



# DNA

## DNA

Capítulo 20.....	2
DNA do câncer.....	2

# DNA DO CÂNCER

---

## Capítulo 20

### DNA do câncer

A palavra câncer sempre nos traz o desconforto do seu significado. A razão disso é que, para cada cinco mortes por diferentes causas, uma delas se deve a um determinado tipo de câncer. Nos dias atuais, nos impressionamos com essa doença, porque nem sempre levamos em consideração a existência de três razões básicas. A primeira é o fato de as pessoas estarem vivendo mais tempo e, na velhice, o organismo se torna mais fragilizado em toda a sua estrutura, situação em que as células, com tendência para “saírem de linha”, se sobressaem e podem se tornar cancerosas. A segunda razão se deve à divulgação de centenas de trabalhos científicos que são publicados mensalmente ou apresentados em congressos específicos da área e que relatam novidades de diagnósticos precoces, novas terapias e novas esperanças. E, por fim, a terceira razão é a divulgação feita pela mídia, quase sempre de forma espetacular e com quase nenhum conteúdo útil.

A inclusão deste capítulo no livro “Em nome do DNA...” foi muito pensada, pois trata-se de um tema tão complexo que a maioria dos meus colegas da área biológica evita abordá-lo informalmente. Mas como o objetivo deste livro é mostrar o DNA de forma não exclusivamente científica, você terá, a partir de agora, uma visão abrangente sobre o câncer, informações que nem sempre constam de reportagens, mesmo naquelas de melhor qualidade. É possível que, depois de ler todo esse capítulo, você entenda porque os cientistas ainda não descobriram a tão desejada vacina contra o câncer. Essa perplexidade deve ser entendida pelo fato desta doença ter uma história que contempla conhecimentos acumulados há milhares de anos.

Nem sempre o arqueólogo, ao encontrar uma peça fossilizada da nossa pré-história, tem a noção das alterações que poderiam alertá-lo, por exemplo, de uma malformação no osso. Às vezes, a sorte premia equipes interdisciplinares que se dedicam à arqueologia. Foi o que aconteceu em 1972, quando uma equipe composta por arqueólogos, médicos e biólogos britânicos analisaram ossos fossilizados datados por meio de determinações científicas em 8 mil anos. Esses ossos foram desenterrados num sítio arqueológico de Tell el-Mukayyar, sob o qual

está soterrada a antiga cidade de Ur, às margens do rio Eufrates, no Iraque. Analisados visualmente, um desses ossos fósseis tinha malformações típicas de um câncer ósseo, conhecido atualmente por osteosarcoma, posteriormente confirmado na análise microscópica pela disposição alterada das placas de lâminas ósseas (lamelas) que certamente foram desalojadas pelo crescimento do tumor ósseo.

A primeira descrição, inclusive com figuras rudimentares, de pessoas com câncer, foi datada de 1600 a.C., em papiros encontrados em sepulturas descobertas em Sakarah, às margens do rio Nilo, não muito distante do Cairo, capital do Egito. O interessante é que as figuras humanas estavam desenhadas com tinta de cores preta e azul e os locais dos tumores estavam indicados com bolotas pintadas de vermelho.

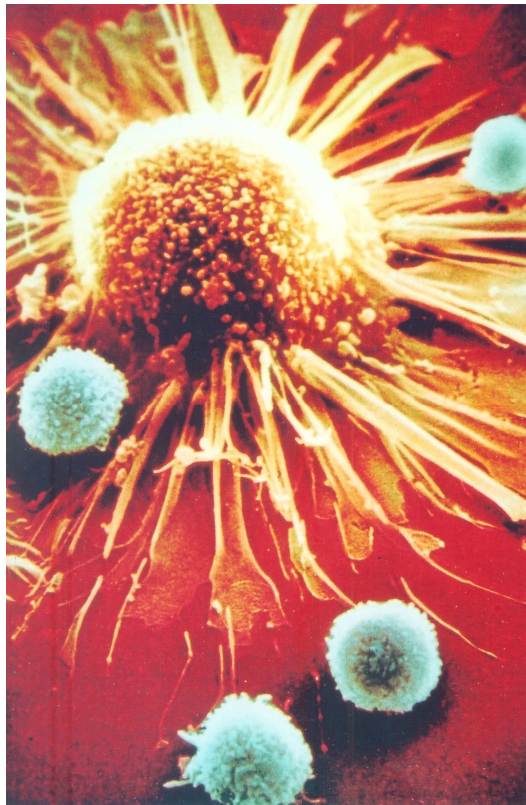
O nome câncer é de origem grega e foi designado pelo termo “carcino” que significa caranguejo. Essa relação, entre o tumor e o crustáceo com dez patas, foi feita por Hipócrates (460 – 370 a.C.), porque a massa tumoral se apresenta visualmente, na maioria das vezes, parecida com o corpo e as projeções das patas do caranguejo.

