



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) BR 10 2012 012574-9 A2

(22) Data de Depósito: 25/05/2012
(43) Data da Publicação: 02/12/2014
(RPI 2291)



(51) Int.Cl.:

A61K 38/16

A61K 38/00

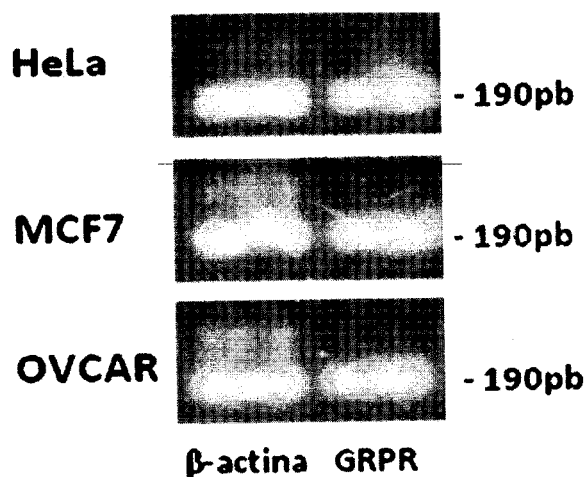
C07K 14/575

(54) Título: USO DE AGENTES MODULADORES (GRP) PARA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTITUMORAIS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO AGENTES MODULADORES ANTITUMORAIS, MÉTODO DE MODULAÇÃO DE TUMORES UTILIZANDO AGENTES MODULADORES

(57) Resumo: USO DE AGENTES MODULADORES (GRP) PARA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTITUMORAIS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO AGENTES MODULADORES ANTITUMORAIS, MÉTODO DE MODULAÇÃO DE TUMORES UTILIZANDO AGENTES MODULADORES. A presente invenção descreve um novo e inventivo uso terapêutico de agentes para tratamento do câncer. Mais especificamente descreve o uso do neuropeptídeo GRP e seus análogos como agentes antitumorais.

(73) Titular(es): Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

(72) Inventor(es): Ana Lucia Abujamra, Caroline Brunetto de Farias, Daniela Baumann Cornélio, Gilberto Schwartzmann, Rafael Roesler



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

USO DE AGENTES MODULADORES (GRP) PARA PREPARAÇÃO DE
MEDICAMENTOS ANTITUMORAIS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO
AGENTES MODULADORES ANTITUMORAIS, MÉTODO DE MODULAÇÃO DE
TUMORES UTILIZANDO AGENTES MODULADORES.

Campo da Invenção

A presente invenção descreve um novo e inventivo uso de agentes moduladores para a preparação de medicamentos para tratamento de tumores, composições compreendendo agentes moduladores anti-tumorais e método de modulação de tumores utilizando agentes moduladores. Mais especificamente descreve o uso do neuropeptídeo GRP e seus análogos como agentes antitumorais. A presente invenção se situa no campo da medicina, química e bioquímica.

Antecedentes da Invenção

Apesar de avanços no tratamento de tumores femininos com a introdução de novas combinações de agentes quimioterápicos e de terapias “alvo” direcionadas biologicamente, novas alternativas de tratamento são necessárias para aumentar a sobrevivência das pacientes. Os avanços no conhecimento dos mecanismos moleculares que regulam o crescimento dos tumores podem contribuir para a identificação de novos agentes e formulações efetivas para o tratamento, bem como para o controle de sua proliferação em laboratório com finalidade de pesquisa (Arnold e Seufferlein, 2010; Cunningham, 2010).

Agentes Moduladores

O tetradecapeptídeo bombesina foi primeiramente isolado e caracterizado a partir da pele do anfíbio *Bombina bombina* (ANASTASI *et al.*, 1971). Posteriormente, peptídeos semelhantes à bombesina (BLPs) foram

identificados em mamíferos, sendo os maiores níveis observados em células pulmonares neuroendócrinas (JOHNSON *et al.*, 1982). O principal BLP foi chamado de peptídeo liberador da gastrina devido à sua primeira atividade conhecida de indução da secreção de gastrina a partir das células G do antro gástrico. O GRP possui 27 aminoácidos e compartilha com a bombesina uma seqüência altamente conservada de 7 aminoácidos C-terminal, o que é essencial para a imunogenicidade e para uma ligação de alta afinidade ao receptor preferencial do GRP (SUNDAY *et al.*, 1988).

Os receptores de GRP pertencem ao grupo de receptores acoplados à proteína G, considerada a maior família de moléculas de superfície celular envolvida na transmissão de sinais (DORSAM & GUTKIND, 2007). Uma característica central deste grupo é a estrutura comum de sete domínios α -hélices transmembrana, sendo que a ligação à proteína G se dá através do domínio intracelular. De uma maneira geral, a natureza da cascata de sinalização gerada depende da especificidade de ligação de cada receptor à proteína G.

Até o presente momento já foram descritos quatro subtipos de receptores para a família dos BLPs; o receptor preferencial do GRP, GRPR (SPINDEL *et al.*, 1990; BATTEY *et al.*, 1991), receptor de neuromedina B, NMBR (WADA *et al.*, 1991), receptor órfão da bombesina subtipo 3, BB3R (FATHI *et al.*, 1993) e receptor de bombesina subtipo 4, BB4R (NAGALLA *et al.*, 1995), este último limitado aos anfíbios. Estes receptores podem ser distinguidos com base na sua afinidade pelos agonistas e antagonistas. O GRPR possui alta afinidade por bombesina e GRP, enquanto que praticamente não se liga à neuromedina B, outro conhecido membro dos BLPs (GILADI *et al.*, 1993).

