Oncogenética I

A oncogenética evoluiu substancialmente, sendo essencial para compreender os mecanismos genéticos associados ao câncer e os tratamentos baseados em informações genéticas. A conexão entre variações genéticas e doenças é o ponto de partida para a compreensão das diferenças individuais na resposta a condições patológicas.

Variações Genéticas e Polimorfismos

Todos os organismos compartilham genes similares, mas pequenas variações, conhecidas como **polimorfismos genéticos**, desempenham um papel crucial na diversidade individual. O DNA, ao ser transcrito em RNA mensageiro e traduzido em proteínas, determina as funções celulares. Quando ocorrem alterações nesse processo, a funcionalidade da proteína pode ser comprometida, resultando em condições como o daltonismo. Essas variações genéticas não necessariamente causam mutações específicas, mas criam uma base para respostas distintas às condições ambientais e terapêuticas.

A pandemia de COVID-19 exemplificou a influência dos polimorfismos. Apesar de todos os seres humanos compartilharem um genoma comum, a variabilidade genética resultou em diferentes respostas à infecção. Enquanto alguns não apresentaram sintomas, outros enfrentaram consequências graves ou fatais. Essa diferença está associada a fatores como suscetibilidade genética, toxicidade individual a agentes

externos e eficácia variável de medicamentos, evidenciada pela utilização de paineis genéticos para prever tais respostas.

Nem todas as mutações genéticas resultam em consequências patológicas. Algumas são neutras, enquanto outras podem levar a alterações estruturais importantes, como deleções ou duplicações no DNA. Essas mudanças, dependendo de sua gravidade, **podem comprometer a estabilidade genômica**, favorecendo o surgimento de câncer ou outras doenças. Genes responsáveis pelo reparo do DNA desempenham um papel fundamental na manutenção da integridade genômica, corrigindo alterações causadas por fatores externos.

Quando o reparo do DNA ocorre de forma inadequada ou incompleta, há um aumento do risco de mutações que promovem a instabilidade genômica. Essa falha pode resultar na formação de neoplasias devido à proliferação descontrolada de células com alterações genéticas. Esse processo é influenciado por **fatores carcinogênicos químicos, físicos ou biológicos,** que iniciam uma sequência de eventos genéticos que podem culminar no desenvolvimento de câncer.

Suscetibilidade e Instabilidade Genômica

A suscetibilidade individual explica por que algumas pessoas desenvolvem doenças mesmo na ausência de fatores ambientais aparentes, enquanto outras permanecem saudáveis, mesmo expostas a riscos conhecidos, como o tabagismo. Essa suscetibilidade pode ser influenciada tanto por fatores genéticos quanto ambientais, interagindo para promover ou prevenir doenças como o câncer. Componentes como etnia, sexo e condições de saúde moldam essa resposta, destacando a complexidade do papel do ambiente na predisposição genética.

A capacidade do organismo de realizar **detoxificação celular é um mecanismo crucial para evitar danos genéticos**. Substâncias tóxicas, como aminas aromáticas e hidrocarbonetos policíclicos, podem induzir mutações e contribuir para o desenvolvimento de câncer. No entanto, **indivíduos com um sistema eficiente de detoxificação celular apresentam menor risco de alterações genéticas.** Essa capacidade de neutralizar agentes nocivos é uma defesa essencial contra neoplasias.

Impacto Global da Oncogenética

Além do câncer, a variabilidade genética influencia uma ampla gama de doenças, incluindo condições reumatológicas, cardiovasculares, metabólicas e renais. Esse conhecimento reforça a importância da **instabilidade genômica** e dos mecanismos de reparo como pilares na compreensão de doenças humanas. Embora o impacto ambiental, como a exposição a agrotóxicos, continue sendo um tema controverso, a interação entre predisposição genética e fatores externos permanece central para a prevenção e manejo das doenças. A Oncogenética, ao integrar avanços da Biologia Molecular e Genética, oferece uma perspectiva ampliada sobre a etiologia das doenças e a personalização dos tratamentos, marcando uma nova era na medicina.