Como se pode observar até aqui, o câncer é conhecido de longa data e é a doença mais estudada sob o ponto de vista histórico, biológico e médico. Todas essas informações ainda não são suficientes para explicar porque as células ao saírem de uma linha de conduta biológica (tempo de vida e reprodução regulada) se tornam cancerosas.

As nossas 100 trilhões de células são trocadas por outras novas constantemente. Há células que são substituídas diariamente, por exemplo, as da mucosa do trato urinário, outras que são mudadas semanalmente, como as células da pele e a maioria dos glóbulos brancos, enquanto que os glóbulos vermelhos são trocados a cada quatro meses, e há outras que podem nos acompanhar por anos como os linfócitos de memória imunológica.

Para que as células sejam substituídas por outras novas, as velhas devem morrer e ser eliminadas. Se as nossas células velhas se recusassem a morrer e permanecessem durante toda a nossa vida, as células novas que são formadas diariamente, semanalmente ou mensalmente se acumulariam de tal forma que uma pessoa teria cinco mil quilos, quando completasse 70 anos de idade, ou seja, teria o tamanho de um grande dinossauro. Felizmente esse disparate não ocorre, porque cada uma das nossas células são controladas por genes cujos DNAs produzem proteínas que vão matá-las naturalmente ao final de um tempo de atividades. Esse fenômeno é conhecido por apoptose ou morte programada. No lugar dessas células que morrem, outras novas as substituem, e assim ocorre em todos os nossos tecidos, órgãos e sistemas, ao longo de toda a nossa vida.

Porém há células velhas que se recusam a dar o lugar para as mais novas, pois o DNA que deveria produzir as proteínas que induziriam naturalmente a morte dessas células está falhando por ter sofrido uma mutação. Nessa situação, essas células velhas se tornam desobedientes aos sinais biológicos e insistem em ficar no seu velho espaço, por algum tempo. As novas células chegam para a ocupação daquele espaço e não encontram o lugar e, por isso, formam-se acúmulos de células novas e velhas, dando início à formação de uma massa de células com tendência a formar um tumor. Nesse momento muitas enzimas, proteínas ou até hormônios começam a extrapolar suas quantidades, e esse excesso altera o equilíbrio na região, fato que chama a atenção das nossas defesas imunológicas, representadas por macrófagos, linfócitos citotóxicos e células imunológicas assassinas (NK ou Natural Killer). Essas células imunológicas atacam e destroem todas as células “desobedientes”, muitas com tendências cancerosas, e promovem uma limpeza na região, estabelecendo a ordem (figura 9).



**Figura 9: Microscopia eletrônica de varredura mostrando linfócitos NK (azuis) atacando uma célula cancerosa do tipo agressiva.**

Esse fenômeno ocorre a todo o momento em nosso organismo, pois entre as trilhões de células, é óbvio que algumas milhares querem ter um comportamento diferente para obter vantagens e se tornar imortais. Há de se destacar, portanto, que as nossas forças

imunológicas são tão eficientes que apenas algumas pessoas, em cada grupo de 100 mil indivíduos, são afetadas periodicamente pelo acúmulo de células que induzem ao câncer.