Entre as vias de sinalização celular ativadas pelos GRPRs já foram caracterizadas a da proteína quinase mitógeno-ativada (MAPK), proteína quinase C (PKC) e quinase de adesão focal (FAK) (APRIKIAN *et al.*, 1997). Além de promover crescimento e proliferação, estes receptores também estão envolvidos na migração celular e angiogênese. Eles estimulam a pequena

GTPase Rho, que tem um papel central na migração celular através do estímulo da ROCK (MARINISSEN & GUTKIND, 2001) e ativam a fosfolipase A2 (PLA2) e cicloxigenase 2 (COX2), aumentando a produção de prostaglandina E2 (PGE2) (ROZENGURT *et al.*, 2002) O GRP desempenha
5 diversos papéis fisiológicos além do estímulo à secreção ácida gástrica. Os BLPs são responsáveis por promover a liberação de vários hormônios no trato gastrointestinal, incluindo gastrina, somatostatina e colecistoquinina, e de estimular a secreção de enzimas pancreáticas. Além disso, participam da contração da musculatura lisa em diversos tecidos e atuam como
10 neurotransmissores no sistema nervoso central (BUNNET, 1994).

O GRP e a bombesina possuem efeitos mitogênicos já bem estabelecidos. Estes peptídeos estimulam o crescimento de tecidos normais, como pâncreas (PAREKH *et al.*, 1994), mucosa gastrointestinal (CHU *et al.*, 1995) e epitélio brônquico (WILLEY *et al.*, 1984). O primeiro estudo em
15 neoplasias mostrou que o emprego de um anticorpo monoclonal dirigido ao GRP, impedindo a ligação ao seu receptor, inibiu o crescimento de câncer de pulmão de pequenas células *in vitro* e *in vivo* (CUTTITTA *et al.*, 1985). Desde então, muitos grupos de pesquisa passaram a investigar o papel do GRP no desenvolvimento e progressão do câncer. Através de estudos com linhagens
20 celulares e modelos animais, o tratamento com bombesina/GRP promoveu proliferação em diversas neoplasias, incluindo próstata (BOLOGNA *et al.*, 1989), cólon (NARAYAN *et al.*, 1990), estômago (KIM *et al.*, 1996) e mama (BURNS *et al.*, 1999). A detecção simultânea de GRP e seu receptor nos tecidos, bem como os efeitos antiproliferativos dos anticorpos anti-GRP,
25 levaram ao reconhecimento deste peptídeo como um fator de crescimento autócrino no câncer. Mais recentemente, demonstrou-se que o GRP também é capaz de estimular os receptores de forma parácrina (HEASLEY, 2001).

A ampla expressão de receptores de fatores de crescimento na superfície das células malignas reconhecidamente confere maior agressividade
30 biológica aos tumores. Além de promover proliferação celular, os fatores de crescimento estão envolvidos em processos de invasão local, metastatização,

angiogênese e apoptose (PERONA, 2006). Estes parâmetros também vêm sendo investigados nos estudos com GRPRs. Analisando neoplasias de cólon, alguns autores relacionaram invasão linfática e perda de diferenciação celular à maior expressão de GRPRs (SAURIN *et al.*, 1999). Similarmente, outros pesquisadores foram capazes de associar níveis superiores de GRPRs a tumores de ovário mais indiferenciados (SUN *et al.*, 2000a), bem como a neuroblastomas mais agressivos (KIM *et al.*, 2002). GUGGER & REUBI (1999) avaliaram tumores de mama metastáticos para linfonodos axilares e relataram 100% de expressão de GRPR nas metástases de tumores primariamente positivos para este receptor. Em estudo com carcinomas renais implantados em ratos, receptores GRP foram encontrados na microcirculação tumoral, enquanto que a neoangiogênese foi significativamente inibida com o emprego de um antagonista GRPR (HEUSER *et al.*, 2005).

A estratégia de tratamentos dirigidos a receptores de fatores de crescimento progrediu significativamente nos últimos anos. Os resultados obtidos na prática clínica com terapias-alvo, a exemplo das terapias anti-EGFR (VOKES & CHU, 2006), vêm encorajando pesquisadores a desenvolver compostos capazes de interagir com estes receptores, através de biomarcadores para detecção e estadiamento de neoplasias, ou de análogos e antagonistas para tratamento das mesmas. Muitos estudos têm explorado o GRPR como alvo diagnóstico e terapêutico. Na última década foram desenvolvidos diversos antagonistas GRPR com capacidade de inibir o crescimento de tumores (HOHLA & SCHALLY, 2010). Um composto que tem demonstrado notável atividade antitumoral é o antagonista RC-3095, já testado em diversas neoplasias. Este agente já provou ser ativo contra câncer de mama (SZEPESHAZI *et al.*, 1997; MIYAZAKI *et al.*, 1998), pulmão (KOPPAN *et al.*, 1998), ovário (CHATZISTAMOU *et al.*, 2000), próstata (STANGELBERGER *et al.*, 2005), glioblastomas (KIARIS *et al.*, 1999), entre outros.

