

Convivendo com o câncer

Descobertas sobre interações celulares fortalecem a perspectiva de controlar, em vez de eliminar, os tumores

CARLOS FIORAVANTI

● ESTUDOS RECENTES, alguns deles feitos no Brasil ou com a colaboração de brasileiros, estão mudando a forma como médicos e pesquisadores veem e tratam o câncer. Aos poucos os especialistas deixam de olhá-lo apenas como um conjunto de células que se reproduzem descontroladamente dentro de um órgão e adotam uma visão mais abrangente, que valoriza a interação das células tumorais com as células saudáveis vizinhas. Essa compreensão ampliada resulta do conhecimento acumulado sobre as contínuas adaptações das células tumorais – que lhes permitem viver em ambientes prejudiciais para as células normais – e de mapas detalhados das interações químicas das moléculas que levam à produção de energia no interior dos tumores. O resultado é que agora é possível entender melhor como os medicamentos habitualmente usados contra o câncer funcionam – nem sempre como esperado – e bus-

car tratamentos mais eficazes e menos agressivos ao organismo. Atualmente se encontram em testes cerca de 700 compostos contra o câncer, com uma taxa média de sucesso de 7%.

O mapa das interações bioquímicas das células do tumor levanta a possibilidade de medicamentos hoje indicados contra outras doenças, como o diabetes, poderem bloquear o desenvolvimento das células do tumor e até mesmo matá-las. Ainda são necessários anos de testes para verificar se essa estratégia, que soma quimioterápicos tradicionais a outros medicamentos, funcionará com os seres humanos. Mesmo que funcione, é bem provável que não elimine de imediato a necessidade de tratamentos convencionais como a quimioterapia e a radioterapia, em vista da gravidade e do alcance dessa enfermidade. Todo ano quase 8 milhões de pessoas morrem por causa de câncer no mundo. No Brasil o câncer, a segunda causa mais comum de morte (a primeira são as doenças cardiovasculares), mata cerca de 130 mil pessoas por ano e gera quase 500 mil novos casos, principalmente de

câncer de próstata e de pulmão entre os homens e de mama e de colo do útero entre as mulheres, estima o Instituto Nacional do Câncer (Inca).

Agora a compreensão mais detalhada das interações bioquímicas que ocorrem no interior das células do tumor – e entre elas e as células saudáveis dos tecidos vizinhos – sugere que, em vez de pensar em destruir os tumores completamente, talvez seja possível controlar seu crescimento, de modo que o câncer se torne uma doença crônica, a exemplo do diabetes, da Aids ou mesmo de alguns tipos de leucemia. “Os tratamentos atuais contra o câncer são em geral muito radicais”, diz Fernando Soares, pesquisador do Hospital do Câncer AC Camargo e coordenador do Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) do Câncer financiado pela FAPESP. “Podemos aceitar que existe um tecido agressivo e aprender a conviver com ele.”

Roger Chammas, pesquisador da Faculdade de Medicina da Universida-

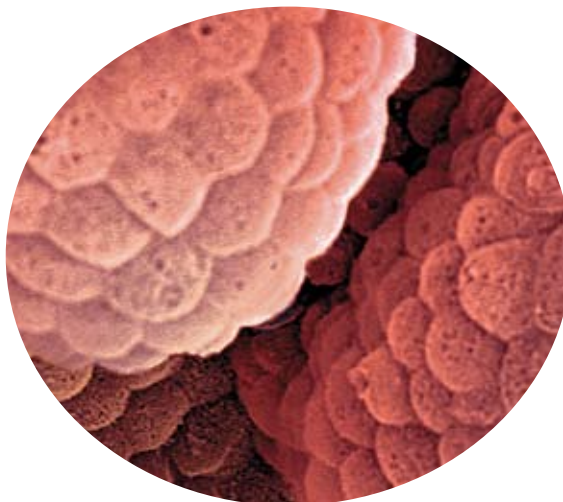
de de São Paulo (USP), observa: “Saímos do reducionismo, focado na célula tumoral, para uma visão que valoriza as interações das células tumorais com outras células e moléculas próximas”. Sua equipe, uma das que adotam essa abordagem no Brasil, estuda os mecanismos pelos quais as células de defesa conhecidas como macrófagos beneficiam, em vez de combaterem, as células anormais que formam os tumores. Em outro laboratório no mesmo andar do prédio histórico impecavelmente preservado, Maria Aparecida Koike Folgueira e seu grupo verificaram que células de sustentação de tecidos chamadas fibroblastos também podem favorecer a multiplicação de células tumorais, ao mesmo tempo que as células tumorais estimulam o crescimento dos fibroblastos, de acordo com um estudo recém-publicado no *International Journal of Cancer*, realizado por Patrícia Rozenchan.

