

ciência

ESTUDO GLOBAL EM PACIENTES DE QUATRO TIPOS DE TUMORES VAI MAPEAR INFLUÊNCIA GENÉTICA E AMBIENTAL NA ORIGEM DO CÂNCER

Como, quando, onde e por quê

O INCA foi uma das instituições selecionadas para um projeto que vai mapear, em portadores de câncer dos seis continentes, como a interação de fatores genéticos e ambientais – álcool, tabaco e exposição aos raios ultravioleta, por exemplo – pode levar ao desenvolvimento da doença. O programa Grand Challenge foi lançado em fevereiro deste ano pelo Cancer Research UK, um dos maiores financiadores da pesquisa em oncologia no mundo, que vai investir 100 milhões de libras (cerca de R\$ 390 milhões). Com duração prevista de cinco anos, o estudo vai sequenciar o DNA de tumores de 5 mil pacientes com cânceres de rim, pâncreas, esôfago e intestino.

Os fatores de risco aumentam as chances de surgimento do câncer e, muitas vezes, são potencialmente evitáveis. Esses agentes cancerígenos podem danificar o DNA e provocar mutações. O projeto Grand Challenge tem por objetivo encontrar padrões de danos no DNA que possam ajudar a desvendar quais foram as causas do aparecimento daquele tumor, investigando ainda fatores genéticos e agentes etnológicos distintos. Os pesquisadores também vão tentar entender por que um tipo de câncer é mais comum em um país do que em outro.

No Brasil, Luis Felipe Ribeiro Pinto, pesquisador titular e responsável pelo Programa de Carcinogênese Molecular do INCA, foi convidado pelo coordenador do Grand Challenge, Mike Stratton, e pelo vice-coordenador, Paul Brennan, para integrar

o projeto, ao lado dos cientistas Rui Manoel Reis, do Hospital de Câncer de Barretos, e Vilma Regina Martins, do A.C. Camargo Cancer Center. Stratton é diretor do Wellcome Trust Sanger Institute (uma das instituições que participaram do mapeamento do genoma humano, em 2000), enquanto Brennan integra a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (Iarc, na sigla em inglês). A experiência dos brasileiros pesou na hora da seleção.

“Nós colaboramos com Brennan já há algum tempo. Pela nossa sinergia e pela qualidade dos estudos nos quais atuamos, fomos escolhidos para participar na América Latina. Mas é um projeto que engloba seis continentes e vai envolver pacientes de todos eles”, ressalta Luis Felipe.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/UFRGS), também foi convidado. A instituição será representada por Patrícia Ashton-Prolla, coordenadora de Pesquisa.

FOCO NA PREVENÇÃO

Por ser um país muito populoso – abriga metade da população da América do Sul – e possuir grande diversidade genética, de fatores de risco e étnica, o Brasil contribuirá com a coleta de 900 amostras. Número bem representativo, segundo Luis Felipe. “Nós somaremos de 15% a 18% das amostras que serão sequenciadas no mundo”, informa.

O pesquisador do INCA destaca a importância do investimento nesse trabalho, por visar a prevenção, já que a maior parte do financiamento de pesquisa em câncer se dá massivamente na linha do tratamento. Segundo Luis Felipe, isso aconteceria tanto pela necessidade imediata da prestação da assistência como pelo apelo da indústria farmacêutica. “Só 2% do financiamento da pesquisa mundial em câncer é colocado na prevenção. Quando a gente fala em conhecer os principais fatores que causam o câncer e como eles causam, isso é prevenção primária.”

O primeiro fator de risco relacionado ao câncer, especificamente o de pulmão – o tabagismo – foi identificado nas décadas de 1940/50. Posteriormente, foram identificados alguns compostos e fatores ambientais cancerígenos, como a radiação ultravioleta B, que causa câncer de pele. Porém, muitos tumores continuam sem explicação ambiental clara para justificar sua origem. Segundo Luis Felipe, não se sabe por que eles ocorrem com taxas tão desiguais em populações diferentes.

O pesquisador cita como exemplo o carcinoma epidermoide de esôfago, que tem alta incidência no Sul do Brasil, Irã e alguns países africanos, como Quênia, Tanzânia e Malawi. A causa da maior incidência desse tipo de tumor nesses locais ainda não foi estabelecida. No entanto, estudos epidemiológicos – que investigam os hábitos de consumo de compostos cancerígenos de pacientes desses lugares – indicam um hábito em comum: o consumo de bebidas muito quentes. “No Sul do Brasil, é o chimarrão, e

“Só 2% do financiamento da pesquisa mundial em câncer é colocado na prevenção. Quando a gente fala em conhecer os principais fatores que causam o câncer e como eles causam, isso é prevenção primária”

LUIS FELIPE RIBEIRO PINTO, pesquisador titular e responsável pelo Programa de Carcinogênese Molecular do INCA

nas outras regiões, chá muito quente. Mas ainda não conseguimos provar essa relação. Por isso, precisamos de dados moleculares”, explica.

ASSINATURA MOLECULAR

Para entender um pouco o que os cientistas procuram, vale lembrar o que os leigos aprendem na escola sobre biologia. O gene é a unidade funcional da hereditariedade e o portador das informações genéticas que promovem a diversidade entre os indivíduos. Vários genes em sequência formam o DNA (sigla em inglês para ácido desoxirribonucleico), que contém toda a informação genética de um ser vivo. O genoma é um código genético que possui toda a informação hereditária de um ser. É o conjunto de todos os diferentes genes que se encontram no núcleo de cada célula de uma determinada espécie.

