O HER-2 não possui ligante direto conhecido, mas é capaz de formar heterodímeros com outros receptores da família do EGFR, levando a ativação da sinalização intracelular via MAPK e PI3K. Sugere-se que o excesso destes ligantes promova proliferação celular e diminua a ação do trastuzumabe. O TGF- α (*transforming growth factor- α*) pode ter papel importante nesta via de resistência. A análise do material tumoral de três pacientes com câncer de mama, antes do tratamento com trastuzumabe e após progressão de doença em vigência do tratamento, demonstrou a positividade para TGF- α somente após a falência terapêutica. *In vitro*, a presença de hiperexpressão de TGF- α foi associada a menor poder de inibição do crescimento celular promovido pelo trastuzumabe³⁶. A análise do material genético de células resistentes ao trastuzumabe revelou aumen-