Na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), José Barreto Carvalheira testa uma combinação de dois medicamentos – um usado normalmente para controlar o diabetes, a metformina, e outro para eliminar tumores, o paclitaxel – para conter o crescimento de tumores reduzindo a quantidade de glicose que eles recebem. A estratégia tinha apresentado bons resultados em células de tumores de pulmão cultivadas em laboratório quando ele foi ao encontro anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (Asco, na sigla em inglês), realizado no final de maio em Orlando, na Flórida. Ali ele viveu uma situação que o fez sentir-se ao mesmo tempo gratificado e atropelado: gratificado por ver que a pesquisa da Unicamp com a metformina era realmente inovadora, atropelado por ver outros pesquisadores dispostos a adotar essa

mesma abordagem em pesquisas que provavelmente correriam mais rapidamente com uma equipe maior que a dele.

O desafio de entender e modificar o ambiente celular que permite aos tumores crescerem resgata, integra e aprofunda estudos publicados há décadas. Soares, do Cepid do Câncer, ouviu falar em ecologia tumoral pela primeira vez há cerca de dez anos, quando trabalhou com o médico espanhol José Costa, professor da Universidade Yale, nos Estados Unidos. Costa comparava os tumores a árvores em uma floresta, que não cresceriam se isolados entre si ou cresceriam livremente se não tivessem competidores. “Na época”, lembra Soares, “o problema era como usar esses conceitos”. Agora os conceitos e os resultados estão convergindo e descortinando novas estratégias de trabalho.

“Temos agora a visão geral do elemento, não mais só das partes”, celebrou Bert Vogelstein, diretor de um centro de pesquisas sobre câncer da Universidade Johns Hopkins, Estados Unidos, no congresso de maio. “Descobrimos todos os genes que sofrem mutações e as principais vias de sinalização metabólica do tumor.” Segundo ele, uma célula tumoral apresenta de 50 a 100 alterações genéticas – ou mutações –, embora ainda não seja possível saber

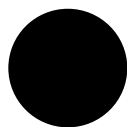


qual delas aparece primeiro e aciona as outras. Na USP, Koike identificou algumas causas e consequên-

cias dessas mutações: “As células tumorais interferem na expressão de genes que estimulam o crescimento dos fibroblastos, que por sua vez também fazem as células tumorais crescerem mais depressa”, diz ela. Normalmente muitos genes agem ao mesmo tempo, com atividade maior ou menor que a normal. Em células de tumores de mama, por exemplo, a atividade do gene *SP/int2* é menor que nas células normais; em consequência, a célula consegue migrar mais facilmente para outros tecidos do corpo.

“Para um tumor dar certo, muita coisa tem de dar errado”, comenta Luiz Fernando Lima Reis, diretor de pesquisa do Hospital Sírio-Libanês. Segundo ele, a capacidade do tumor de interagir com as células normais vizinhas – o estroma – é que vai definir sua habilidade de invadir outros tecidos (metástase) e também sua afinidade por órgãos distantes. Por exemplo, tumores de próstata frequentemente geram metástases em tecidos ósseos, enquanto os tumores de mama podem gerar focos de proliferação no fígado, no pulmão, nos ossos e no cérebro. “A célula tumoral precisa se comunicar com o meio externo como parte de sua estratégia de sobrevivência”, diz Lima

Reis, que aplica esses conceitos para encontrar moléculas que indiquem como lesões de estômago e de esôfago podem evoluir para tumores. A interface entre o tumor e as células normais do estroma, segundo ele, pode contribuir para essa evolução e, mais ainda, para o comportamento do tumor. “O tumor é um desastre, que pode morrer de tanto erro que as células tumorais acumulam em seu DNA”, diz ele. “Dados recentes sugerem que é



o estroma que faz com que algumas células das margens do tumor se mantenham menos alteradas que as restantes como forma de sobreviver. Sempre me pareceu que o estroma era parte do tumor.”

