

# Mutação em gene pode definir prognóstico do câncer de mama

Um estudo sobre mutações genéticas em pacientes com câncer de mama, destinado a estabelecer prognósticos de evolução da doença, revela que cerca de 30% das mulheres com esse mal apresentam alterações no gene p53, um dos chamados supressores, ou seja, aqueles responsáveis pelo controle da multiplicação das células. Como a doença se caracteriza exatamente pela proliferação desordenada de células, a descoberta indica que essas mulheres provavelmente são pacientes de alto risco e que devem ser submetidas a um tratamento mais agressivo e adequado, mesmo que o tumor tenha sido detectado no início de sua formação.

Essa é uma das conclusões da pesquisa sobre *Biomarcadores em Carcinoma de Mama Humano*, coordenada pelo cancerologista Ricardo Renzo Brentani, diretor do Instituto Ludwig de Pesquisa Sobre o Câncer. O projeto envolve seis pesquisadores e é financiado pela FAPESP, que concedeu cerca de R\$ 30 mil.

Biomarcadores são parâmetros moleculares, nesse caso, capazes de

predizer o comportamento da doença e, por conseqüência, indicar qual a chance de cura da paciente. “Muitos tumores em estágio inicial são aparentemente curáveis, mas acabam retornando e causando a morte de pacientes”, diz Brentani.

Segundo ele, o p53 pode ser um desses marcadores, porque alterações detectadas nesse gene podem indicar um mau prognóstico do câncer de mama. Cerca de 50% dos tumores em geral apresentam mutações no p53 e, no caso do câncer de mama, especificamente, as alterações aparecem em 20% a 40% dos casos.

Os pesquisadores estão procurando também outros genes relacionados com o ciclo celular, porque, quanto mais biomarcadores forem definidos, de acordo com Brentani, melhor pode ser a definição do prognóstico da doença.

## Proliferação celular

O desenvolvimento do câncer resulta de uma série de alterações genéticas que ocasionam a perda progressiva do mecanismo normal de controle de crescimento celular. “Normalmente, a ação do gene supressor numa célula pode impedir que ela funcione como uma célula cancerosa. Mas, se esse gene sofre algum tipo de mutação, pode ocorrer uma proliferação celular sem controle, ocasionando a formação de um tumor”, explica Brentani.

Quando um tumor começa a ser formado, ele é aparentemente pequeno e não provoca o comprometimento dos gânglios linfáticos da região. Teoricamente, de acordo com Brentani, esse tumor é cirurgicamente curável. “No entanto, as estatísticas do Relatório da Incidência e Mortalidade por Câncer no

Brasil mostram que 25% a 30% desses tumores recidivam (retornam) e matam”, diz o coordenador da pesquisa. Isso significa que, segundo ele, embora esse tumor parecesse localizado, já estava disseminado. “E os métodos de diagnóstico disponíveis não são capazes de encontrar um número pequeno de células cancerosas espalhadas pelo organismo”, acrescenta. “Daí a importância desses parâmetros moleculares, que ajudam a prever a malignidade, independentemente do estágio clínico do tumor, isto é, se ele ainda é pequeno e de bom prognóstico, se é um nódulo comprometido ou se já sofreu metástase”.

O estudo atual sobre biomarcadores dá prosseguimento a um projeto temático anterior, também coordenado por Ricardo Brentani, realizado entre 1991 e 1995, que analisava a perda de heterozigose em carcinomas de pulmão, cólon e mama, e suas implicações como fator prognóstico. Heterozigose, em nível molecular, é a ocorrência de dois genes de tamanhos diferentes. Quando um dos dois diminui ou desaparece, isso significa que houve perda de heterozigose.

“Quando há perda de heterozigose, perde-se um alelo do gene supressor, e normalmente é o alelo que funciona como controlador da multiplicação das células. Ou seja, pode-se dizer que se perde o gene supressor”, explica Brentani. Isso indica, por meios indiretos de análise, que houve mutação no gene supressor.

A pesquisa atual estuda genes já clonados, encontrados na mesma região analisada no projeto anterior. Ele é mais aprofundado, segundo o pesquisador,

Ricardo Brentani:  
O estudo de biomarcadores é um caminho para descobrir o que está se passando no organismo do paciente



FOTO EMANASSIMPÇÃO

porque analisa toda a sequência de bases do DNA para se verificar qual a que está alterada.

## Funções do gene p53

O gene p53 codifica uma proteína capaz de interromper o processo de divisão celular, enquanto o sistema de reparo de DNA (sistema que verifica se o material genético que deverá ser copiado está adequado ou contém erros) faz a checagem do DNA lesado. O p53 garante que o processo de divisão celular pare, impedindo que um DNA danificado seja transmitido às células filhas e colocando-o em um programa de morte celular (suicídio) enquanto ocorre essa checagem. O p53 pode eliminar uma célula com potencial para se transformar em tumoral, ou seja, ele funciona como um guardião do genoma.