Colaboram para esse tipo de origem do câncer pessoas que apresentam deficiência imunológica por um longo período. Quando o acúmulo de células cancerosas se estabelece num determinado órgão, elas precisam de alimentação e para isso é preciso que os vasos sanguíneos se alonguem e se ramifiquem para alimentá-las. Na maioria das vezes, o organismo se recusa a colaborar para o crescimento desses tumores e os vasos sanguíneos não chegam para alimentá-los. Dessa forma o tumor morre ou fica localizado por longo tempo até que ocorra um descuido imunológico e os vasos acabam por ser atraídos. Nessa fase, as células cancerosas além de se alimentarem também se deslocam para outras regiões do corpo, causando as metástases e complicando por completo o restabelecimento da ordem biológica.

A outra causa que resulta na origem do câncer, ocorre quando a célula com tendência cancerosa desrespeita os sinais biológicos que induzem o momento adequado para que ela se reproduza. A célula cancerosa simula suas próprias mensagens para iniciar as suas reproduções descontroladas. Ou seja, se em 48 horas uma célula normal se reproduz e origina duas células, a célula cancerosa, nesse mesmo espaço de tempo, pode formar dez, cinquenta ou muito mais. Como resultado, em pouco tempo, aparece um pequeno nódulo que cresce a cada dia até chamar a atenção da própria pessoa ou do médico durante um exame clínico. Da mesma forma que no caso das células “desobedientes”, essas células “reprodutivamente descontroladas” atraem a vigilância imunológica que na maioria das vezes, faz a limpeza da área. Porém em situações de desequilíbrio em que o número de células cancerosas é muito maior que a quantidade de células imunológicas, ou diante de situações de deficiência imunológica prolongada, obviamente o tumor se estabelece. E, para esse caso, vale o mesmo raciocínio da atração dos vasos sanguíneos para alimentar as células cancerosas. Geralmente o organismo não colabora para esse fim e o tumor morre, mas algumas vezes os vasos chegam até o tumor e aí ocorrem as complicações naturais de todo o tipo de câncer. E a pergunta que comumente se faz é: por que as células se tornam “desobedientes ou descontroladas?”

A origem do câncer de uma pessoa está em uma ou mais moléculas do DNA que controlam as atividades das células que compõem determinado tecido ou órgão. O descontrole dessas atividades celulares, motivadas por lesões no DNA, pode ocorrer em qualquer fase da vida, notadamente após os 50 anos e com mais frequência à medida em que a pessoa se torna mais idosa.

Por mais incrível que possa parecer ao leitor, cerca de 90 a 95% dos cânceres ocorrem em pessoas que nasceram com células íntegras e moléculas de DNA perfeitamente normais. Ao longo da vida, incluindo a própria qualidade de vida e os cuidados básicos de

proteção, somos afetados de diferentes formas por um conjunto de agressões heterogêneas, provenientes do meio em que vivemos. Para ilustrar o que representam essas agressões, utilizarei o exemplo de uma infecção viral, especificamente o vírus da hepatite C (HCV). Esses vírus podem ser adquiridos de uma simples relação sexual, sem a devida proteção ou até mesmo pela contaminação causada por transfusão de sangue, sem a cuidadosa análise de sua qualidade. Ao cair na corrente sanguínea, os vírus da hepatite C têm atração natural para o fígado e se instalam nas células hepáticas, parasitando-as no sentido de obter substâncias para formar mais vírus. Alguns desses vírus introduzem seus genes que têm a capacidade de alterar o DNA das células hepáticas e as tornam células hepáticas cancerosas, causa da origem do câncer de fígado em 1/3 das pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C. Esse exemplo reflete com muita clareza que o câncer pode ser adquirido geralmente pela falta de cuidados. Há também de considerar que, além dos vírus da hepatite C, há outros vírus capazes de induzir vários tipos de câncer, com destaque ao HPV ou Papilomavírus, o HIV, o HTLV-1 e HTLV-2. O meio ambiente também pode se tornar hostil aos nossos DNAs. Exposições crônicas e cumulativas às radiações (inclusive as solares), aos gases tóxicos, aos compostos químicos industriais e, inclusive, por algumas drogas usadas como medicamentos, podem causar alterações nos DNAs de diversos cromossomos, que resultam em mudanças nas suas estruturas e comprometem a sua funcionalidade.