Carvalho está confiante. “Vai sair tratamento novo daqui”, diz, em sua sala na Unicamp, apreciando um esquema de reações bioquímicas que faz parte de um artigo publicado em maio na *Science*. Coordenado por Matthew Heiden, do Instituto de Câncer Dana-Farber, em Boston, Estados Unidos, esse estudo detalha um fenômeno que o fisiologista alemão Otto Warburg havia apresentado em 1924: a capacidade de as células tumorais produzirem a energia que lhes permite sobreviver a partir do consumo da glicose livre no citoplasma, a região da célula entre a membrana e o núcleo celular. As células normais em geral quebram as moléculas de glicose encontradas em um dos compartimentos do citoplasma – a mitocôndria –, embora em situações específicas também possam usar a glicose do citoplasma para gerar energia. Células saudáveis funcionam desse modo, quando corremos, por exemplo, e a necessidade de produzir energia para manter os movimentos é maior que a entrada de oxigênio.

Um dos resíduos dessa sequência de reações que convertem a glicose em energia é um composto chamado lactato. O lactato também é fragmentado, liberando íons de hidrogênio (H^+) que se acumulam no interior das células tumorais. Em consequência, o tumor torna-se levemente ácido, com um pH (potencial hidrogeniônico, que mede a abundância de H^+) de 6,5 a 6,9, próximo ao pH do leite (6,3 a 6,6). A diferença com as células normais, que vivem sob um pH básico (7,2 a 7,5), pode parecer pequena, mas cada ponto do pH significa uma quantidade dez vezes maior ou menor de H^+ no interior da célula. “A acidez é o resultado

de um metabolismo anormal de glicose observado em virtualmente todo tumor”, diz o oncologista matemático Robert Gatenby, à frente de um grupo de pesquisas do Moffitt Cancer Center, na Flórida. “Por sua vez”, diz Gatenby, “a acidez permite aos tumores invadirem o tecido normal”.

Apoiado nesse raciocínio, Gatenby empregou uma substância neutralizadora de acidez, o bicarbonato de sódio, usado normalmente contra azia e má digestão, para reduzir a acidez e evitar que o tumor originasse metástases em camundongos. Deu certo. Os animais que tomaram uma solução com bicarbonato apresentaram metástases em menor quantidade e tamanho no pulmão, no intestino e no diafragma, em comparação com os que se alimentaram com alimentos ácidos ou que não tomaram nada. De acordo com o estudo publicado em junho na revista científica *Cancer Research*, 80% dos animais tratados continuavam vivos após 120 dias; do grupo controle, só 40%.

Apenas os resultados experimentais não bastaram. Em busca de explicações, Ariosto Silva, engenheiro formado pelo Instituto Tecnológico da Aeronáutica (ITA) com doutorado em biologia pela Unicamp e membro da equipe de Gatenby desde o ano passado, construiu um programa de computador que reproduz os caminhos bioquímicos pelos quais as células tumorais e as normais aproveitam a glicose. Os resultados a que chegou, publicados na mesma edição da *Cancer Research*, confirmam matematicamente os resultados obtidos em animais.

Somados, os dois trabalhos reforçam a argumentação de Gatenby para ver se o bicarbonato poderia funcionar em seres humanos do mesmo modo que em camundongos. Ariosto aponta uma van-

OS PROJETOS

1. Antonio Prudente Cancer Research Center
2. Papel da via Irs/Pi 3-quinase/akt/mtor no desenvolvimento tumoral
3. Expressão gênica em tumores do estômago e do esôfago: da biologia ao diagnóstico
4. Caracterização molecular de fibroblastos originários de tecido mamário neoplásico

MODALIDADE

1. Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepids)
2. Programa Jovem Pesquisador
3. Projeto Temático
4. Bolsa de Pós-doutorado

COORDENADORES

1. FERNANDO AUGUSTO SOARES - Hospital AC Camargo
2. JOSÉ BARRETO CARVALHEIRA - Unicamp
3. LUIZ FERNANDO LIMA REIS - Hospital Sírio-Libanês
4. MARIA MITZI BRENTANI - USP (bolsista Patrícia Rozenchan)

INVESTIMENTO

1. R\$ 2.375.938,62
2. R\$ 485.435,69
3. R\$ 1.039.696,62
4. R\$ 154.362,64

tagem dessa estratégia: “O bicarbonato já é produzido pelo organismo e não é tóxico para outras células, diferentemente de medicamentos sintéticos”. Há, porém, um limite. De acordo com suas simulações, a dose extra de bicarbonato não pode exceder 40% da quantidade já em circulação no organismo. “Em concentrações mais elevadas, o bicarbonato pode gerar desidratação e perda de peso”, alerta.

