

Estudos identificam genes associados à leucemia e câncer de mama

EDMILSON MONTALTI
edimlga@fcm.com.br

Dois estudos desenvolvidos em linha de pesquisa do Laboratório de Genética do Câncer do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp identificaram genes polimórficos associados à leucemia mielóide aguda e ao câncer de mama. Os trabalhos foram orientados pela médica e coordenadora da disciplina de Oncologia Clínica da FCM, Carmem Silvia Passos Lima.

Os genes polimórficos definem a cor dos olhos, da pele, o tipo de cabelo e outras características físicas transmitidas de pais para filhos. Eles também atuam de forma variada no metabolismo de substâncias tóxicas ao organismo ou de hormônios, na formação de vasos sanguíneos para a irrigação de células e no reparo de lesões ao DNA celular. Da mesma forma que um indivíduo pode herdar de seus pais olhos azuis ou castanhos, pode herdar, também, uma capacidade maior ou menor de inativar substâncias tóxicas ou hormônios, por exemplo.

Segundo Carmen, a célula normal que compõe os órgãos e tecidos do corpo humano cumpre um ciclo vital: divide, amadurece e morre. Quando danificada, em geral por anormalidades em um ou mais de seus genes, divide-se de forma descontrolada e produz inúmeras células anormais. O câncer invade estruturas vizinhas e atinge outras partes do corpo, por meio de suas metástases. Desta forma, acontece a destruição de órgãos e tecidos diversos e, caso o portador não receba o tratamento adequado, a morte.

Ainda de acordo com Carmem, o câncer resulta da interação entre a suscetibilidade genética e fatores ou condições relacionadas ao modo de vida e ao ambiente em que vivem os indivíduos que, aparentemente, têm pesos diversos na origem dos variados tipos da doença.

“Já é de conhecimento da medicina que mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* estão associadas ao câncer hereditário de mama e ovário, que representam entre 5% a 10% do total de casos dessas doenças”, afirma a médica.

Segundo a orientadora das pesquisas, outro tipo de câncer, o esporádico, está fortemente associado a fatores ambientais, como as infecções, o uso de substâncias aditivas, a dieta inadequada e a exposição ocupacional a carcinógenos. Esse tipo de câncer representa de 70% a 85% dos casos.

Um terceiro tipo de câncer, o familiar, pode ser identificado em 10% a 20% dos pacientes e parece resultar de uma predisposição genética, como a determinada por genes polimórficos, associada à ação de fatores ambientais. “Não é o fato de alguém ter nascido numa determinada família que faz com tenha um câncer. O indivíduo pode herdar uma predisposição genética, mas para desenvolver a doença é necessário que seja exposto a substâncias tóxicas ou aos seus próprios hormônios. Assim, a ocorrência desse tipo de câncer vai depender do que ele faz da sua própria vida, dos seus hábitos e vícios”, explicou Carmen.

O interesse pelo assunto surgiu quando ela era ainda aluna da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, numa época em que nem pensava em seguir carreira universitária.

Carmem observou que seus ancestrais do lado materno, imigrantes italianos, tinham uma dieta inadequada, bebiam vinho diariamente e, muitas vezes, eram tabagistas.

Apesar desse “estilo de vida”, morriam com idade avançada por doenças cardiovasculares. Em contrapartida, os seus ancestrais do lado paterno, quatrocentões portugueses, eram adeptos de dieta adequada, não tinham os vícios do tabagismo e nem bebiam, mas morriam de cânceres de tipos variados.

“Na época, não se tinha uma explicação clara para isso. Hoje, sabe-se que genes polimórficos envolvidos com o metabolismo de carcinógenos e hormônios podem explicar a maior ocorrência de cânceres variados em membros de uma mesma família”, explicou Carmen.

O contato com substâncias tóxicas pode causar certos tipos de cânceres, como a leucemia mielóide aguda. Já o contato com o hormônio estrogênio está associado com o câncer de mama. Genes envolvidos no metabolismo dessas substâncias podem alterar o risco para as doenças. A identificação dos seus genótipos possibilita a estratificação de indivíduos em grupos de maior ou menor risco para os cânceres.

Assim, certos genótipos funcionam como “marcadores” de indivíduos com tendência para a leucemia mielóide aguda ou o câncer de mama. Esses indivíduos merecem receber orientações adicionais para a prevenção das doenças.

