



REFLEXÃO

150 YEARS ON CANCER CHALLENGING: WHAT DOES IT MEAN, WHERE ARE WE?

150 ANOS DE LUTA CONTRA O CÂNCER. QUAL O SEU SIGNIFICADO E ONDE ESTAMOS?

150 AÑOS DE LUCHA CONTRA EL CANCER ¿QUAL ES SU SIGNIFICADO Y EN QUE PUNTO ESTAMOS?

Fernando Raphael de Almeida Ferry¹, Marilza Campos de Magalhães², Rogerio Neves Motta³,
 Patrícia Canelha Ribeiro-Alves⁴, Maria Helena Roustand Rabay Vermot-Petit-Outhenin⁵,
 Carlos Alberto Morais de Sá⁶

ABSTRACT

Cancer is considered genetic disease caused by mutations in genes governing cell growth or chromosomal events as amplifications, deletions, inversions or translocations. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with cancer. It was identified 1.42 million polymorphisms in the human genome. Epigenetic modulation may be a key in cancer development and metastasis. Chromatin-histone complex is modified by chemical reactions. MicroRNAs incorporated in mRNA targets influence biological processes as development, differentiation and apoptosis. Apoptosis is a cellular programme death by extrinsic cell surface death-mediating receptor, mitochondrial mediated intrinsic pathway or non-apoptotic forms of cell death. In cancer there seems be failure, loss or absence of forms of cell death and overactivation of kinase growth factor receptors. **Conclusion:** At 150 years on cancer challenging, we do not know what it does mean, nor cure has been achieved. **Descriptors:** Cancer a non solved problem. Tumorigenesis complex and conflict mechanisms. Cancer treatment and prevention.

RESUMO

Câncer considerado doença genética causada por mutações em genes que comandam o crescimento celular ou eventos cromossomais como amplificações, deleções, inversões ou translocações. Os polimorfismos nucleotídicos únicos (SNPs) associam-se ao câncer. Identificaram-se 1.42 milhões de polimorfismos no genoma humano. Modulação epigenética pode ser chave no surgimento do câncer ou metástases. O complexo cromatina-histona pode ser modificado através de reações químicas. MicroRNAs incorporados a RNA maduros influenciam processos biológicos como desenvolvimento, diferenciação e apoptose. Apoptose é morte celular programada, via ativação extrínseca do receptor da morte na superfície celular, ativação intrínseca mitocondrial ou formas de morte por outras vias. No câncer há falhas no processo de morte, ocorrendo superativação dos receptores de fatores de crescimento dependentes de quinases. **Conclusão:** Em 150 anos de desafio ao câncer, desconhecemos seu significado e como curá-lo. **Descritores:** Câncer doença não resolvida, Tumorigenesis mecanismos complexos e conflitantes, Tratamento e prevenção do câncer.

RESUMEN

Câncer es considerado enfermedad genética por mutaciones en genes que comandan el crecimiento celular o eventos cromosómicos como ampliaciones, delecciones, eversionses o translocaciones. Los polimorfismos nucleotídicos únicos (SNPs) están asociados al cáncer. Fueron identificados 1,42 millones de polimorfismos del genoma humano. Modulación epigenética es clave en aparecimiento del cáncer o metástasis. El complejo cromatina-histona es modificado por reacciones químicas. MicroRNAs incorporados a RNA maduro influencia procesos biológicos como desarrollo, diferenciación y apoptosis. Apoptosis es muerte programada, vía activación extrínseca del receptor de muerte en la superficie celular, intrínseca por mitocondria o por otras vias. En el cáncer hay fallas de formas de muerte, ocurriendo superactivación de los receptores de factores de crecimiento dependientes de quinases. **Conclusión:** Después de 150 años de desafío contra el cáncer seguimos desconociendo su significado y como curarlo. **Descriptor:** Cáncer enfermedad no resuelta. Tumorigenesis mecanismos complejos y conflictuosos. Tratamiento y prevención del cáncer.