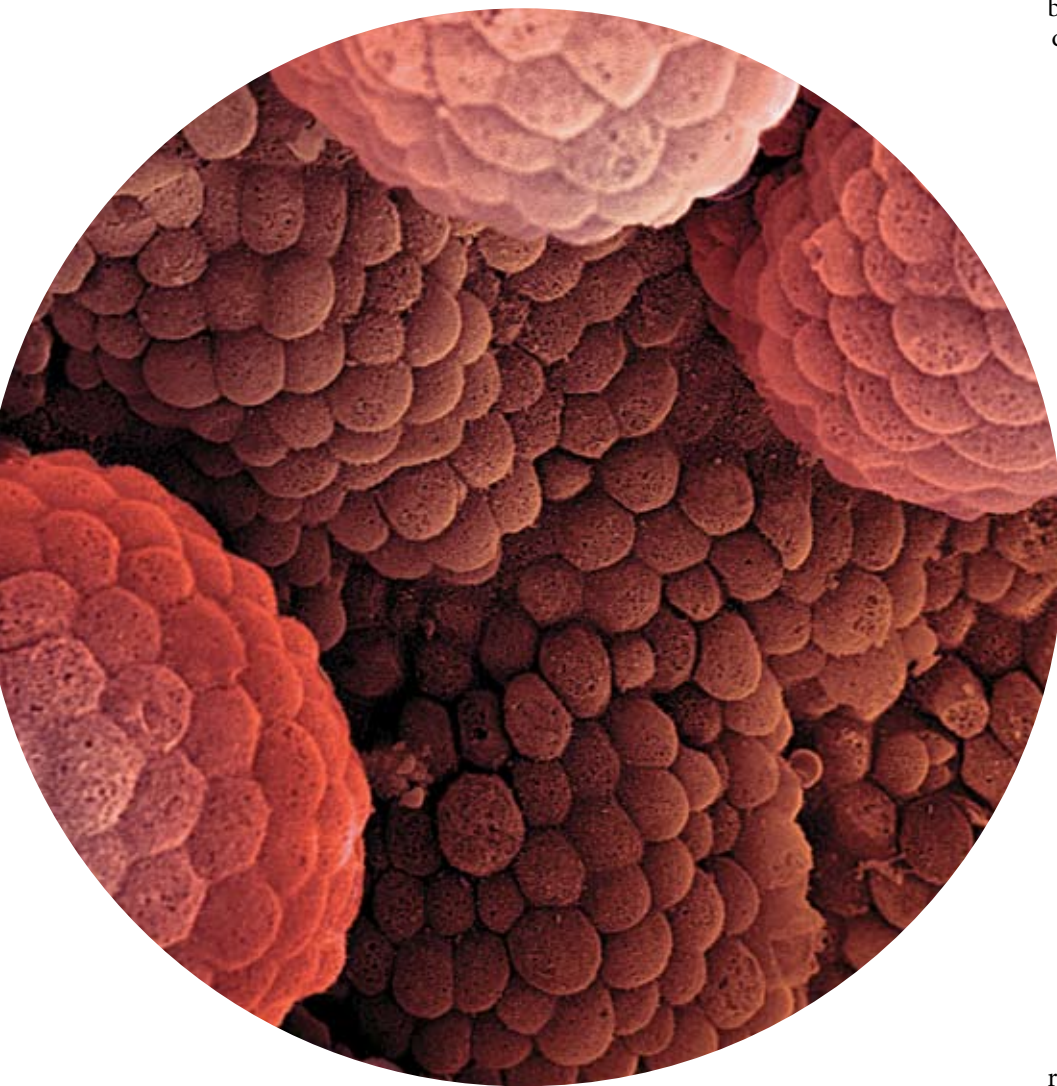
“O tumor tornou-se um pouco mais previsível”, afirma José Andrés Yunes, pesquisador do Centro Infantil Boldrini, hospital de Campinas que atende crianças com leucemia, frente aos resultados que ajudou a construir por ter orientado Ariosto no doutorado. Mais previsível, mas não necessariamente controlável. O bicarbonato de sódio já é usado em pessoas com leucemia para apressar a eliminação de resíduos

de células deixados por medicamentos que matam células em multiplicação acelerada, mas os novos resultados ainda não indicam com segurança que se trata de uma substância efetivamente útil para tratar o câncer.

