

Estudo identifica perfil genético de bactéria causadora de câncer gástrico

Foto: Antoninho Perri

H. pylori é responsável por várias doenças que atingem principalmente o estômago

ISABEL GARDENAL
bel@unicamp.br

A farmacêutica bioquímica Bruna Maria Roesler conseguiu identificar em sua tese de doutorado, recentemente defendida na Faculdade de Ciências Médicas (FCM), o perfil genético de cepas da bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) no câncer gástrico precoce e no avançado, em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta ou à cirurgia no Centro de Diagnóstico de Doenças do Aparelho Digestivo (Gastrocentro) da Unicamp. Ela conseguiu observar diferença no gene *cag-A*, que pertence a uma “ilha de patogenicidade”. Seu sistema de agressão consiste na produção de substâncias que aderem à mucosa gástrica. A farmacêutica, orientada pelo gastroenterologista da Universidade José Murilo Robilotta Zeitune, constatou que o risco de câncer avançado nas pessoas contaminadas com a bactéria que contém esses genes é três vezes maior. O estudo foi efetuado em cinco regiões genômicas principais (*urease C*, *vac-A*, *cag-A*, *cag-T* e *dup-A* em suas duas regiões).

O *H. pylori*, explica Zeitune, é uma bactéria responsável por várias doenças gástricas que acometem a população mundial e fica localizada principalmente no antro, porção final do estômago, “não penetrando nem a mucosa do estômago e nem o duodeno”, informa. Esse microrganismo determina danos fundamentalmente ligados à úlcera gástrica e duodenal, a maioria das gastrites crônicas, a 60% dos adenocarcinomas do estômago e ao linfoma do tipo Malt (neoplasias com características especiais que apresentam disseminação sistêmica apenas em estágios avançados). Existem hoje, no entanto, outras doenças fora do aparelho digestivo relacionadas ao *H. pylori*, enfatiza a farmacêutica, que desde o mestrado investiga essa bactéria mediante técnicas de biologia molecular.

Nesse aspecto, na Unicamp, a linha de pesquisa de Zeitune também vem decifrando a relação do *H. pylori* com a púrpura trombocitopênica idiopática (doença caracterizada pela destruição das plaquetas). Vem estudando ainda a relação da bactéria com doenças do fígado e, recentemente, publicou um trabalho com a professora Helena Grotto, do Departamento de Patologia Clínica, avaliando o *H. pylori* com alguns casos de anemia ferropriva (redução da quantidade total de ferro corporal até a exaustão das suas reservas; o fornecimento de ferro é insuficiente para atingir as necessidades de diferentes tecidos, incluindo as necessidades para a formação da hemoglobina e dos glóbulos vermelhos).

O *H. pylori* desde 1994 é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um carcinógeno tipo I – ou seja, um agente que causa câncer –, tendo uma nítida associação com o câncer gástrico, principalmente do tipo intestinal. No presente estudo, o câncer desse tipo pareceu estar relacionado à presença da bactéria, que provoca lesões iniciais na mucosa gástrica e que



vão se agravando, podendo evoluir para o câncer. “No Brasil, o diagnóstico do câncer gástrico precoce tem sido realizado em torno de 10% a 13% da população. No Japão, ele bate à casa dos 40% e, por este motivo, o país se especializou na sua detecção”, conta o médico.

O câncer precoce, aquele que apenas acomete a mucosa e a submucosa, pode ser curável na maioria dos casos, tranquilizam Zeitune e Bruna Roesler. Acontece que o diagnóstico é feito muito tardiamente, devido à ausência de sintomas no início da doença ou ao autotratamento. Por isso ele caminha para o câncer avançado. Mesmo assim, ele pode permanecer precoce por longos anos, o que leva a supor, eventualmente, o seu potencial ao desaparecimento, frisa o médico.

Características

Como o *H. pylori* acaba sendo a mola propulsora para muitas manifestações do câncer gástrico, a ideia foi entender se essa bactéria que está no câncer gástrico precoce é igual àquela presente no câncer avançado. “Conseguimos verificar uma diferença que pode trazer luz no sentido de explicar por que esse câncer gástrico precoce se transforma em avançado e o tempo que isso leva para acontecer”, afirma o gastroenterologista. “Nossa pesquisa identificou uma diferença genética nessa bactéria e o próximo passo será saber como está o seu sequenciamento, tanto no câncer precoce quanto no avançado. Pela primeira vez aprofundamos o estudo do *H. pylori* com o câncer gástrico precoce.”

