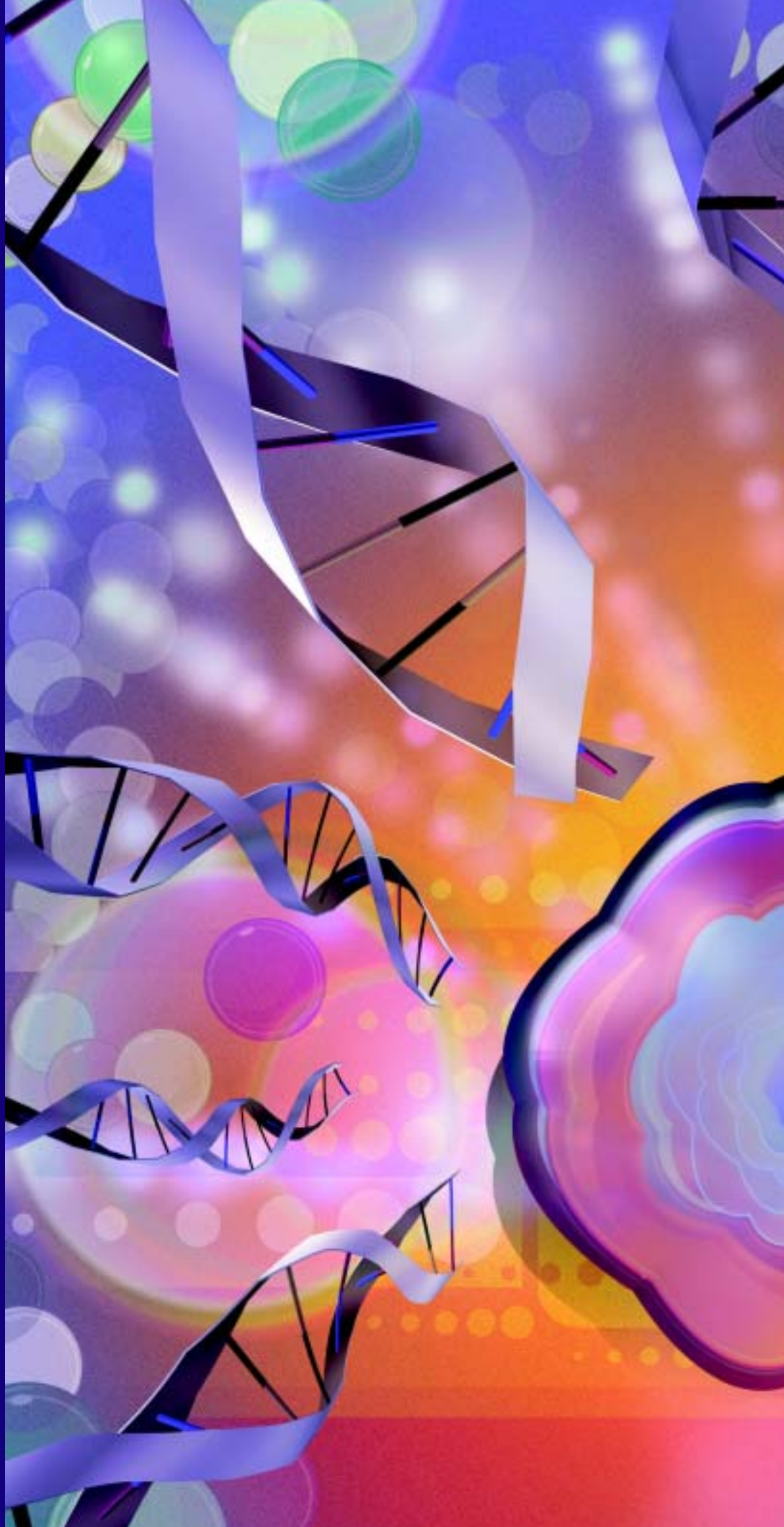


Alterações em determinados genes – mutações – causam o câncer, mas falhas na interação que cada célula do organismo mantém com as demais células e com moléculas presentes na chamada matriz extracelular também estão envolvidas na origem e evolução dos tumores. Os cientistas vêm desvendando detalhes desses mecanismos (os genéticos e os interativos), o que poderá levar a novas drogas que previnam ou combatam a doença e talvez a terapias capazes de reverter o processo que resulta no câncer.

José Ernesto Belizário

*Departamento de Farmacologia,
Instituto de Ciências Biomédicas,
Universidade de São Paulo*



O PRÓXIMO DESAFIO

REVERTER O CÂNCER

A luta contra o câncer está longe de ser vencida. Nos laboratórios, os cientistas avançam nos estudos para a identificação de trincheiras biológicas, camuflagens e armas químicas usadas durante a invasão e a expansão dos clones de células tumorais nos órgãos e tecidos do corpo. O que chama mais a atenção nessa guerra biológica é que as munições e os mecanismos de contra-ataque observados nas frentes de luta são compartilhados por células normais e células malignas, em uma estratégia complexa que os cientistas só agora começaram a entender.

O câncer é considerado uma doença genética. Isso significa que pode ser transmitido a uma célula normal através da transferência de genes tumorais (cópias de genes normais que sofreram mutações). Quando tais genes são transcritos, provocam a síntese de proteínas que mostram perda ou ganho de sua função biológica. As mutações podem ser causadas por agentes físicos e químicos do meio ambiente ou por produtos tóxicos da própria célula (radicais livres, por exemplo). A carcinogênese – o processo de formação de um câncer – pode demorar de um a 30 anos.