“Temos agora de examinar se o bicarbonato não reduz a eficácia ou amplia a toxicidade dos medicamentos usados no tratamento de câncer”, diz Yunes. Chammas imagina que o controle da acidez poderia em princípio ajudar a deter tumores cercados por células saudáveis, mas dificilmente as mais distantes de vasos sanguíneos: “O bicarbonato poderia aniquilar as populações de células tumorais sensíveis à acidez, mas não controlar as metástases, porque as populações de células tumorais são muito diferentes entre si e podem utilizar diferentes mecanismos de sobrevivência”.

A possibilidade de usar uma substância utilizada contra a azia gerada às vezes pelo excesso de café para conter o crescimento de tumores, embora possa parecer simples demais para funcionar, resulta de uma longa argumentação científica.

Gatenby lançou em 1995 em dois artigos, um na *Cancer Research* e outro na revista *Journal of Theoretical Biology*, sua hipótese de que a intensificação da glicólise em células tumorais poderia gerar acidez. Essa acidez, por sua vez, poderia modificar o ambiente do tumor a ponto de selecionar as células tumorais, deixando apenas as mais resistentes. Seria decisiva também para determinar o



desenvolvimento do tumor, por causar a morte das células sadias próximas e permitir às células tumorais migrarem para outras regiões do organismo. “A hipótese inicial foi recebida com ceticismo e falta de interesse”, comentou Gatenby.

Seus trabalhos seguintes levaram em conta também as seis características típicas das células tumorais que Douglas Hanahan, da Universidade da Califórnia em São Francisco, e Robert Weinberg, do Instituto de Tecnologia de Massachusetts, apresentaram em um artigo de revisão de uma edição especial da revista *Cell* em janeiro de 2000. Comuns a mais de cem tipos de câncer, essas seis características correspondem a sucessivas adaptações ambientais de uma célula normal até se transformar em uma célula tumoral capaz de migrar e alojar-se em outros tecidos. A primeira é a habilidade de produzir, com independência, moléculas que estimulam o crescimento celular. A segunda, de escapar da ação das moléculas que inibem a proliferação celular. A terceira, de se multiplicar indefinidamente, bloqueando os mecanismos que normalmente limitam a divisão celular. A quarta habilidade é a de escapar da morte celular programada, um mecanismo que as células disparam toda vez que detectam algo anormal, como a divisão acelerada. A quinta habilidade é a de induzir a formação de vasos sanguíneos, que trazem sangue com nutrientes e oxigênio indispensáveis para o tumor em crescimento. Por fim, a sexta habilidade: invadir outros tecidos.

O conhecimento acumulado sobre as células tumorais e o ambiente em que vivem abre outras possibilidades

**O foco muda
da célula tumoral
para a interação dela
com as vizinhas**

de ação. Carvalheira cogita a possibilidade de selecionar os tratamentos mais eficazes às pessoas com câncer: as que apresentarem resistência à insulina devem apresentar também mais resistência aos antitumorais hoje à mão.

Podem sair daí também dietas específicas, atualmente em testes, com menos carboidratos e mais proteínas, de modo a fortalecer as células normais e a enfraquecer as tumorais. Ou ainda dietas capazes de aumentar a eficiência de tratamentos já usados contra o câncer, como a radioterapia.