Há 25 anos, cientistas descobriram que determinados compostos ambientais causavam mutações específicas no gene TP53. O composto aflatoxina B1, que ocorre num fungo que ataca o amendoim, é um agente cancerígeno. “Onde há câncer de fígado, sempre existe o consumo da aflatoxina B1. Ela deixa uma assinatura molecular, como se fosse uma impressão digital, no gene TP53. É como uma impressão digital que o criminoso deixa na cena do crime. A possibilidade de se identificar essa ‘impressão digital’ no gene levou à criação de uma área chamada ‘epidemiologia celular’”, conta.

A descoberta da assinatura molecular simplificou o trabalho dos pesquisadores. Em vez de investigarem os pacientes com câncer perguntando o que eles consumiram ou a que se expuseram durante toda a vida, os cientistas analisam o DNA dos tumores e conseguem identificar assinaturas moleculares e as mutações únicas causadas por compostos cancerígenos específicos.

“Com a evolução da ciência e das tecnologias moleculares, hoje identificamos assinaturas específicas não em apenas um gene, mas no genoma como um todo, o que aumenta a capacidade de análise. Conseguimos sequenciar o genoma completo da célula tumoral”, diz Luis Felipe.

O Wellcome Trust Sanger Institute desenvolveu uma metodologia na qual se consegue sequenciar o genoma de uma célula tumoral inteira, ou seja, todo o DNA. Assim é possível ver todas as assinaturas moleculares e determinar que tipo de composto ou agente foi responsável por aquele câncer.

“Foram identificadas mais de 30 assinaturas moleculares em diferentes tumores, mas ainda não

sabemos o que causa cada uma delas. Sabemos o que provocam algumas, como uma assinatura no câncer de pulmão ocasionada pelo cigarro”, revela o pesquisador.

Os tumores de rim, pâncreas, esôfago e intestino – com os quais o projeto Grand Challenge se propõe a trabalhar – ainda não têm assinaturas moleculares identificadas nem estão ligados a fatores de risco específicos.

“No câncer de intestino, conhecemos alguns fatores de risco, como a obesidade, mas não se conseguiu ainda identificar a assinatura molecular. No câncer de pâncreas, o pesquisador afirma que existem vários suspeitos, mas ainda não são conhecidos os compostos que levam ao desenvolvimento de tumores nesse órgão.

No Rio de Janeiro, cerca de 15 a cada 100 mil homens vão desenvolver carcinoma epidermoide de esôfago. Já no Rio Grande do Sul, a taxa sobe para de 40 a 50 homens. “Suspeita-se fortemente que o consumo de chimarrão esteja causando essa diferença”, salienta Luis Felipe. Ele acrescenta que há indícios de que a bebida quente cause uma inflamação no esôfago (devido à queimadura), mas ainda não se conhece como ocorre a mutação no material genético da célula tumoral. “Identificando essa assinatura molecular, teremos a impressão digital do assassino. A partir daí, poderemos procurá-la em diferentes lugares do mundo e provar quem é esse assassino, ou seja, qual fator de risco ou composto está causando a doença”, detalha.

Os pacientes do Sul do Brasil deverão ser os primeiros do mundo a ter seu tumor (carcinoma epidermoide de esôfago) sequenciado.

MÚLTIPLAS VISÕES

Para trabalhar no estudo dos quatro tipos de tumor, será necessária uma equipe multidisciplinar. “Em princípio, para cada um, precisaremos de um cirurgião, um patologista e um oncologista, além de biólogos e biomédicos para a parte laboratorial”, informa o diretor-científico e coordenador do Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular do Hospital de Câncer de Barretos, Rui Manuel Reis.

Em maio, Paul Brennan se reuniu com os cientistas das três instituições que iniciaram o Grand Challenge no Brasil e discutiu detalhes do projeto. Espera-se que no primeiro ano seja finalizada toda a parte da comissão de ética. Logo após, inicia-se o recrutamento dos pacientes, que deve terminar no final do segundo ano. “Todas as amostras coletadas serão enviadas ao Wellcome Trust Sanger Institute, para que não haja nenhuma variação técnica”, explica Reis.

“Todos os anos, a IARC atualiza a lista dos agentes cancerígenos. Esse trabalho, através da associação entre perfil epidemiológico e perfil molecular, vai ajudar a conhecer mais os agentes causadores de câncer”

RUI MANUEL REIS, diretor-científico e coordenador do Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular do Hospital de Câncer de Barretos

Ele diz que alguns fatores de risco de câncer são conhecidos, mas existem muitos outros que ainda estão por serem comprovados. Reis ressalta que quanto mais claro for esse padrão, mais fácil será a identificação do agente causador daquele tumor. “Hoje, o indivíduo que desenvolve câncer foi exposto, durante sua vida, a múltiplos agentes, como o sol, o tabaco e o álcool. Nós não sabemos ainda se o agente causador do tumor daquele paciente foi o álcool, o tabaco, o sol ou outros.”

Com o estudo, além da identificação precisa dos agentes carcinógenos de cada tumor, espera-se que sejam revelados outros ainda desconhecidos. “Todos os anos, a IARC atualiza a lista dos agentes cancerígenos. Esse trabalho, através da associação entre perfil epidemiológico e perfil molecular, vai ajudar a conhecer mais os agentes causadores de câncer”, acrescenta.

Vilma Regina Martins, superintendente de Pesquisa do A.C. Camargo Cancer Center, reforça o apelo da pesquisa, pois alguns tipos de câncer têm incidência muito diferente em regiões distintas do planeta.

“No Brasil, por exemplo, temos uma população miscigenada, que é diferente da miscigenação encontrada na Índia ou do perfil da população de Moçambique. Os países se diferem também quanto à interação com o meio ambiente e às muitas outras variáveis que serão avaliadas. Com a pesquisa, saberemos o que faz um câncer ser mais incidente em um país do que em outro e as causas que levam ao surgimento da doença em cada região.” ■