Sendo assim, são ainda necessários novos medicamentos que contribuam no tratamento de pacientes com diversos tipos de câncer.

A presente invenção vem ampliar a gama de medicamentos contra o câncer, principalmente contra tumores femininos.

Na presente invenção são apresentadas composições, usos e método de modulação de agentes tumorais através do uso de neuropeptídeos GRP como agentes antitumorais.

A busca na literatura científica e patentária apontou alguns documentos relacionados a presente invenção, os quais serão descritos a seguir.

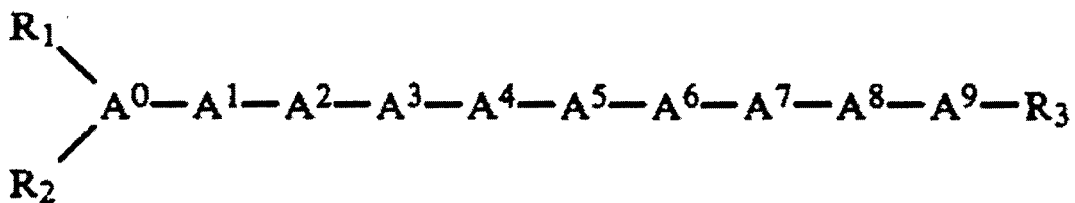
O documento Artigo científico “*Antagonistas de Receptores do Tipo Bombesina/Fator de Liberação da Gastrina Como um Novo Alvo Terapêutico nas Neoplasias e Outras Enfermidades*”, Schwartzmann G, Roesler R, Pizzol F, Rocha A. B., Pohlmann P, DiLeone L, *Prática Hospitalar* (2005), descreve os efeitos do RC-3095 em neoplasias, cita que os efeitos antineoplásicos dependem da presença de receptores nas células tumorais e que a expressão desses receptores é fundamental para os tratamentos baseados no uso de antagonistas de receptores de peptídeos relacionados a bombesina. Neste sentido, são demonstrados receptores específicos para proteínas relacionadas a bombesina/GRP em vários tipos de cânceres humanos, como pulmão, ovário, próstata e outros. Até o presente, dentre os antagonistas da bombesina, o RC - 3095 mostrou ser um dos de maior potência terapêutica. Além disso, o referido documento aponta diversos estudos do uso de RC-3095 e mostra sua eficácia no tratamento de tumores de diversas naturezas.

A dissertação “*Expressão do Receptor do Peptídeo Liberador da Gastrina em Câncer de Colo de Útero*” (Daniela Baumann Cornélio -2007) descreve o uso de antagonistas de GRP, principalmente o RC-3095 no tratamento de câncer de mama, de ovário, de pulmão, de próstata, gioblastomas entre outros.

O documento US 5,428,019 descreve análogos de bombesina com atividade agonista ou antagonista, sendo que esses análogos de bombesina devem possuir uma ligação metil sulfeto ou metil amida entre dois aminoácidos da cadeia carboxi-terminal. Nesse documento é citado o uso de antagonistas de bombesina para tratamento do câncer.

A presente invenção difere desse documento por não utilizar peptídeos análogos de bombesina com ligações especiais entre os aminoácidos e por compreender o uso de análogos de GRP ou derivados para o tratamento de tumores, fato não citado e nem sugerido pelo presente documento.

5 O documento US 5,217,955 descreve um método de tratamento de câncer em um paciente compreendendo a administração de um peptídeo com 8 a 10 aminoácidos, o qual deve ser análogo a um dos seguintes peptídeos naturais: (a) litorina; (b) 10 aminoácidos da região carboxi-terminal de GRP, neuromedina B ou neuromedina C; (c) 10 aminoácidos da região carboxi-
10 terminal da bombesina, sendo que o análogo deve se encaixar na fórmula apresentada a seguir:



São apresentados resultados que indicam a ação antitumoral de alguns
15 análogos de bombesina que estão dentro dessa fórmula demonstraram ação antitumoral, conforme os resultados apresentados nesse documento.

A presente invenção difere desse documento por descrever quaisquer análogos/derivados de GRP, não se restringindo a fórmula acima citada (e não compreendendo somente o uso de análogos da região carboxi-terminal da
20 região de 10 aas de GRP), sendo possível de acordo com a presente invenção o uso de diversos análogos/derivados de GRP (inclusive com mais que 10 aas) com alta efetividade e eficiência no tratamento de tumores, fato não citado e nem descrito no referido documento.

Dessa forma, ambos documentos, assim como outros documentos
25 encontrados no estado da técnica, descrevem o uso de antagonistas de GRP como auxiliares no tratamento de tumores. Entretanto, a presente invenção

apresenta uma invenção na qual o GRP, por si só, possui atividade antitumoral, e não seus antagonistas como amplamente descrito no estado da técnica, demonstrando a inventividade da presente invenção.

Do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

Em um aspecto, a presente invenção proporciona uma ampliação na gama de tratamentos contra o câncer, principalmente contra tumores femininos. A presente invenção traz um novo e inventivo uso de agentes modulares para a preparação de medicamentos para tratamento de tumores, composições compreendendo agentes moduladores antitumorais e método de modulação de tumores utilizando agentes moduladores. Mais especificamente descreve o uso do neuropeptídeo GRP (peptídeo liberador de gastrina) e seus análogos como agentes antitumorais.