Fatores Ambientais e Genéticos na Origem das Neoplasias

As neoplasias são fortemente influenciadas por fatores ambientais, os quais desempenham um papel predominante no seu desenvolvimento. Mesmo quando se busca um estilo de vida considerado saudável, é possível que fatores como a contaminação de alimentos, mesmo orgânicos, comprometam essa expectativa. Um exemplo é a proximidade de plantações orgânicas de fazendas que utilizam agrotóxicos,

o que pode resultar na exposição indireta a esses compostos. Além disso, substâncias como álcool, tabaco e drogas, bem como a poluição ambiental, estão entre os principais agentes carcinogênicos ambientais.

A interação entre fatores genéticos e ambientais também é crucial. Embora alterações genéticas sejam necessárias para o surgimento de uma neoplasia, elas **frequentemente resultam de estímulos ambientais**. A compreensão dessa relação é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e manejo.

Mutações e a Evolução no Contexto da Saúde

As mutações genéticas, embora geralmente associadas a prejuízos, fazem parte do processo evolutivo e podem ter benefícios adaptativos em determinadas condições. Um exemplo clássico é a mutação que leva à anemia falciforme, que confere resistência à malária em heterozigotos, mas causa uma doença debilitante em homozigotos. Essa adaptação, que foi vantajosa em regiões com alta prevalência de malária, perde relevância em contextos onde a doença não é endêmica, como em muitas partes do mundo atualmente.

No contexto do câncer, algumas mutações, como as do **BRCA1, BRCA2 e outros genes relacionados, estão associadas a uma predisposição hereditária.** Apesar disso, apenas **cerca de 10% dos casos de câncer de mama, por exemplo, são atribuídos a mutações germinativas.** O restante está relacionado a fatores somáticos ou ambientais.

Processo Molecular e Genético no Desenvolvimento do Câncer

No nível molecular, o desenvolvimento do câncer envolve alterações no DNA que desregulam o equilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose. **O splicing genético, que regula a expressão de proteínas por meio da remoção de íntrons, pode sofrer alterações que afetam diretamente o fenótipo celular. Amplificações gênicas, como as observadas no HER2 no câncer de mama, resultam em superexpressão de proteínas que conferem características agressivas à doença.**

Além disso, o processo de carcinogênese é frequentemente caracterizado pela acumulação de mutações ao longo do tempo, resultando em uma progressão sequencial de estados pré-malignos para neoplasias invasivas e metastáticas. Exemplos incluem o adenoma no câncer de cólon, que progride para adenocarcinoma por meio de sucessivas alterações genéticas e epigenéticas, como a metilação anômala de DNA.

Prevenção e Monitoramento das Neoplasias

A prevenção de neoplasias passa por estratégias que vão desde a redução de exposição a fatores ambientais de risco até o monitoramento de lesões pré-malignas. Exames como a colonoscopia desempenham papel fundamental na detecção precoce e na interrupção da progressão de alterações como hiperplasia e adenomas. O rastreamento genético, especialmente em casos de história familiar de câncer, é uma ferramenta adicional que pode orientar intervenções preventivas.

A compreensão do caráter genético do câncer, tanto em suas formas esporádicas quanto hereditárias, reforça a importância do diagnóstico precoce e das intervenções direcionadas, que podem mitigar os impactos desta complexa doença multifatorial.

O monitoramento e a intervenção precoce em lesões pré-malignas, como os adenomas, desempenham um papel crucial na prevenção do desenvolvimento de neoplasias invasivas. Estas lesões, ao serem detectadas e removidas, interrompem a sequência de mutações somáticas que eventualmente culminariam na formação de um câncer invasivo.

A ressecção de adenomas é uma abordagem terapêutica que não apenas elimina o risco direto associado a essas lesões, mas também impede a progressão para estados malignos mais avançados. Essa estratégia demonstra a relevância da detecção precoce como parte do manejo clínico, reafirmando o valor do rastreamento ativo na oncologia preventiva.