Por outro lado, há pessoas que pertencem a famílias com vários casos de câncer entre seus integrantes. Os diagnósticos clínicos e laboratoriais desses cânceres podem revelar se são de origem hereditária, fato que representa entre 5 a 10% entre todos os tipos dessa doença. A história de alta prevalência de câncer numa família, especialmente em avós, pais e mães, impõe a necessidade de cuidados preventivos redobrados. O câncer de mama, por exemplo, pode ter origem hereditária ou adquirida. Da mesma forma, o câncer de próstata pode também ter origem hereditária ou adquirida. Coincidentemente esses dois tipos de cânceres são os mais prevalentes em mulheres e homens respectivamente. Essas situações impõem a necessidade de se realizar constantemente as auto-avaliações e as avaliações médicas anuais, medidas preventivas que podem evitar o crescimento do tumor e as implicações de sua metástase.

Ao finalizar, podemos resumir toda essa explicação da seguinte forma:

- todo o câncer é genético e é causado por lesões moleculares do DNA;
- os cânceres podem ser de origem adquirida (90 a 95%) e hereditária (5 a 10%);
- à medida que envelhecemos, os mecanismos biológicos de correção do DNA lesionado começam a falhar, por isso a prevalência de câncer aumenta com a idade.

As moléculas de DNA lesionadas que desobedecem as ordens biológicas reguladoras do tempo de vida da célula e da reprodução celular, fazem parte dos genes que se tornam doentes nas suas funções e que são capazes de causar câncer. Esses genes são conhecidos por oncogenes. Atualmente, a maior parte dos oncogenes são identificados por métodos laboratoriais específicos, como biologia molecular e citogenética molecular.

É possível suspeitar precocemente da presença de câncer no organismo, por meio de testes laboratoriais disponíveis em quase todos os laboratórios e clínicas especializadas. Esses testes são conhecidos por marcadores tumorais. Entre esses testes, se destaca a determinação laboratorial do antígeno específico prostático ou PSA.

A próstata é uma glândula com cerca de 20 gramas de peso, com a função de produzir um líquido que se mistura com os espermatozoides, produzidos nos testículos e também a um outro líquido que vem das vesículas seminais, para então, formar o sêmen. Normalmente, portanto, há um equilíbrio hídrico dentro da próstata, composto por espermatozoides, sêmen, glicoproteínas, fosfatase ácida, entre outros. Quando a próstata é tomada por células cancerosas, essas produzem proteínas estranhas ao meio hídrico; essas proteínas estranhas são conhecidas por antígenos e são específicas da próstata, daí o nome: antígeno específico prostático ou PSA. O aumento do tamanho e da forma da glândula prostática associada à elevação dos valores laboratoriais de PSA é indicativo de câncer da próstata, cuja confirmação médica é realizada por meio da manipulação prostática e do exame microscópico de um pequeno pedaço da próstata (biópsia da próstata).

O professor de anatomia patológica, Dr. Mario Montenero, deveria estar próximo dos 45 anos de idade, quando o conheci em 1968. Suas aulas eram empolgantes pois, além de carismático, tinha um conhecimento científico invejável. Corpo atlético, subia as escadarias do hospital de dois em dois degraus. Suas conferências eram magistrais e muitos anos depois, quando já havia completado os 70 anos de idade, convidei-o para proferir uma palestra. Ao encontrar-me com ele no hall do hotel, impressionou-me a sua vivacidade quase juvenil e a sua excelente aparência.

Após a conferência, enquanto jantávamos, ele confidenciou que estava com câncer na próstata, mas tudo sob controle, porém o problema mais angustiante era não poder competir num campeonato sênior de natação na Austrália que aconteceria na semana seguinte. Esse impedimento se devia a um novo tratamento a que estava se submetendo. Dois meses depois, retornou às competições, sagrando-se campeão sul-americano e assim foi até completar os oitenta anos: conferências, competições, orientações, dedicação à família, etc. O grande

professor, apesar de todos os cuidados e da sua alegria de viver, não pode evitar que a metástase o levasse à morte aos oitenta e dois anos.