É, portanto, um objeto da presente invenção o uso de GRP, seus derivados e/ou seus análogos como agente(s) modulador(es) para a preparação de medicamentos para o tratamento de tumores.

Em uma realização preferencial, os medicamentos compreendendo GRP serão utilizados para tratamento de câncer de ovário, colo de útero e mama.

Em uma realização preferencial, os medicamentos compreendendo a porção C-terminal do GRP devem ter mais que 10 aminoácidos da dita porção C-terminal.

É, também, um objeto adicional da presente invenção uma composição antitumoral compreendendo:

- a) de 0,0001% a 99,9999% de GRP, seus derivados e/ou seus análogos;
- b) veículo farmacologicamente aceitável.

Em uma realização preferencial, a composição farmacêutica compreende o GRP em quantidades adequadas para que uma concentração entre 0,001 μ M até 10 μ M atinja o tumor.

É, adicionalmente, um objeto da presente invenção um método de modulação de tumores compreendendo a etapa de contatar células tumorais com GRP, seus derivados e/ou seus análogos.

Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

Figura 1. Expressão de mRNA para GRPR em células de câncer de mama, ovário e colo do útero. Foi verificada a expressão de GRPR nas linhagens celulares de câncer de mama, MCF-7, câncer de cólon uterino, HeLa e câncer de ovário, OVCAR-3 analisadas pela técnica de RT-PCR.

Figura 2. Efeito de GRP nas células de câncer de a) mama, b) ovário e c) colo de útero. A viabilidade celular das três linhagens celulares foi verificada após o tratamento por 48 horas com o ligante do receptor GRPR, GRP, nas doses de 1, 10, 100, 1000 e 10000 nM através do método de MTT. O tratamento com GRP inibiu o crescimento celular dos três tipos de tumores analisados. A proliferação celular foi verificada 48 h depois do tratamento. Os dados são mostrados em porcentagem de viabilidade celular de 3 experimentos diferentes, cada um em sextuplicata; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ comparado com as células controle.

Figura 3. Efeito do bloqueador GRPR, RC-3940II, em células de câncer de a) mama, b) ovário e c) colo do útero. A viabilidade celular das três linhagens celulares foi verificada após o tratamento por 48 horas com os antagonistas de GRPR, RC-3940II, através do método de MTT. As doses de RC-3940II foram 0,01; 0,1; 0,5; 1 e 5 μ M. A proliferação celular foi significativamente promovida pelo tratamento com RC-3940II nas células de câncer de ovário, mama e colo do útero. Os dados são mostrados em

porcentagem de viabilidade celular de 3 experimentos diferentes, cada um em sextuplicata; * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ comparado com as células controle.

Descrição Detalhada da Invenção

5 Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo, sem limitar o escopo da mesma.

Agente Modulador

10 Na presente invenção o termo “agente modulador” é utilizado aqui para se referir a qualquer molécula química capaz de alterar a função de uma proteína pela ligação a essa proteína.

Em uma realização preferencial, o agente modulador da presente invenção é o GPR e/ou seus análogos e/ou seus derivados, os quais interagem com o receptor de GPR de maneira a promover a atividade antitumoral.

Agente Bloqueador ou Antagonista

15 Na presente invenção o termo “agente bloqueador” ou “antagonista” é utilizado aqui para referir-se a um agente químico capaz de bloquear a ativação de uma proteína receptora localizada na superfície celular.

Tumor

20 Na presente invenção o termo “tumor” é utilizado aqui para referir-se a tecido com crescimento anormal e/ou sem função fisiológica no organismo saudável, e que pode representar a existência de câncer ou estado pré-canceroso no organismo.

Célula Tumoral

25 Na presente invenção o termo “célula tumoral” é utilizado aqui para referir-se a células de câncer com taxa de proliferação alterada e/ou sem função fisiológica no tecido normal, as quais originam e formam um tumor.

Veículo Farmaceuticamente Aceitável

30 O veículo farmaceuticamente aceitável da presente invenção pode ser escolhido do grupo que compreende excipientes e carreadores farmaceuticamente aceitáveis, doses e tratamentos convenientes para uso em

composições particulares que podem ser descritas em uma série de regimentos de tratamento, incluindo oral, parenteral, intravenoso, intranasal, intramuscular, intracerebral, intracerebroventricular e intraocular.

Exemplo 1. Realização Preferencial

5 Todos os protocolos experimentais foram aprovados por comitê de ética em pesquisa institucional (documentos de número CEP-HCPA 07-520 e 08-081).

Para as avaliações em células de tumores femininos as linhagens celulares humanas MCF-7 (câncer de mama), HeLa (câncer de colo de útero) e 10 OVCAR-3 (câncer de ovário) foram obtidas do *American Type Culture Collection* (Rockville, Maryland, EUA). As células foram cultivadas em placas de 96 wells em densidades de 4×10^3 , 7×10^3 e 3×10^3 células respectivamente por placa em sextuplicata, com meio de cultura Dulbecco Eagle modificado (DMEM; Gibco BRL, Carlsbad, EUA; MCF-7 e HeLa) e RPMI 15 1640 (Gibco BRL, Carlsbad, EUA; OVCAR-3), contendo 2% (w/v) H-glutamina e 10% (v/v) de soro fetal bovino (FBS; Sorali, Campo Grande, Brazil).