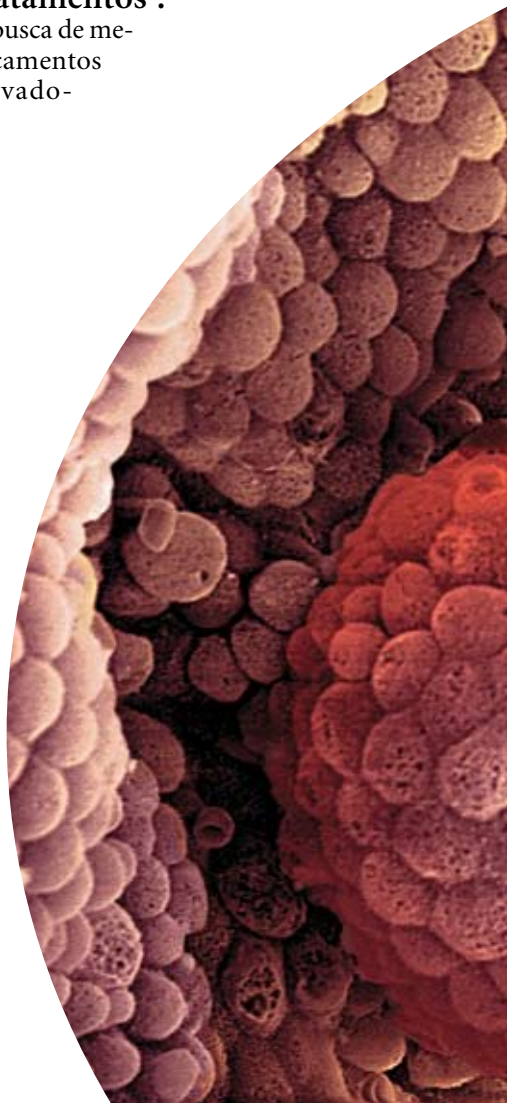
As descobertas mais recentes levaram Chammas a repensar os próprios medicamentos usados hoje para tratar o câncer. “Se o oxigênio, que é uma molécula relativamente pequena, não chega às células tumorais, anticorpos e medicamentos, que são muito maiores, podem também não chegar”, diz ele. “Temos de estudar melhor como e se as drogas chegam aos tumores.”

Diagnósticos mais precisos e precoces poderiam emergir desses estudos sobre a ecologia tumoral. Carlos Alberto Buchpiguel, diretor do centro de medicina nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, conta que por enquanto é impossível detectar áreas do organismo de baixa acidez, mas as de baixa oxigenação – mais aptas a abrigar tumores – podem ser localizadas por meio da aplicação de uma molécula de glicose com flúor em exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET). “Se

podéssemos fazer esse tipo de exame de modo mais amplo, poderíamos descobrir focos novos de tumores e direcionar melhor os tratamentos”, diz ele. O problema é que esses exames custam caro, cerca de R\$ 3,5 mil cada um, e o sistema público de saúde ainda não os paga. Outro desafio é, no mundo inteiro, a longa trajetória da descoberta e testes de novas moléculas capazes de identificar tumores com precisão sem causar danos ao organismo. “Só avançaremos com a integração de especialistas de áreas diferentes.”

Soares, do Hospital do Câncer, recomenda: “É o momento de manter os pés no chão. Os resultados experimentais podem demorar de 10 a 15 anos para se converterem efetivamente em novos tratamentos”.

A busca de medicamentos salvado-



res já pregou muitas peças e levantou esperanças que depois não foram atendidas. Em 1998, por meio de uma reportagem do *New York Times*, Judah Folkman, pesquisador de um hospital de Boston, anunciou que duas proteínas produzidas naturalmente pelo organismo, a angiostatina e a endostatina, haviam bloqueado em camundongos a formação dos vasos sanguíneos de que o tumor necessita para crescer.

Folkman havia alertado que os resultados eram iniciais, mas James Watson, um dos desco-

bridores da estrutura da molécula de DNA e ganhador do Prêmio Nobel, comentou na mesma reportagem do *New York Times* que Folkman curaria o câncer em dois anos. Como se sabe, não curou. Mas hoje cerca de 1,2 milhão de pessoas tomam algum dos cerca de dez medicamentos inspirados na possibilidade de bloquear o envio de sangue para os tumores em crescimento; pelo menos 50 compostos estão sendo testados com base nesse mesmo princípio.

Um dos maiores desafios atuais da pesquisa em

câncer, debatido no congresso de oncologia dos Estados Unidos, é exatamente o de transformar esse conhecimento científico em aplicações que possam beneficiar as pessoas. Richard Schilsky, presidente do congresso e professor da Universidade de Chicago, enfatizou a necessidade de mudanças nos modelos atuais de desenvolvimento de novos medicamentos. Segundo ele, será difícil avançar sem levar em conta que os testes em animais são pouco eficazes, que as populações de pessoas são heterogêneas e que falta consenso sobre o significado da expressão benefícios clínicos. Chammas sugere: “Temos de aprender a pensar diferente e aceitar os desafios à nossa capacidade criativa”. ■