Leucemia mielóide aguda – Em uma das pesquisas, a aluna de medicina Gabriela Góes Yamaguti avaliou três polimorfismos presentes em dois genes que atuam no metabolismo de carcinógenos ambientais, como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) presentes no tabaco, na gasolina, no tiner, no varsol, na aguaráz e no querosene. Para fundamentar seu estudo, Gabriela avaliou pacientes com leucemia mielóide aguda do Hemocentro da Unicamp e indivíduos normais.

A autora do estudo descobriu que indivíduos com a combinação dos genótipos variantes dos três polimorfismos gênicos tinham risco 12 vezes maior de apresentar leucemia mielóide aguda.

“A capacidade de um indivíduo inativar ou ativar os HAP é determinada, pelo menos em parte, por genes polimórficos. Indivíduos com o genótipo mais comum, dito selvagem, de certos polimorfismos gênicos rapidamente inativam esses agentes químicos. Aqueles com o genótipo variante são menos eficazes nessa ação e, conseqüentemente, sofrem mais os seus efeitos, podendo induzir a mutações no DNA da célula”, explicou Gabriela.

Câncer de mama – No caso do câncer de mama, para a doença se desenvolver é necessário a formação de vasos sanguíneos para irrigar o tumor. Isso é o que mostrou a pesquisa do biólogo e doutorando Gustavo Jacob Lourenço. O gene que codifica a produção da endostatina, um potente inibidor da angiogênese, é polimórfico em humanos. O genótipo variante do polimorfismo desse gene parece produzir endostatina com menor atividade. Os portadores desse genótipo, aparentemente, produzem maior número de vasos sanguíneos do que os demais e, assim, são mais suscetíveis à ocorrência



A médica Carmem Silvia Passos Lima, orientadora dos trabalhos: “Alguns genes polimórficos podem funcionar como ‘marcadores’ de indivíduos com alto risco para certos tipos de câncer”

do câncer de mama.

“O estudo já havia sido conduzido em homens com câncer de próstata, mas não em mulheres com câncer de mama. O risco de ocorrência do câncer de mama em mulheres com o genótipo variante foi extremamente maior do que o observado em mulheres com o genótipo selvagem”, disse Gustavo.

O genótipo variante esteve presente em 5% das mulheres com câncer de mama do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (Caism), mas não foi identificado em mulheres saudáveis. A pesquisa também demonstrou que o número de vasos sanguíneos foi maior em tumores de mama de pacientes com o genótipo variante do que em tumores de mama de pacientes com o genótipo selvagem.

“Gustavo identificou um grupo de mulheres com alto risco para

câncer de mama. Como foram diferentes os números de vasos em tumores de mulheres com os genótipos distintos, ele pode inferir que o polimorfismo atua na formação dos vasos sanguíneos do tumor. Já a descoberta da Gabriela foi também muito importante. Ela identificou um grupo de indivíduos com alto risco para leucemia mielóide aguda, doença que embora seja in comum, determina o óbito de 60% a 70% dos casos”, comentou Carmen.

Câncer de ovário – Na mesma linha de pesquisa, a médica Regina Sagarra estuda, há três anos, a suscetibilidade herdada ao câncer de ovário associada a polimorfismos gênicos na produção de vasos sanguíneos. O câncer de ovário representa 4% das neoplasias ginecológicas e é um tumor invasivo e complexo com mediana sensibilidade à

quimioterapia. O tratamento para pacientes com a doença depende, portanto, de uma boa abordagem cirúrgica para a remoção completa do tumor e suas extensões. O trabalho ainda está na fase de coleta de amostras em pacientes atendidas no Caism.

“Tentamos descobrir se os genótipos isolados ou associados de genes que estimulam ou inibem a formação de vasos sanguíneos alteram o risco para o câncer de ovário”, disse Regina.

“Embora sejam inegáveis os avanços terapêuticos em oncologia, o câncer ainda é considerado uma doença letal. Alguns genes polimórficos podem funcionar como ‘marcadores’ de indivíduos com alto risco para certos tipos de câncer, que mereçam receber atenção diferenciada para a prevenção das doenças”, explicou Carmen.

Fotos: Antônimo Perri

Pacientes sob risco serão convocados

O cálculo do risco de ocorrência da leucemia mielóide aguda foi realizado com pacientes atendidos no Hemocentro e indivíduos saudáveis da região de Campinas, chamados de controles do estudo. No total, foram coletadas mais de 300 amostras de sangue. Os controles e os familiares de pacientes de grupos de alto risco para a leucemia mielóide aguda serão convocados para uma consulta pelo grupo de oncogenética do ambulatório de oncologia do HC da Unicamp.

