

Pesquisa da FOP sugere epigenoma pré-neoplásico relacionado à periodontite crônica

Estudo desenvolvido em Piracicaba foi publicado na revista *Oncotarget*



Aline Cristiane Planello (em primeiro plano), autora da tese, e a professora Ana Paula de Souza, orientadora: análises em larga escala de amostras de tecido gengival

CÉSAR MAIA
Especial para o JU

Com o objetivo de entender o possível mecanismo implicado na associação entre doença periodontal crônica e câncer oral, a professora Ana Paula de Souza, da Área de Histologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP) da Unicamp, desenvolve projeto desde 2011 em colaboração com o pesquisador Daniel Diniz De Carvalho, do Princess Margaret Cancer Centre, no Canadá. O foco principal das investigações foi a Epigenética - informações não-genéticas ligadas ao DNA que, sem mudar sua sequência, podem “ligar” ou “desligar” um gene.

A pesquisa recebeu apoio financeiro da Fapesp no âmbito do programa Jovem Pesquisador, e também foi tema da tese de doutorado da pós-doutoranda Aline Cristiane Planello, sob orientação dos professores Ana Paula de Souza e Daniel de Carvalho. Parte do estudo foi desenvolvida no Laboratório de Biologia Molecular da Área de Histologia da FOP. A pesquisadora também fez investigações no Laboratório de Epigenética, liderado pelo professor Carvalho. No Canadá, Aline permaneceu por dois anos.

O estudo rendeu publicação na revista científica *Oncotarget*, especializada em assuntos relacionados ao câncer. “A ideia era tentar encontrar alterações epigenéticas que fossem comuns à inflamação crônica periodontal e ao câncer oral, o que acabou

resultando no primeiro estudo publicado na literatura científica mundial que sugere possível mecanismo molecular associado com a relação periodontite crônica e câncer oral”, explica a professora Ana.

Como já havia sido identificado que a periodontite crônica pode aumentar a incidência do câncer oral, a investigação ocorreu no nível molecular para entender o que acontece na periodontite crônica, enquanto inflamação crônica, que poderia predispor aquele tecido ao desenvolvimento de um tumor. Por meio de análises em larga escala de amostras de tecido gengival saudável e afetado pela periodontite crônica, os pesquisadores observaram diferenças epigenéticas em regiões regulatórias específicas do genoma entre as amostras de periodontite e as amostras saudáveis.

“Alterações epigenéticas específicas observadas nas amostras de periodontite crônica são também encontradas nas amostras de câncer oral. É importante ressaltar que não se observam essas alterações nas mesmas regiões quando os resultados em periodontite crônica são comparados a dois outros tipos de câncer, que também estão associados à inflamação crônica, sugerindo que os resultados observados na periodontite são específicos e diretamente relacionados ao câncer oral. Nós mostramos também que a função de regiões regulatórias (conhecidas como enhancers), que são responsáveis por garantir especificidade no controle da expressão do DNA, é afetada pelas alterações epigenéticas encontradas na inflamação crônica e no câncer”, explicou.

Para a professora Ana Paula, a importância desse novo achado tem impacto na maneira como os profissionais dentistas devem observar a doença periodontal que tem grande incidência no país. “A importância da prevenção e a necessidade de tratamentos bem sucedidos ganham força diante destes resultados que mostram que a gravidade da periodontite vai além do fato de comprometer a manutenção do dente em função na cavidade oral, há aumento do risco a uma doença gravíssima que é o câncer”, analisa. “A inflamação crônica na cavidade oral deverá ser vista como um fator de risco ao câncer oral, tal qual o consumo de bebidas alcoólicas e cigarro”.

O câncer de boca está entre os cinco tipos que mais matam no mundo, e as cirurgias para remoção de um tumor na cavidade oral são invasivas e mutilantes, sendo comum a necessidade de remoção de parte da maxila/mandíbula ou da língua. “Isto gera sequelas graves e promove dificuldades para o indivíduo se alimentar ou mesmo manter o convívio social, podendo gerar baixa autoestima e quadros de depressão”, explica Ana Paula. Em alguns casos, o indivíduo pode morrer não pelo câncer em si, mas pelas sequelas deixadas pela doença.

Embora as pesquisas em câncer oral tenham avançado muito na área odontológica, esse cenário ainda é tímido com relação às pesquisas na área de epigenética dentro da odontologia. Enquanto a área da genômica se preocupa em estudar altera-

ções na sequência de bases do DNA (mutações genéticas), o campo da epigenética foca nas alterações químicas do DNA e das proteínas associadas a este. Com isso, a inflamação propicia as mudanças no equilíbrio do microambiente celular que podem levar, por conseguinte, a alterações químicas do DNA.

A motivação para o estudo surgiu a partir de uma conversa da professora Ana com um colega da Área de Semiologia. “Ele havia comentado que por observação própria nunca havia visto um câncer de boca em uma mucosa oral que não estivesse inflamada”, conta a professora.

Em 2009, surgiu a oportunidade de realizar um pós-doutorado no Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, em São Paulo. Realizou estudos junto a um grupo de genômica, cujo foco era a pesquisa em câncer de cólon (intestino). A inflamação crônica é o principal fator de risco para o desenvolvimento de tumores no cólon. “A pessoa portadora de doença inflamatória crônica no intestino é acompanhada pelo médico, sendo alguns exames recomendados como rotina. Percebi durante o tempo em que estive no Instituto Ludwig que havia semelhanças em diversos pontos entre doença periodontal crônica e doença inflamatória crônica no intestino”, esclarece. Uma vez que já existiam trabalhos mostrando a relação entre câncer oral e a doença periodontal, ela decidiu seguir essa linha de investigação sobre o mecanismo epigenético.