A descoberta foi bastante interessante, na opinião do especialista, já que o portador do câncer precoce tem reais chances de cura em 90% dos casos. Segundo ele, o Gastrocentro segue hoje cerca de 120 pacientes nessas condições. Além do mais, relata ele, a unidade soma profissionais capacitados para fazer diagnóstico inicial desse câncer, o que aumentaria as possibilidades de cura desses pacientes. “Todos nossos endoscopistas têm formação no Japão e estão aptos a diagnosticar imagens atípicas no estômago.” Estatisticamente, o perfil genético

do câncer gástrico precoce, esclarece a farmacêutica, é um pouco diferente do avançado. Isso de certa forma permitirá desenvolver mais linhas de pesquisa relacionadas ao assunto e procurar outros genes associados ao câncer precoce. “Contudo, o mais importante foi levantar o problema desse câncer, não somente do ponto de vista clínico. É preciso entender como ele caminha, ou para ser avançado ou para permanecer como ele está, ou até para desaparecer.”

Até o momento não se sabe exatamente como essa bactéria leva à formação da úlcera. Normalmente a etiopatogenia é o *H. pylori*. “O que temos certeza é que, quando um paciente tem uma úlcera duodenal e presença de *H. pylori*, a sua erradicação leva à cicatrização da lesão ulcerada. Isso já sabemos. Agora, ainda não está esclarecido como ele causa a lesão crônica”, pontua a farmacêutica.

O câncer gástrico é dividido em dois tipos principais: o intestinal e o difuso. O tipo intestinal é mais associado ao *H. pylori* e fica localizado geralmente na região de maior concentração dessa bactéria no estômago, sendo que 95% são adenocarcinomas tanto precoces como avançados.

Ainda no tipo intestinal, acredita-se que a bactéria provoque uma cascata de alterações, facilitando o desenvolvimento do câncer. Esta cascata começa com inflamação na mucosa gástrica, muitas vezes assintomática, e que pode levar a inflamações mais graves como uma gastrite atrófica (situação em que diminuem muito as células da mucosa do estômago), que ainda conduziria a uma outra inflamação mais grave, que seria uma metaplasia intestinal. Esta metaplasia, por sua vez, levaria à displasia, que finalmente resultaria em uma neoplasia, que é o câncer.

Rotina

Zeitune menciona que, no protocolo de atendimento do Gastrocentro, suspeita-se de câncer na vigência de quadros sintomáticos, com pacientes na faixa etária entre 50 e 60 anos, sem muita disposição para se alimentar, com anemia e histórico familiar de câncer. O padrão

Bruna Maria Roesler, autora da tese, com o professor José Murilo Robilotta Zeitune, orientador: risco de câncer avançado nas pessoas contaminadas com a bactéria é três vezes maior

ouro para o diagnóstico do câncer gástrico é a endoscopia digestiva alta.

Sobre as perspectivas para os pacientes com câncer precoce, o médico realça que elas são boas. Se detectado nesta fase, através de terapêutica endoscópica, em geral não exige procedimento cirúrgico e raramente requer cirurgia aberta. A sobrevida em cinco a dez anos gira em torno de 90%, e o paciente fica praticamente curado. De outra via, se o câncer é avançado, depois de cinco anos essa sobrevida cai para 20%.

Um comportamento que está chamando a atenção de Bruna Roesler e de Zeitune é que, apesar do câncer gástrico ser frequente no Brasil, na região Sudeste ele parece estar diminuindo a sua prevalência, e curiosamente nas mulheres. Esta queda já é visível em países desenvolvidos como os Estados Unidos, desde a década de 1940.

O câncer gástrico, ressalta Bruna Roesler, depende da interação de três fatores para o seu desenvolvimento: além da presença da bactéria, as características genéticas de cada indivíduo contaminado e fatores ambientais como o tipo de alimentação, por exemplo. “O consumo de alimentos salgados, enlatados e com muitos conservantes pode propiciar um aumento no número desse câncer”.

Ainda que desconhecendo o mecanismo de transmissão da bactéria, já é fato que as baixas condições sanitárias e de higiene colaboram sobremodo para a contaminação. “Além disso, quem vive em locais menos favorecidos economicamente tem uma proporção mais alta de contaminação pela bactéria”, esclarece a farmacêutica. “Quando essas condições melhoram, diminuem as incidências de doenças associadas à infecção pela bactéria.”

Publicação

Tese de Doutorado “Detecção e análise dos padrões genéticos de cepas do *Helicobacter pylori* em amostras de tecido gástrico obtidas de pacientes com adenocarcinoma gástrico distal do tipo intestinal nos estágios precoce e avançado”
Autora: Bruna Maria Roesler
Orientadores: José Murilo Robilotta Zeitune e Sandra Cecília Botelho Costa
Unidade: Faculdade de Ciências Médicas (FCM)
Financiamento: Capes