A análise do p53 é importante tanto para determinar o prognóstico, em relação à história natural do tumor — quanto maior o número de mutações, pior é o prognóstico da doença — quanto para determinar se vai ou não haver resposta terapêutica. “Se o p53 for alterado, a proteína será diferente, porque a sequência de aminoácidos também não é a mesma. Isso significa que o tumor é de mau prognóstico, e que não responderá bem a tratamentos quimioterápicos e radioterápicos. Essa descoberta mede o grau de malignidade do tumor, sendo possível, assim, iniciar-se um tratamento mais agressivo”, explica Brentani.

Ele acrescenta que o estudo de biomarcadores não é uma pesquisa voltada para a cura, mas um caminho para descobrir o que está se passando no organismo da paciente. “Quanto mais cedo se identifica a malignidade do tumor, mais cedo é possível iniciar um tratamento adequado. Se a paciente possui um tumor, mas não apresenta lesão no p53, a resposta à quimioterapia ou radioterapia é muito mais eficiente”.

Assim, o que se busca é “determinar a incidência e a natureza de mutações do gene p53 em carcinomas de mama primários e fibro-

adenomas (tumores benignos). Além disso, se quer também definir a relação entre a ocorrência dessas mutações e os dados clínico-patológicos das pacientes, para uma avaliação do valor prognóstico dessas mutações”, diz o pesquisador.

## Análise de DNA

O material biológico utilizado para a realização dos exames foram amostras de tumor e tecido normal de pacientes com carcinoma de mama primário, obtidas do Hospital A.C. Camargo, em São Paulo.

Para realizar esse trabalho, os pesquisadores envolvidos relacionaram um grande painel de carcinomas de mama primários e processos benignos de mama bem documentados quanto aos dados clínico-patológicos, para tentar relacionar o prognóstico da doença com a sobrevida das pacientes.

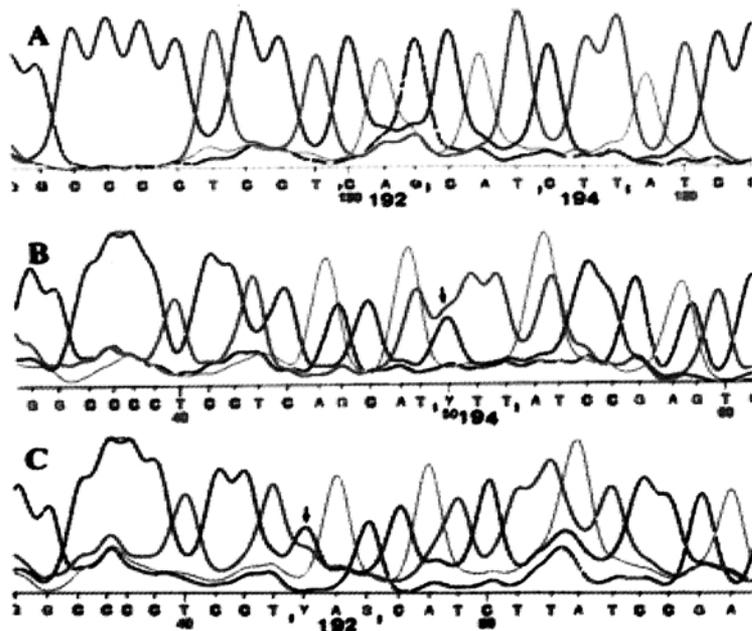
Os pesquisadores examinaram DNAs obtidos de tumor e de tecido normal de 206 pacientes com câncer de mama primário e 45 pacientes com fibroadenoma, para a detecção de alterações envolvendo o gene p53. Mutações foram observadas em cerca de 30% dos casos. Depois disso, os pesquisadores re-

alizaram uma análise preliminar para avaliar a existência ou não de associações entre as mutações observadas e as características clínico-patológicas dos pacientes.

Essas características seriam: idade, tamanho do tumor, tipo histológico, diferenciação celular, envolvimento de nódulos linfáticos, conteúdo de receptores dos hormônios estrógeno e progesterona, sobrevida, etc. Segundo Brentani, nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada nesse sentido.

Entretanto, os pesquisadores observaram uma associação importante entre a ocorrência de mutação no gene p53 e o grau de desenvolvimento dos tumores. “Embora as mutações sejam observadas em tumores de todos os estágios clínicos (bom prognóstico, nódulo comprometido e metástase), há uma maior frequência de mutações nos tumores em fase mais avançada. Essa associação é mais evidente entre os tumores com mutação no exon 7 (exon é a parte estrutural do gene) do p53, indicando que as mutações nessa região podem estar associadas com tumores que apresentam fenótipos mais agressivos da doença”, completa Brentani.

## A mutação genética



A: DNA normal  
B: DNA modificado com mutação missense  
C: DNA modificado com mutação nonsense