Após 24 h, as culturas foram tratadas com o antagonista GRPR Hca⁶, Leu¹³ ψ (CH₂N)Tac¹⁴-BN(6-14) (RC3940II, 0,01, 0,1, 0,5,1 or 5 μ M; Zentaris GmbH, Frankfurt, Alemanha). Em outro experimento, as culturas foram 20 submetidas por 24 h à deprivação com 0,5% de soro e então tratadas com GRP humano recombinante (0,001, 0,01, 0,1, 1 or 10 μ M; Sigma-Aldrich, St Louis, EUA). As doses dos agentes químicos foram escolhidas com base em estudos prévios (de Farias et al. 2008; Flores et al. 2008). As células foram mantidas à temperatura de 37 °C, com umidade mínima relativa de 95% sob 25 atmosfera com 5% de CO₂.

A viabilidade celular foi medida pelo método MTT 48 h após o tratamento. As células foram lavadas com solução balanceada salina de Hank (HBSS; Invitrogen, São Paulo, Brasil) e 11 μ l de solução de MTT a 5 mg/ml foram adicionados a cada well antes de incubação por 4 h a 37° C. A placa foi 30 deixada à temperatura ambiente até estar completamente seca. Dimetil

sulfóxido foi adicionado e a absorbância foi lida a 492 nm em um leitor multiplacas (de Farias et al. 2008).

A análise da expressão de mRNA para GRPR foi feita por RT-PCR. O RNA total foi extraído das células MCF-7, HeLa e OVCAR-3 usando reagente TRizol (Invitrogen) de acordo com as instruções do fabricante e a transcrição reversa foi feita com SuperScript™ III First-Strand Synthesis SuperMix® (Invitrogen, EUA). O *primer* para GRP humano foi desenhado de acordo com as seqüências do Gene Bank: GRPR, *primers* 5' - CAAGATCTTCTGCACGGTCA - 3' e 5' - TCAGTTTGCAGCCAATTCTG - 3'. Os experimentos com PCR foram realizados com 1,5 mM MgCl₂, 0.1 µM para cada *primer*, 0,2 mM dNTPs, 1U Taq Platinum® (Invitrogen) e 2 µl de *template* de cDNA. A expressão de beta-actina foi medida como um controle interno usando os *primers* 5'-AAACTGGAACGGTGAAGGTG-3' e 5'-AGAGAAGTGGGGTGGCTTTT-3'. A reação de PCR foi realizada em um volume total de 20µL usando a concentração de 0,04mM dNTPs, 0,2U Taq polimerase no tampão de reação apropriado, 0,3mM MgCl₂ e 10 pmol de cada *primer*. A amplificação consistiu de 1 minuto a 95°C seguido por 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 s, anelamento a 59°C por 30 s, extensão dos *primers* a 72°C por 45 s e uma extensão final a 72°C por 10 minutos. Os produtos de GRPR (190bp) e beta-actina (190bp) foram analisados em eletroforese em gel de agarose 2%, corados com brometo de etídio e visualizados sob iluminação ultravioleta conforme descrito anteriormente (de Farias et al. 2008; Flores et al. 2008). Cada experimento foi realizado em triplicata usando RNA isolado a partir de culturas celulares independentes.

Os resultados para células de câncer de ovário, mama e colo de útero são descritos a seguir.

Nas células MCF-7, HeLa e OVCAR foram testados os efeitos da estimulação e do bloqueio de GRPR, respectivamente por GRP e o antagonista RC3940-II, sobre a proliferação celular. A expressão de mRNA para GRPR nas três linhagens celulares foi analisada por RT-PCR, sendo detectada a presença do transcrito de 190pb correspondente ao receptor GRPR (**Figura 1**). A

viabilidade celular das três linhagens celulares foi inibida de forma significativa 48 horas após tratamento com o agonista do GRPR, GRP (1, 10, 100, 1000 e 10000 nM) (**Figura 2**). Por outro lado, a viabilidade celular foi aumentada de forma significativa pelo bloqueio do GRPR pelo antagonista seletivo RC3940-II (0,01, 0,1, 0,5, 1 e 5 μ M; **Figura 3**).

Em conjunto, esses resultados demonstram pela primeira vez que o bloqueio do GRPR pode estimular a viabilidade e o crescimento celular, enquanto o uso de GRP pode produzir efeitos antitumorais em células de câncer de mama, colo de útero e ovário.

Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outros variantes, abrangidos no escopo das reivindicações anexas.

Reivindicações

USO DE AGENTES MODULADORES (GRP) PARA PREPARAÇÃO DE
MEDICAMENTOS ANTITUMORAIS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO
AGENTES MODULADORES ANTITUMORAIS, MÉTODO DE MODULAÇÃO DE
5 TUMORES UTILIZANDO AGENTES MODULADORES.

1. Uso de agentes moduladores compreendendo GRP, seus derivados e/ou seus análogos, caracterizado por ser utilizado como agente(s) modulador(es) para a preparação de medicamentos antitumorais.
- 10 2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelos medicamentos compreendendo GRP serem utilizados para tratamento de câncer de ovário, colo de útero e mama.
3. Composição farmacêutica anti-tumoral caracterizada por compreender:
 - 15 a. de 0,0001% a 99,9999% de GRP, seus derivados e/ou seus análogos;
 - b. veículo farmacêuticamente aceitável.
- 20 4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender o GRP em quantidades adequadas para que uma concentração entre 0,001 μ M até 10 μ M atinja o tumor.
5. Método de modulação de células tumorais caracterizado por compreender a etapa de contatar *in vitro* células tumorais com GRP, seus derivados e/ou seus análogos.