Essa é uma situação exemplar de uma pessoa que teve alegria em viver, porém ao envelhecer as células de sua próstata o traíram, justamente ele, um pesquisador das células causadoras de câncer. O que deve ter acontecido? Há dois processos que causam o câncer de próstata: o descontrole da reprodução celular, motivado por uma lesão no DNA que compõe o gene TERE1, localizado no cromossomo 1, ou a imortalidade das células prostáticas cancerosas induzidas pela ativação da telomerase. Esse segundo processo é o maior causador de câncer de próstata. Você se lembra dos telômeros do DNA da longevidade que abordamos no capítulo 8? Pois é, nem todos os telômeros têm uma ação positiva. No presente assunto, as telomerasas são proteínas que envolvem os cromossomos conservando suas delimitações, notadamente do comprimento cromossômico. Há um momento na vida da célula em que a telomerase se desgasta dando início ao processo de apoptose ou morte celular, situação comum entre as células. Porém, há pessoas em que a telomerase insiste em não se desgastar e assim as atividades de alguns genes com DNA lesionado continuam induzindo a imortalidade das células cancerosas. Essa “imortalidade” faz com que ocorra o acúmulo dessas células que resulta na formação do tumor.

Na manhã de um sábado de 1998, eu estava analisando as células de vários hemogramas. Tudo corria bem, com resultados normais ou pouco alterados, quando, ao analisar os glóbulos brancos de uma criança de 1 ano e 2 meses de idade, observei algo raro na rotina laboratorial. A criança estava com 88 mil glóbulos brancos (o número máximo aceitável para aquela idade é de 15 mil glóbulos brancos) e as células predominantes eram os linfoblastos. Enfim, o bebê estava com leucemia linfoblástica conhecida também por leucemia linfóide aguda. Por que uma criança tão pequena pode desenvolver a leucemia?

Para complicar, há diversos sub-tipos de leucemia linfoblástica em crianças. Dependendo do sub-tipo e do correto diagnóstico molecular e citogenético, opta-se pelo tratamento de alta especificidade com boas chances de sucesso e de cura. Foi o que aconteceu nesse caso. Passados cinco anos de tratamento, a leucemia desapareceu e a criança já é quase adolescente. Os pais da criança foram orientados a procurar um determinado centro médico especializado em oncologia infantil que deu o suporte necessário para a cura do câncer leucêmico.

Após as análises citogenéticas e moleculares o que se verificou foi o seguinte, a criança teve o rompimento ao mesmo tempo de dois cromossomos diferentes na célula tronco do sangue. Especificamente uma pequena parte do cromossomo 12 se rompeu numa das divisões celulares e o mesmo ocorreu com o cromossomo 21. Para viabilizar a vida da célula

tronco, uma série de mecanismos biológicos tenta consertar o estrago e esse conserto muitas vezes não dá certo, e foi o que aconteceu. Nesse conserto, a parte maior do cromossomo 12 (que teve uma parte destacada) se juntou com a parte menor do 21, e a parte maior do 21 (que também teve uma parte destacada) se ligou com a parte menor do 12. Esse processo de troca de partes de cromossomos é conhecido por translocação. Ocorre que, justamente na parte que rompeu do cromossomo 12, estava um gene importantíssimo conhecido por “anti-oncogene” ou gene “supressor de tumor”. Esse gene “segurava” o oncogene da leucemia que existe em todas as pessoas, pois era seu vizinho no cromossomo 12. Livre do seu supressor, o oncogene da leucemia desandou a descontrolar a produção de glóbulos brancos linfocitários jovens, impedindo a sua maturação e aumentando a sua quantidade no sangue. Essa foi a origem da leucemia daquela criança.