Esse entendimento enfatiza que a prevenção primária não se limita à modificação de fatores de risco ambientais ou genéticos, mas **inclui intervenções clínicas específicas, como a remoção de lesões identificadas antes que adquiram características invasivas.** Essa abordagem sublinha a importância do conhecimento técnico e da prática clínica para a interrupção do ciclo evolutivo das neoplasias.

Instabilidade Genômica e Oncogênese

A instabilidade genômica, frequentemente associada a mutações acumuladas em genes específicos, aumenta o risco de doenças, muitas vezes com padrões familiares identificáveis. A história familiar, ferramenta essencial na propedêutica clínica, também

desempenha um papel central no diagnóstico e manejo oncológico. Genes supressores tumorais e oncogenes têm funções distintas, mas complementares, no controle do crescimento celular. Quando há disfunção nesses genes, seja por mutação ou amplificação, há **predisposição ao desenvolvimento de neoplasias**. Por exemplo, oncogenes amplificados, como no caso da proteína HER2, podem ser detectados por métodos moleculares como FISH, refletindo **características típicas de neoplasias, como crescimento descontrolado e resistência à apoptose.**

Os genes supressores tumorais, considerados os "guardiões do genoma", atuam como reguladores negativos do crescimento celular. Uma mutação em **apenas um alelo normalmente não é suficiente para causar neoplasia,** sendo necessário o segundo "hit" para que o outro alelo também perca sua função. Em contraste, **os oncogenes, quando ativados por mutação, têm efeito proliferativo,** induzindo diretamente o

crescimento tumoral. Esse entendimento é crucial para a compreensão de como diferentes mutações influenciam o surgimento de neoplasias.

A integridade do DNA é mantida por enzimas de reparo que, **quando disfuncionais, aumentam a chance de mutações** levando ao câncer. A **síndrome de Lynch,** um exemplo clássico, está associada a **mutações em proteínas de reparo do DNA, predispondo a várias neoplasias,** especialmente o câncer colorretal. Esse conhecimento fundamenta estratégias de diagnóstico e rastreamento em oncologia.

Ciclo Celular e Mecanismos Terapêuticos

A **rápida proliferação celular é uma característica marcante das neoplasias,** resultante de descontrole no ciclo celular. Esse ciclo é composto por fases específicas, como G1, S, G2 e M, cada uma sendo alvo de diferentes classes de quimioterápicos. Por exemplo, os **antimetabólitos atuam na fase S,** enquanto os **taxanos interferem na mitose.** A associação de drogas com mecanismos de ação complementares busca maximizar a eficácia terapêutica, minimizando efeitos colaterais.

A regulação do ciclo celular pode ser entendida como uma **balança entre os oncogenes e os genes supressores de tumor.** Os **oncogenes promovem a replicação celular, enquanto os supressores, como o TP53 e o RB, tentam limitar esse processo.** Genes **promotores incluem ciclinas e quinases dependentes de ciclina (CDKs), enquanto os inibidores atuam na prevenção de proliferação descontrolada.** A mutação no P53 é particularmente crítica, pois ele é descrito como um maestro que coordena várias respostas celulares. Sua disfunção está associada a múltiplas doenças.

Mutação de **ganho de função, como em oncogenes, promove divisão celular descontrolada,** sendo exemplo clássico a **leucemia mieloide crônica associada à translocação do cromossomo Filadélfia.** Por outro lado, **mutações de perda de função em genes supressores tumorais exigem alterações em ambos os alelos para que a neoplasia se desenvolva.** Esses exemplos ilustram a base fisiopatológica da oncogênese e fundamentam abordagens terapêuticas personalizadas.

Esse panorama inicial fornece uma base sólida para a compreensão de conceitos essenciais na oncologia, destacando a relevância de integrar fisiopatologia, genética e terapia no manejo das neoplasias.