¹ Professor Associado de Clínica Médica e AIDS/Departamento de Medicina Geral/Escola de Medicina e Cirurgia/Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. E-mail: fernandoferry@hotmail.com. ² Professora Associada/DMG/EMC/UNIRIO. E-mail: marilzacm@terra.com.br. ³ Professor Assistente/DMG/EMC/UNIRIO. E-mail: rnmotta@hotmail.com. ⁴ Médica Oncologista/DMG/EMC/UNIRIO. E-mail: pribeiroalves@yahoo.com.br. ⁵ Professora de Ginecologia/Mastologia/DMG/EMC/UNIRIO. E-mail: dra@vermot.com.br. ⁶ Professor Titular/DMG/EMC/UNIRIO. E-mail: c.moraisdesa@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Câncer é termo genérico aplicado aos tumores malignos. A palavra câncer vem do latim *carcinus* e significa caranguejo. Câncer é também chamado de neoplasia, que representa crescimento novo ou tumor, isto é, aumento de volume. A palavra grega *oncós* significa massa, volume ou tumor.

O grau de malignidade (alto grau, grau intermediário ou baixo grau), dependerá do comportamento invasor, da capacidade de recidiva, crescimento e disseminação para órgãos ou tecidos distantes¹. Tumores diferenciados (baixo grau) têm células semelhantes às células normais, proliferam menos, são menos agressivos, enquanto os indiferenciados (alto grau) são proliferativos e extremamente agressivos.

A população brasileira nos últimos anos vem concentrando proporção cada vez maior de indivíduos idosos com maior risco para desenvolvimento de câncer. No Brasil, em média, são registrados 300 mil novos casos anuais e mais de 100 mil mortes. O principal câncer presente na população brasileira é o de pele, seguido pelos de mama, estômago, pulmão e próstata.

As causas que promovem o aparecimento do câncer em um indivíduo são múltiplas e frequentemente sobrepostas ou associadas. Fatores do ambiente, estilo de vida, determinantes genéticos e epigenéticos têm importância no surgimento do câncer^{2,3}. As radiações ultravioletas podem provocar tumores de pele; o hábito de fumar os dos aparelhos respiratórios, urinário, genital, gastrointestinal e pâncreas; o álcool está implicado em neoplasias da cabeça, pescoço e esôfago; fatores hormonais com os de próstata, mama e corpo do útero. Agentes vivos como bactérias, vírus e fungos podem ser responsáveis pelos de estômago, colo do útero e linfomas. Radiações ionizantes e

quimioterápicos antitumorais estão relacionados às leucemias e outros tumores.

Há fortes indícios que dietas pobres em vegetais crus, ricas em gorduras, açúcares e carnes vermelhas estariam implicadas nos tumores da mama e tubo gastrointestinal. Vida sedentária e obesidade estariam associadas aos tumores da mama, colorretal e pulmão.

Tumorigênese: mecanismos, complexidade e conflitos

Nas últimas décadas o câncer foi considerado como doença genética em função das mutações de genes que comandariam o crescimento celular. Essas mutações são substituições de nucleotídeos ou eventos cromossômicos como amplificações, deleções, inversões e translocações². A partir de 2004 técnicas de alta resolução no ordenamento do DNA revelaram a existência freqüente e complexa de enorme variabilidade genética no câncer e em indivíduos susceptíveis, ocorrendo a identificação de elevado número de cópias com regiões variáveis (CNVs). Foram cerca de 21 mil CNVs nos genomas humanos, colocando-se em questão qual o verdadeiro efeito dessas variações genéticas como predisponentes de câncer, valor de sua expressão genética ou qual o verdadeiro perfil do genoma tumoral⁴. Afinal, que mutação genética seria responsável pelo surgimento da célula cancerosa²? Há que se considerar que antes das técnicas de alta resolução, em 2001, foram reconhecidos no genoma humano 1,42 milhão de polimorfismos, o que sugere a existência de um polimorfismo nucleotídico único (SNP) para cada mil a três mil pares de base.