“Do ponto de vista ético, é nosso dever orientar esses indivíduos dos riscos da leucemia mielóide aguda associados à exposição a carcinógenos ambientais. De forma geral, serão orientados a evitar determinadas profissões, como atuar em indústrias petroquímicas, indústrias siderúrgicas e postos de gasolina ou contato com carcinógenos, incluindo o tabaco”, explicou Carmen.

Já aqueles que necessitarem de orientações especiais sobre como evitar a exposição ocupacional a agentes químicos serão avaliados por médicos da área de medicina do trabalho.

Familiares de pacientes com câncer de mama com o genótipo variante serão também convocadas para consulta no ambulatório de oncogenética para que se possa identificar outras mulheres de alto risco para a doença na mesma família. “Essas pacientes merecerão atenção especial para a prevenção da doença com os exames convencionais como a auto-palpação, a mamografia, a ultra-sonografia e a ressonância magnética das mamas”, disse Gustavo.

Segundo o autor do estudo, a pesquisa avaliou apenas uma amostra isolada da população de mulheres da região. Estudos adicionais com maior casuística e envolvendo mulheres de outras regiões do país serão fundamentais para obter conclusões consistentes sobre o papel do gene no risco de câncer de mama.

“Caso os resultados obtidos se confirmem, parece-me justificado que se realize a genotipagem como exame de rotina em mulheres adultas”, disse Carmen. O custo de uma genotipagem é de R\$ 8,00 enquanto que uma mamografia custa de R\$ 40,00 a R\$ 260,00, segundo levantamento feito pela equipe. Entretanto, segundo Carmen, um exame não substituirá o outro. A genotipagem servirá para identificar mulheres de alto risco para o câncer de mama, que possam ser submetidas à mamografia mais precoce ou de forma mais freqüente que as demais.



O biólogo e doutorando Gustavo Jacob Lourenço: “As pacientes merecerão atenção especial para a prevenção da doença”



A médica Regina Sagarra, que assumiu a supervisão do serviço há três anos: cadastro de pacientes com câncer é referência na região de Campinas

Serviço do HC amplia base de dados

Trabalho realizado no Registro Hospitalar do Câncer (RHC) do Hospital de Clínicas (HC) readequou e ampliou a base de dados de pacientes com câncer atendidos no HC da Unicamp. O RHC foi instituído em 2000 pelo Ministério da Saúde e tem força Normativa de Lei. De acordo com a portaria, todos os Centros de Alta Complexidade e hospitais que atendem pacientes com câncer devem reportar os casos novos, bem como seu seguimento ao longo do tempo, à Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP).

De acordo com Regina Sagarra, que assumiu a supervisão do serviço há três anos, até 2005, o HC tinha apenas três mil casos registrados com cadastros ou seguimentos por vezes, inadequados, o que não representava, satisfatoriamente, um hospital de grande porte. Os casos registrados foram revistos e os novos casos, assim como seus seguimentos, também.

“Hoje, a nossa base de dados já conta com 9.500 casos cadastrados de pacientes atendidos nos ambulatórios do HC, no Hemocentro e no Gastrocentro”, explicou Regina. Regina lembrou que o RHC é um cadastro de responsabilidade do hospital e não do serviço de oncologia. Entretanto, como o oncologista tem uma formação ampla, que o permite transitar por todas as áreas de diagnóstico e tratamento de pacientes com câncer com facilidade, à época julgou-se que a oncologia seria a especialidade que reuniria mais condições para organizar esta base de dados.

Para transformar uma base de dados insatisfatória em satisfatória a partir dos dados do RHC já disponíveis, Regina criou um modelo de linhas de tendências para determinar o número de casos novos e de seguimentos de pacientes que deve-

ria ser cadastrados no serviço por período de tempo.

O sucesso desse trabalho e o cumprimento das metas estabelecidas se devem, na opinião de Regina, ao trabalho das registradoras Angela Santos e Stella Langone. Hoje, o sistema adotado no HC para o cadastro de pacientes com câncer é referência e modelo para outros hospitais da região de Campinas.

O sistema também serve de ferramenta para avaliar a qualidade do serviço público. Um dos campos obrigatórios a ser preenchido é a data em que o paciente foi atendido pela primeira vez na Unicamp devido ao câncer. E o segundo campo obrigatório é a data do diagnóstico do câncer.