A Hipótese dos Dois Eventos e o Papel do TP53

A **hipótese dos dois eventos** trata-se de um modelo clássico em genética oncológica, descrevendo a **necessidade de alterações em ambos os alelos de um gene para que haja disfunção. Uma dessas mutações pode ser germinativa**, ou seja, herdada, **enquanto a outra ocorre de forma somática** ao longo da vida. Um exemplo emblemático é a **mutação no gene TP53, associada à síndrome de Li-Fraumeni.** Especificamente no sul do Brasil, a mutação R337H é bem documentada, embora existam vários outros sítios de mutação no TP53.

Essa mutação no TP53 pode ser classificada como patogênica ou não patogênica, dependendo de sua associação com doenças. Testes genéticos podem identificar variantes no gene, mas nem todas são clinicamente significativas. Quando uma mutação não é associada a doenças publicadas na literatura científica, ela é considerada provavelmente não patogênica. Contudo, isso pode mudar conforme novos dados sejam descobertos.

A função proteica **depende de sua conformação tridimensional**. Alterações nesse formato, causadas por mutações, podem impedir que a proteína realize sua função, como se um canal de navegação fosse bloqueado, impedindo a atracação de navios em um porto. Da mesma forma, **a mutação pode afetar o sítio de ligação essencial para a produção de proteínas.** Dependendo do tipo de mutação e da conformação alterada, a função proteica pode ser completamente perdida. Esse mecanismo está intimamente relacionado ao modelo da hipótese dos dois eventos, frequentemente explorado em exames acadêmicos.

Complexidade das Vias de Sinalização no Câncer

O câncer envolve múltiplas vias de sinalização, comparáveis à complexidade de um mapa do metrô. **Quando uma via é bloqueada, as células neoplásicas podem ativar rotas alternativas para manter a proliferação.** Exemplos incluem o estímulo externo por fatores como radiação ultravioleta, que ativam cascatas de sinalização intracelular, resultando em proliferação celular. No núcleo, **essa proliferação é mediada pela transcrição gênica e pela produção de proteínas,** com destaque para receptores da família HER, que desempenham papeis cruciais nessas cascatas.

Avanços na oncologia desenvolveram terapias-alvo para bloquear vias de sinalização específicas. **A mutação em genes como PI3K pode levar à ativação constitutiva de sinais proliferativos, mesmo na ausência de estímulos externos.** Drogas específicas, como **inibidores de PI3K, têm sido utilizadas para interromper essas vias.** No câncer de pulmão, por exemplo, mutações no EGFR são tratadas com medicamentos que bloqueiam a proliferação celular. No câncer de mama, drogas como **Trastuzumab e Pertuzumab atuam contra amplificações no HER2, bloqueando o estímulo excessivo ao núcleo.**

Terapias Monoclonais e Estratégias Avançadas

Anticorpos monoclonais, como o Trastuzumab, bloqueiam a dinamização de receptores HER, impedindo a ativação de vias proliferativas. Combinações, como o T-DM1, aliam anticorpos a quimioterápicos, atuando como um “cavalo de Troia” para direcionar o tratamento de forma precisa contra células tumorais. Esses avanços refletem uma abordagem mais personalizada e eficaz no manejo do câncer, baseada na identificação e interrupção de vias específicas de sinalização tumoral.

As terapias baseadas em anticorpos monoclonais, exemplificadas pelo uso de drogas que se ligam ao receptor HER2 (HERP), destacam-se como avanços significativos na oncologia. Essas drogas funcionam como uma estratégia de liberação controlada, onde o **anticorpo se liga ao receptor na superfície celular e promove sua internalização. Dentro da célula, a substância terapêutica é liberada, otimizando o efeito quimioterápico diretamente no núcleo tumoral.** Esse mecanismo, descrito como uma analogia ao “cavalo de Troia”, permite que a quimioterapia seja mais direcionada, minimizando seus efeitos sistêmicos adversos.