Figura 1

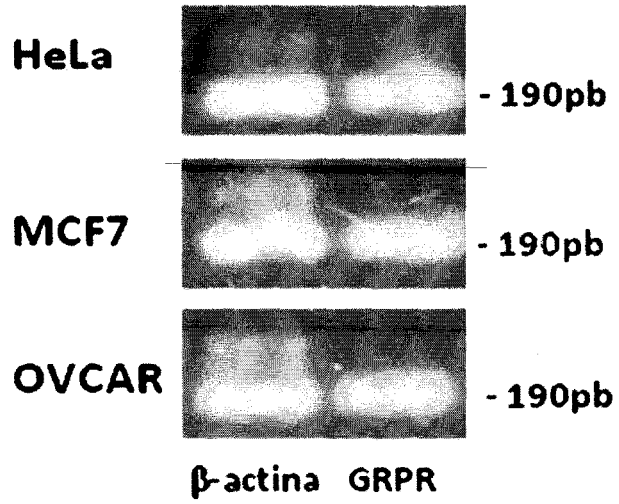


Figura 2A

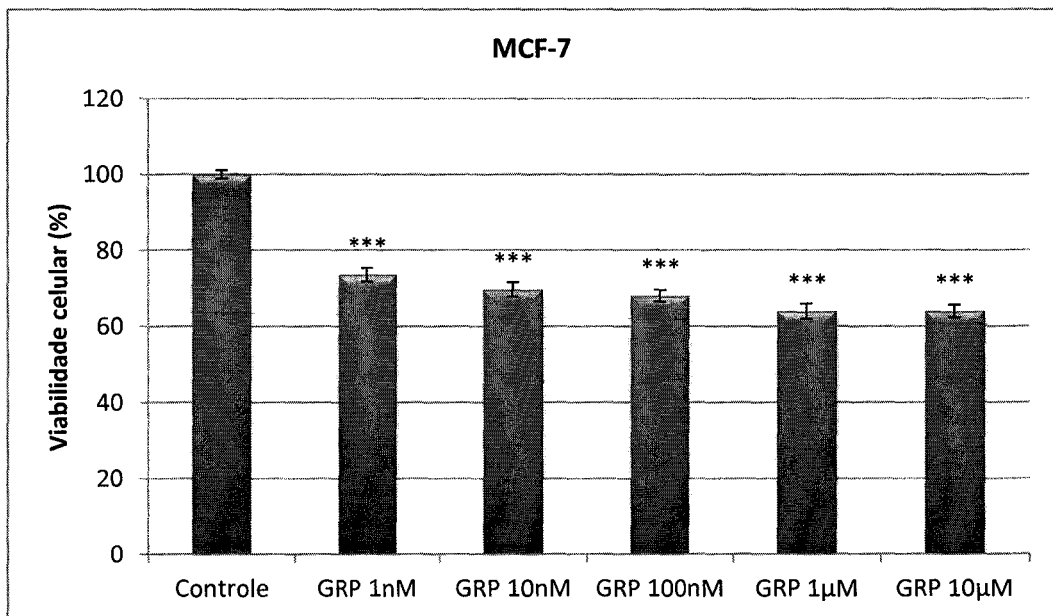


Figura 2B

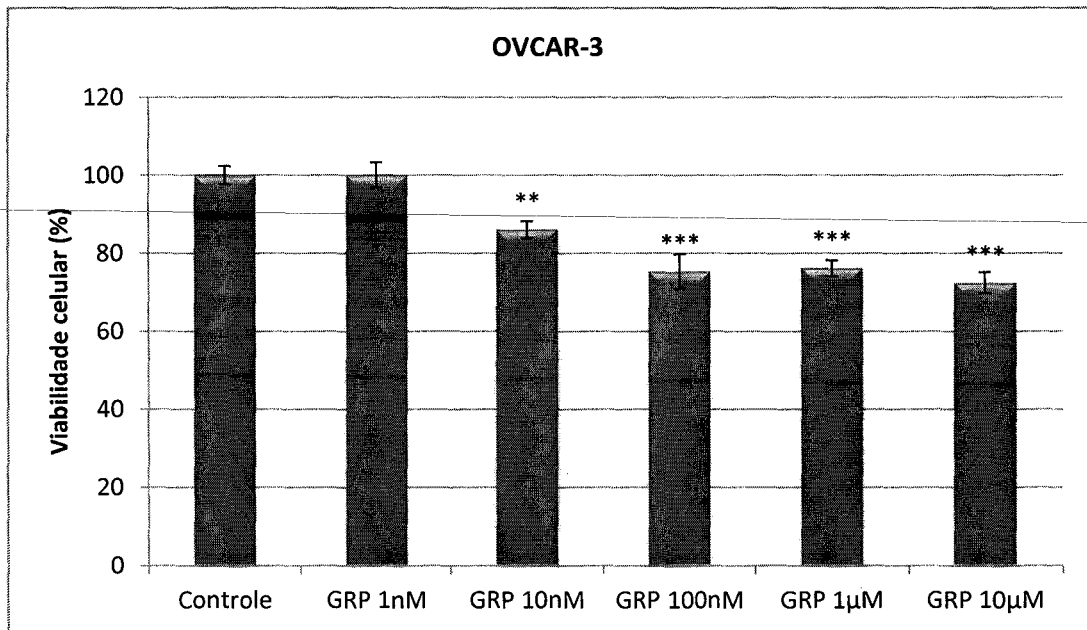


Figura 2C

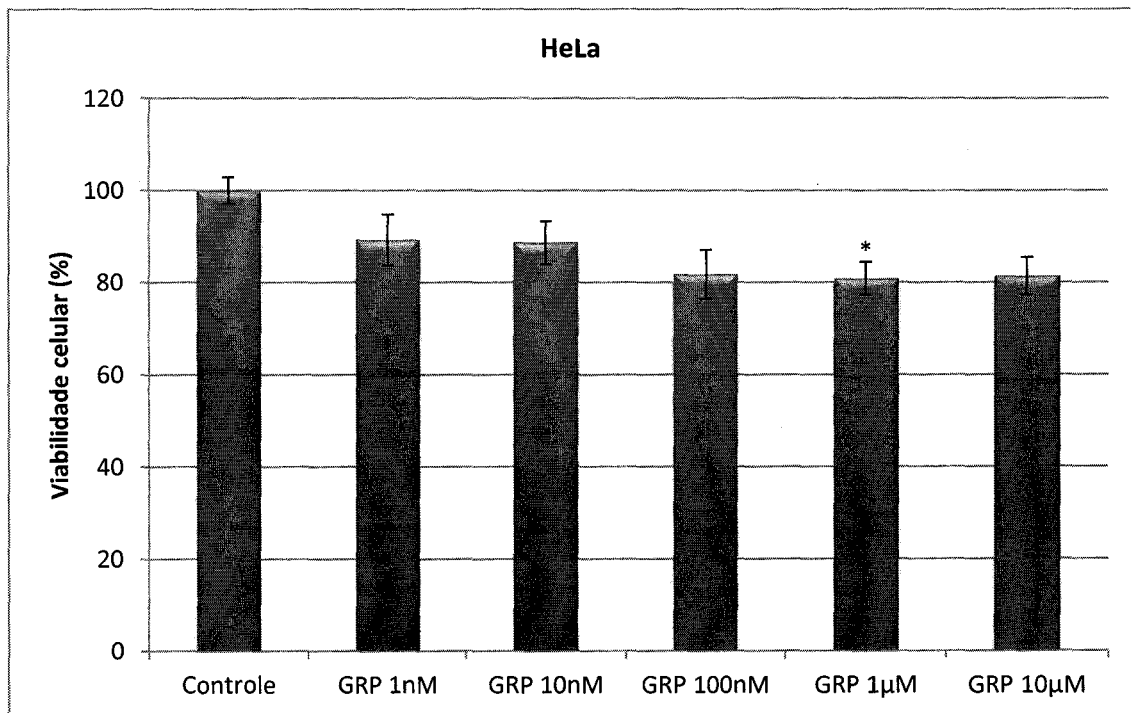


Figura 3A

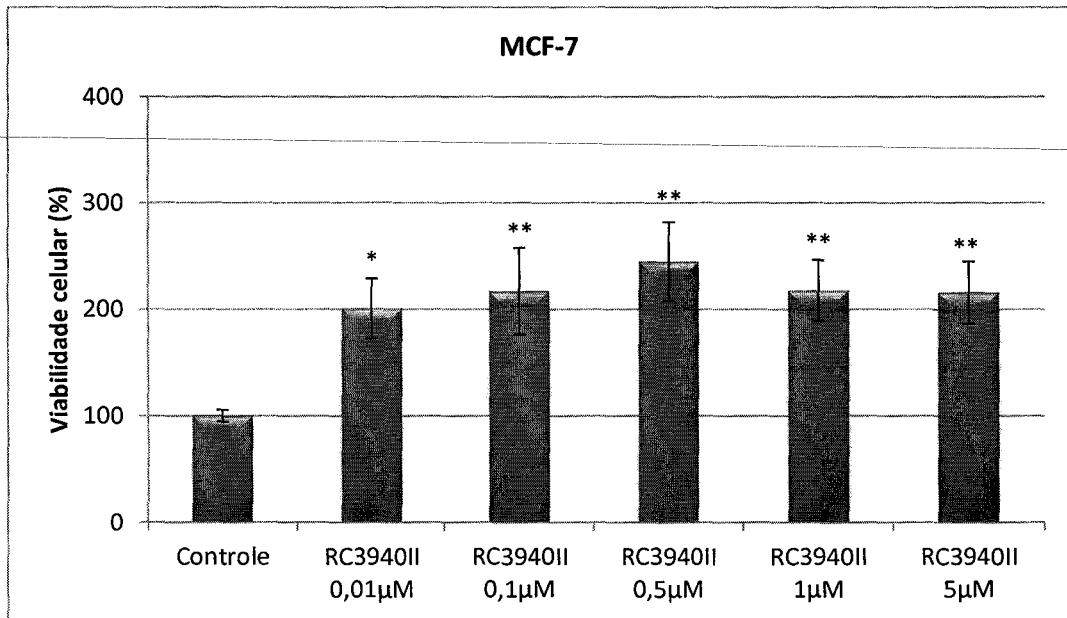