Alterações epigenéticas ocorrem no genoma humano sem que hajam alterações no DNA primário ou em suas sequências nucleotídicas. A modulação epigenética pode ser um dos mecanismos básicos para o aparecimento do câncer. A cromatina nuclear nos nucleosomas

pode sofrer ação de acetilação, fosforilação, metilação ou ADP-ribosilação, sobre os octâmeros de histonas e ativar ou não, sequências nucleotídicas do DNA. Essas interações DNA-histona ativam fatores de transcrição (NF- κ B, tubulina, Hsp90, Stat 1,3, etc.) que na dependência do tipo de estímulo ocorrido desencadeariam proliferação celular, apoptose ou processo metastático⁽⁹⁾. Também pequenas moléculas não codificáveis de RNA, advindas da ação da polimerase II do RNA nuclear, em nível pós-transcricional, chamadas de microRNAs, ao se incorporarem à estrutura de um RNA maduro, podem provocar alterações metabólicas, proliferação celular, diferenciação ou apoptose. Essas ações são na verdade provocadoras de ativação ou supressão de genes. Estima-se que 30% dos genes humanos possam ser alvos de MicroRNAs¹⁰.

Os receptores de membrana celular e mitocondriais dimerizam ou heterodimerizam ao serem ativados, porém essas vias químicas também podem ser acionadas por sensores. Esses receptores ativados como os de proliferação do peroxisoma poderiam agir como fatores de transcrição (PPAR γ) regulando a proliferação celular, diferenciação ou a carcinogênese, além de possíveis ações metabólicas sobre o diabetes e aterosclerose¹⁶.

Receptores de vias proliferativas ou antiapoptóticas, presentes na membrana celular, interagem no citosol com mais de 500 quinases já identificadas¹⁷, entre as quais se destacam a tirosinoquinase e serina-treoninaquinase. Essas quinases controlam a ativação dos receptores de fatores de crescimento, mas quando são alvos de agentes químicos inibidores, transformam-se em vias indutoras de apoptose.

As quinases regulam receptores de crescimento epidérmico (HERs), fator 1 insulina simile (IGF-1R), C-met, RET, Src, c-Abl, PKA,

moléculas de adesão (integrinas), proteína G, fosfatidase-3-quinase / Akt / mTOR, proteínoquinase ativada por mitógenos (MAPK / P38 / MEK / ERK), do desenvolvimento de plaquetas (PDGF), endotélio vascular (VEGF), Kit (célula tronco), Flt (fígado fetal), ciclinas (CDK), etc^{15, 17}.

Muitos são os pontos críticos para controle do estresse genotóxico ou lesões do DNA. O ciclo celular é naturalmente mantido em equilíbrio, porém quando irreparavelmente lesado, a apoptose ou a necrose ocorrem automaticamente. Apoptose é o processo ativo energético onde a membrana plasmática é conservada, porém há condensação nuclear, fragmentação e degradação protéica. Na necrose, ao contrário, a membrana plasmática se desfaz, o processo é passivo, há vacuolização citoplasmática e sobram restos celulares no meio extracelular^{11,12}. A apoptose pode ser extrínica (membrana celular), através de citoquinas membros da família do fator de necrose tumoral (TNF, Fas, TRAIL, DR4, DR5), que ativam caspases 8,3,6,7¹³ ou via intrínica (mitocôndrias), através da liberação do citocromo c, ativação do fator 1, caspase 9 e ATP¹⁴. Há vias de apoptose independentes das caspases como o fator indutor da apoptose (AIF) e da endonuclease G.

Na estrutura celular dos tumores malignos podem existir falhas, erros ou perdas nos mecanismos de apoptose/necrose em diversos subgrupos populacionais^{11,13,14}. A correção se daria pela restauração dos mecanismos normais de morte, isto é, restauração dos reguladores de morte com ativação de todas as vias químicas sinalizadoras de morte celular^{9,11,12,13,14,15,16,17,18,19}.