“O intervalo estabelecido pelas duas datas é o tempo necessário para o diagnóstico do tumor. Em geral, quanto menor o tempo do diagnóstico, melhor a qualidade do

serviço”, explicou Regina.

Os dados também constituem ferramentas auxiliares no gerenciamento dos gastos públicos em serviços variados de atendimento a pacientes oncológicos, ao identificar qual tipo de câncer predomina em cada um deles.

Regina recebeu a menção honrosa pelo trabalho “Importância do planejamento estratégico na viabilização do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) no Hospital das Clínicas da Unicamp: do ruim ao bom”, apresentado durante o IV Encontro dos Registros Hospitalares de Câncer do Estado de São Paulo da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), ocorrido em 2007, na cidade de Santos, São Paulo.

“O trabalho desenvolvido pela Regina possibilitou a reestruturação do RHC do HC da Unicamp e o transformou em um serviço de referência para a região”, confirmou Carmen.

Cientistas são premiados no Brasil e no exterior

A avaliação dos papéis de polimorfismos gênicos em tumores não é recente. Entretanto, a maioria dos estudos internacionais são setorializados e restritos aos países de origem da pesquisa. O que difere os trabalhos do Laboratório de Genética do Câncer é a população brasileira. Composta por diversas etnias, a miscigenação das raças permitiu aos pesquisadores do grupo obter dados que são específicos da região e talvez do país. Além disso, Campinas é uma cidade altamente industrializada onde se vê a manifestação de “duas doenças de primeiro mundo”: o câncer de mama e a leucemia.

Em 2005, a equipe do Laboratório de Genética do Câncer foi convidada para participar do “International Collaborative Group on Genetic Susceptibility to Environmental Carcinogens (GSEC)”, que inclui os grupos “Unit of Environmental Cancer Epidemiology (IARC)”, da França; “Epidemiologic and Biostatistics Program (NCI)”, dos Estados Unidos e “University degli Studi di Torino Servizio di Epidemiologia dei Tumori”, da Itália e inserir os resultados obtidos em estudos de polimorfismos gênicos e risco de câncer de indivíduos da população brasileira.

“Estes resultados serão avaliados juntamente com os de outros países do mundo para verificar os papéis dos polimorfismos gênicos específicos no risco de câncer na população mundial”, explicou Carmen.

Pela pesquisa “Importante influência dos polimorfismos C609T do gene *NQO1* e T6235C e A4889G e do gene *CYP1A1* na suscetibilidade à leucemia mielóide aguda”, Gabriela ganhou o prêmio Adolfo Lutz, do XV Congresso Acadêmico da Unicamp (COMAU) e o prêmio Lopes de Faria, concedido pela FCM aos alunos de iniciação científica, em 2006. Também recebeu a



A aluna de medicina Gabriela Góes Yamaguti: prêmios no Brasil, na Austrália e nos Estados Unidos

menção honrosa, concedida pelo Comitê Científico do XV Congresso Interno do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic) e de melhor trabalho na categoria “Tema Livre”, concedido pelo Comitê Científico do XV Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica, em 2007.

Gabriela recebeu, ainda, o prêmio “Travel Award”, concedido pelo Comitê Científico do “12th Congress of the European Haematology Association” ocorrido em Viena, Áustria, em 2006 e o prêmio “Travel Award”, concedido pelo Comitê Científico da “American Society of Hematology” durante o seu 49º Encontro Anual, ocorrido em Atlanta, Estados Unidos, em 2007.

Gustavo recebeu o “Travel Award” concedido pelo Comitê Científico do “31st Congress of the European Society of Medical Oncology”, ocorrido em Istambul, Turquia, em 2006, para o trabalho intitulado “Alto risco de ocorrência de câncer de mama esporádico em indivíduos com o polimorfismo D104N do gene *COL18A1*”.

Ele também recebeu, em novembro de 2007, da Escola Paulista de Medicina, durante o XXVI Congresso Brasileiro de Patologia Clínica, realizado em Bento Gonçalves, a menção honrosa pelo trabalho “Densidade de microvasos em pacientes com câncer de mama e polimorfismo do gene codificador de endostatina”.

“A oncologia já apresenta sinais de crescimento no ensino e na pesquisa. Espero que, daqui a pouco tempo, os pesquisadores do grupo da odontologia, da nutrição, da psicologia e de todas as demais áreas que compõem o atendimento multidisciplinar da especialidade também mereçam destaque por seus trabalhos”, concluiu Carmen.