Figura 3B

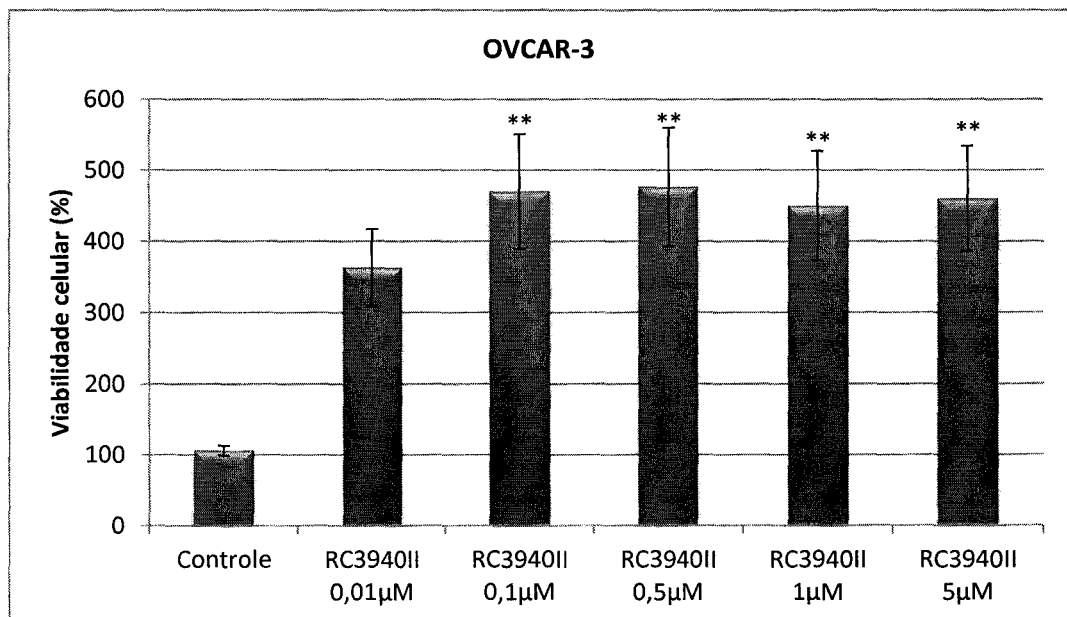
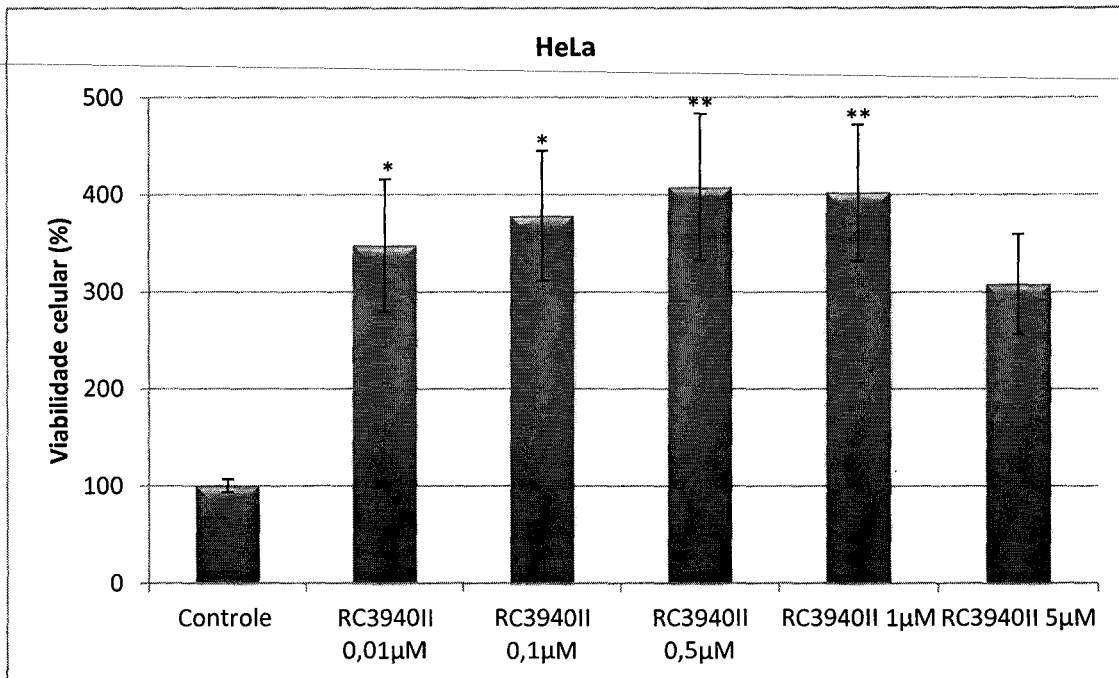


Figura 3C



Resumo

USO DE AGENTES MODULADORES (GRP) PARA PREPARAÇÃO DE
MEDICAMENTOS ANTITUMORAIS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO
AGENTES MODULADORES ANTITUMORAIS, MÉTODO DE MODULAÇÃO DE
—5— TUMORES UTILIZANDO AGENTES MODULADORES.

A presente invenção descreve um novo e inventivo uso terapêutico de agentes para tratamento do câncer. Mais especificamente descreve o uso do neuropeptídeo GRP e seus análogos como agentes antitumorais.