A energia emitida pela radiação, quer seja sob forma de raios ultra-violeta provenientes da luz solar, ou de partículas radioativas, como: rádio, plutônio, urânio, etc., podem afetar as células do nosso organismo, tornando-as neoplásicas ou cancerosas. Esses fenômenos ocorrem porque a radiação geralmente quebra a molécula do DNA e, assim, proteínas anormais, produzidas pelo DNA lesionado, podem transformar células saudáveis em malignas.

Marie Curie (1867 – 1934) foi a primeira mulher a ser laureada com o prêmio Nobel e a primeira pessoa a ganhar dois prêmios Nobel, (1903 de física e 1911 de química). Nascida em Varsóvia, Polônia, Marie se mudou para Paris aos 22 anos de idade para estudar na Sorbonne. Em 1894, conheceu o Físico francês Pierre Curie, com quem se casou dois anos depois. Sua tese de doutorado foi realizada por meio de intensos estudos sobre a radiação do urânio. Marie Curie inventou uma forma de medir a radioatividade por meio da ionização do ar e demonstrou que alguns minérios tinham radioatividade extremamente fora de proporção em relação ao urânio, concluindo que existiam outros elementos radioativos que ainda não haviam sido descobertos.

Por volta de 1900, Marie isolou uma quantidade muito pequena de um novo elemento radioativo, a partir de toneladas de um minério conhecido por pechblenda. Em 1902, esse novo elemento foi pesado e analisado e, por ser desconhecido até então, deram-lhe o nome de rádio. Marie guardava um frasco com rádio perto de sua cama por causa da luminosidade curiosa que ele produzia à noite.

Em 1906, Pierre Curie morreu e Marie continuou seus trabalhos científicos. Em 1915, durante a Primeira Grande Guerra Mundial (1914–1918) o governo francês convocou-a para produzir aparelhos de Raio X portáteis para os hospitais de campanha e ambulâncias. A extrema exposição aos elementos radioativos, principalmente urânio, plutônio e

rádio, contaminou-a e causou lesões no DNA das células tronco mielóides. Marie Curie faleceu em 1934 de leucemia mielóide aguda.

Há pelo menos vinte e cinco diferentes genes com DNAs que podem se tornar doentes ao longo da vida e que causam as leucemias mielóides agudas. Entretanto, muitos desses genes podem ter seus DNAs alterados pela exposição crônica ao benzeno, tolueno, solventes industriais, pesticidas e até medicamentos quimioterápicos usados para tratar outros tumores. A radiação como a que se observou no caso de Marie Curie, também causa leucemias. O que poderia provocar a contaminação radioativa nas células de Marie Curie? Basicamente acredita-se que possa ter ocorrido a translocação de cromossomos, notadamente entre os cromossomos 8 e 21 ou entre o 15 e 17, ou até mesmo a destruição de uma parte da molécula do DNA que regula a reprodução celular. É comum, quando ocorre translocação relacionada com leucemia, a liberação de um oncogene leucêmico, uma vez que o seu supressor se foi com a parte que se rompeu do cromossomo. A destruição de uma parte do DNA é conhecida sob o nome de deleção e torna-o completamente inábil para reger o controle da célula.

Todos os exemplos e explicações, apresentados nesse capítulo, tiveram o objetivo de mostrar ao leitor que o DNA do câncer é muito diversificado em suas lesões e nas consequências relacionadas à condução das atividades das células cancerosas. Talvez seja essa a razão pela qual quase 70% dos pacientes com câncer são resistentes, ou desenvolvem resistência, às drogas anti-neoplásicas disponíveis até o presente.

Como se viu desde o primeiro capítulo deste livro, e especialmente neste capítulo, em poucos anos, a ciência e a tecnologia foram capazes de desvendar a intimidade do DNA. Atualmente, as principais formas de lesões do DNA e as diversas inter-relações biológicas que ocorreram durante o desenvolvimento do câncer, já são muito conhecidas. Cientistas dos centros mais avançados do mundo buscam terapias de sensíveis especificidades, muitas com precisão nanométrica que, ao atingirem esse patamar de ação, será possível prever que o controle das doenças neoplásicas terá excepcional grau de sucesso.