Tratamento e Prevenção

Os tumores iniciais locais são tratados por retirada cirúrgica e/ou é adicionado radioterapia, como forma de extensão terapêutica para o

método cirúrgico aplicado. Quando os tumores são locais, porém extensos, há opções iniciais de radioterapia ou uso de medicamentos antineoplásicos, para redução de volume e possibilitar eventual intervenção cirúrgica posterior (neoadjuvância). A cura pelo tratamento local esbarra nas evidências posteriores de recidiva local ou a distância. O câncer passou então a ser entendido como doença potencialmente de caráter sistêmico, podendo já haver disseminação pré-tratamento inicial em outros órgãos ou sistemas do organismo humano, quando do tratamento local ou mesmo, haver resistência primária às medidas iniciais tomadas (adjuvância)^{20,21,21,23,24}.

Tumores volumosos avançados, primariamente resistentes ou metastáticos têm prognóstico ruim com índice de 5 anos de sobrevida inferior a 1% e sobrevida média de 4-6 meses²⁵. Grande parcela de pacientes atendidos no Brasil é avançada na sua apresentação (Estádio IV). Para essas apresentações clínicas a inovação é a tentativa de tratamento através das combinações de agentes antineoplásicos clássicos, radiações ionizantes e os novos agentes biológicos²⁶. Há um enorme esforço para o desenvolvimento de novos medicamentos que visem inibir angiogênese, receptores de crescimento e alvos epigenéticos ou descobrir medicamentos promotores de morte celular. A excessão do mesilato de imatinib, os resultados de remissão completa de longo prazo com os novos agentes biológicos identificados são precários, além de ocorrer enorme variedade de efeitos adversos graves²⁷.

A prevenção do câncer representa um formidável desafio de mudanças no meio ambiente, no estilo de vida, programas de educação preventiva, quimioprevenção medicamentosa permanente e estabelecimento de

facilidades de acesso ao diagnóstico precoce no Brasil.

CONCLUSÃO

Ingressamos no novo milênio curando efetivamente algumas formas de leucemias, linfomas, tumores germinativos e tumores epiteliais, quando ocorre diagnóstico precoce, sendo o exemplo de sucesso os tumores da mama. Infelizmente em cerca de 150 anos de luta contra o câncer, mal conseguimos entender seus mecanismos químicos complexos de surgimento tumoral e morte celular. A prevenção está distante, depende do meio ambiente, mudanças no estilo de vida, elevação dos níveis educacionais e recursos financeiros que garantam quimioprevenção medicamentosa permanente para os indivíduos, além de garantia de adesão ao tratamento de longo prazo.

REFERÊNCIAS

- 1- Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J, Miyajima K, Shimada Y, Imai K. et al. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of lung to perioperative adjuvant chemotherapy. *Anti-Cancer Drugs*. 2010. 21 (1):89-93.
- 2- Sjoblom T. Systematic analysis of cancer genome: lessons learned from sequencing most of the annotated human protein-coding genes. *Curr Opinion Oncol*. 2008. 20(1):66-71.
- 3- Sun y, Xun K, Wang Y, Chen X. A systematic review of anticancer properties of berberine, a natural product from Chinese herbs. *Anti-cancer Drugs*. 2009. 20(9):757-769.
- 4- Shlien A, Malkin D. Copy number variation and cancer susceptibility. *Curr Opinion Oncol*. 2010. 22(1):55-63.
- 5- Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphism. *Nature*. 2001. 409:928-933.

- 6- Sebova K, Fridrichova I. Epigenetic tools in potential anticancer. *Anti-cancer Drugs*. 2010. 21(6):565-577.
- 7- Marks P, Rifking RA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nat Rev Cancer*. 2001. 1:194-202.
- 8- Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments. *Nat Rev Cancer*. 2006. 6:38-51.
- 9- Jazireh AR. Regulation of apoptosis-associated genes by histone deacetylase inhibitors: implications in cancer therapy. *Anti-cancer Drugs*. 2010. 21(9):805-813.
- 10- Davalos V, Esteller M. MicroRNAs and cancer epigenetics: a macroevolution. *Curr Opin Oncol*. 2010. 22(2):35-45.
- 11- Zhang C, Fan X, Xu X, Yang X, Wang X, Liang HP. Evodiamine induces caspase-dependent apoptosis and S phase arrest in colon lovo cells. *Anti-cancer Drugs*. 2010. 21(8):766-776.
- 12- Zhang LJ, Hao YZ, Hu CS, Ye Y, Xie ChP, Thorne RF, Hersey P, Zhang XD. Inhibition of apoptosis facilitates necrosis induced by cisplatin in gastric cancer cells. *Anti-cancer Drugs*. 2008. 19(2):159-166.
- 13- Lui K, Chen F, Zhang H. Antitumor effects by Wilfoside C3N treatment en ECA 109 cells. *Anti-cancer Drugs*. 2010. 21(6):625-631.
- 14- Chen DJ, Huerta S. Smac mimetics as new cancer therapeutics. *Anti-cancer Drugs*. 2009. 20(8):646-658.
- 15- LoPiccolo J, Granville CA, Gilles JJ, Dennis PA. Targeting Akt in cancer therapy. *Anti-cancer Drugs*. 2007. 18(8):861-874.
- 16- Han S, Roman J. Peroxisome proliferator-activated receptor γ : a novel target for cancer therapeutics? *Anti-cancer Drugs*. 2007. 18(3):237-244.
- 17- Rossignol E, Debiton E, Fabbro D, Moreau P, Prudhomme M, Anizon F. In-vitro antiproliferative actives and kinase inhibitory potencies of meridianin derivatives. *Anti-cancer Drugs*. 2008. 19(8): 789-792.
- 18- Achareza S, Chatterjee S, kumar P, Bhattacharjee M, Chaudhuri S. Induction of G1 arrest in glioma cells by T11TS is associated with upregulation of Cip1/Kip1 and concurrent downregulation of cyclin D(1and3). *Anti-cancer Drugs*. 2010. 21(1):53-64.
- 19- Haupt S, Haupt y. importance of p53 for cancer onset and therapy. *Anti-cancer Drugs*. 2006. 17(7):725-732.
- 20- Watson MB, Lind MJ, Cawkwell L. Establishment of in-vitro models of chemotherapy resistance. *Anti-cancer Drugs*. 2007. 18(7):749-754.
- 21- El-Awady RA, Saleh EM, Dahm-Daphi J. Targeting DNA double-strand break repair: is it the right way for sensitizing cells to 5-fluorouracil? *Anti-cancer Drugs*. 2010. 21(3):277-287.
- 22- Irby RB, Yeatman TJ. Role of Src expression and activation in human cancer. *Oncogene*. 2000. 19:5636-5642.
- 23- Isemura M, Suzuki Y, Satoh K, Narumi K, Motomiya M. Effects of catechins on the mouse lung carcinoma cell adhesion to the endothelial cells. *Cell Biol. Int*. 1993. 17: 559-564.
- 24- Chung JY, Huang C, Meng X, Dong Z, Yang CS. Inhibition of activator protein 1 activity and cell growth by purified green tea and black tea polyphenols in H-ras transformed cells: structure-activity relationship and mechanisms involved. *Cancer Res*. 1999. 59:4610-7.
- 25- Chen H, Sun B, Pan S, Jiang H, Sun X. Dihydroartemisinin inhibits growth of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Anti-cancer Drugs*. 2009. 20(2):131-140.
- 26- Chabner BA. Clinical strategies for cancer treatment: the role of drugs. In: Chabner BA, Longo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy*. 2006. 4^a Ed. Wolters Kluwer. USA.
- 27- Imatinib mesilato. *Drugs facts and comparisons*. Updated monthly. Maio 2009. Pg. 1962g-1962h Wolters Kluwer. USA.

Recebido em: 30/04/2011

Aprovado em: 23/07/2011