Os estudos sobre a carcinogênese mostraram que, durante os seus três estágios (iniciação, promoção e progressão), ocorre um acúmulo de mutações no DNA celular, em especial em genes que garantem a ordem dos eventos do ciclo de divisão celular, nos

O conhecimento dos processos genéticos e bioquímicos que induzem a formação de células cancerosas vem permitindo desenvolver novas estratégias de tratamento

que consertam eventuais erros na replicação do material genético ou nos que promovem e mantêm o estado de diferenciação celular. Mas quantas mutações são necessárias para gerar um câncer? Os cientistas, usando as mais avançadas técnicas de seqüenciamento do DNA, concluíram que é preciso haver 11 mil mutações para que uma célula normal do revestimento interno do cólon intestinal se torne cancerosa.

Genes mutados que causam cânceres são chamados de oncogenes. Eles são claramente responsáveis pela conversão de células normais em células malignas, como é demonstrado no laboratório em testes com células cultivadas sobre uma placa de plástico. No organismo, porém, as células integram tecidos organizados, que têm uma função e uma arquitetura, mantidas através da interação harmoniosa entre os diferentes tipos de células e a matriz extracelular (mistura de substâncias químicas insolúveis depositadas entre as células). Esse mecanismo de regulação extranuclear das células, chamado de epigenético, pode ser decisivo em uma série de processos biológicos.

As evidências mostram que as interações célula-célula e célula-matriz extracelular podem atuar diretamente na formação e disseminação de tumores. De fato, no ambiente extracelular ocorrem os eventos bioquímicos que levam células tumorais a se desprender e invadir o tecido vizinho, causando a metástase, responsável pela morte de mais de 80% dos pacientes de câncer. Mas, afinal, como o câncer surge e progride? Este artigo apresenta e discute alguns estudos que indicam o papel crucial do microambiente extracelular nos mecanismos de proliferação e diferenciação celular e no compor-

tamento migratório de tumores malignos. Com base nesses estudos, novos métodos de prevenção e tratamento do câncer já estão em desenvolvimento.

Células normais e células neoplásicas

A palavra neoplasia – nome científico do câncer ou tumor maligno – significa ‘novo crescimento’. A diferença mais significativa entre uma célula normal e uma neoplásica é que o crescimento ou proliferação dessa última persiste mesmo na ausência de fatores de crescimento. No entanto, para que as células se tornem malignas não basta que elas se multipliquem em excesso. Elas precisam ignorar as restrições de crescimento impostas pelas diferentes partes do organismo, em especial por células vizinhas normais.

O que realmente distingue um câncer benigno de um maligno é a capacidade deste de invadir outros tecidos e formar novos tumores. Por isso, considera-se neoplásica uma célula que adquire as seguintes vantagens metabólicas e capacidades biológicas: 1. perda do controle da proliferação e da divisão celular; 2. imortalização celular, devida à ativação da enzima telomerase; 3. presença de alterações (de forma e número) nos cromossomos; 4. perda das propriedades adesivas da membrana plasmática, que permite o reconhecimento célula-célula e a inibição por contato do movimento e crescimento celular; 5. perda de função e da capacidade de diferenciação ou especialização; 6. capacidade para invadir o tecido vizinho e formar metástases; e 7. capacidade de induzir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese).

Evidências experimentais demonstram como certos fatores e mecanismos atuam na carcinogênese, possibilitando a uma célula adquirir essas capacidades e vantagens e se tornar maligna. Vamos apresentar e discutir alguns desses fatores e mecanismos.

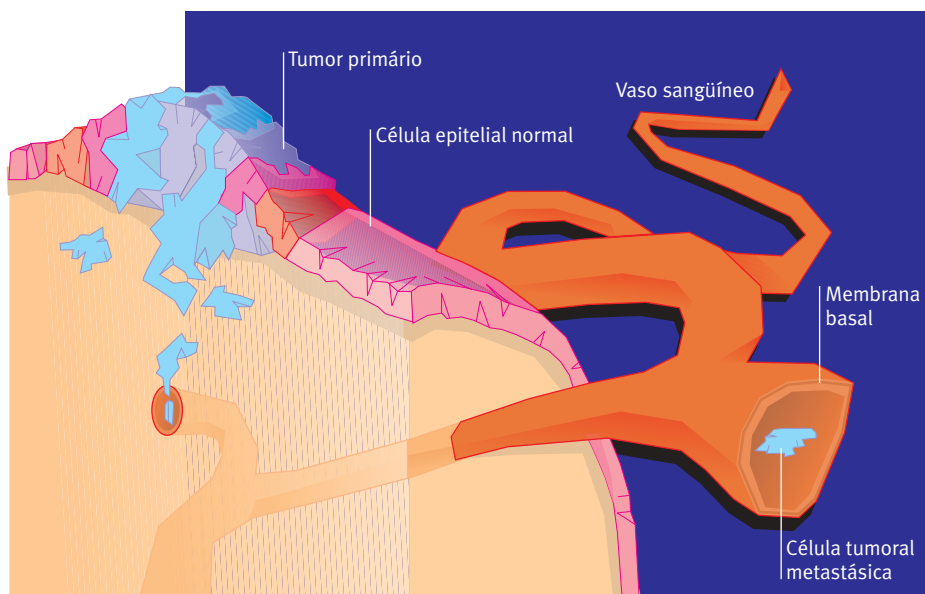


Figura 1. A proliferação descontrolada de células epiteliais leva à formação de um tumor, e quando essas células se tornam malignas podem invadir tecidos próximos, alcançando vasos sanguíneos e se espalhando para outras partes do organismo

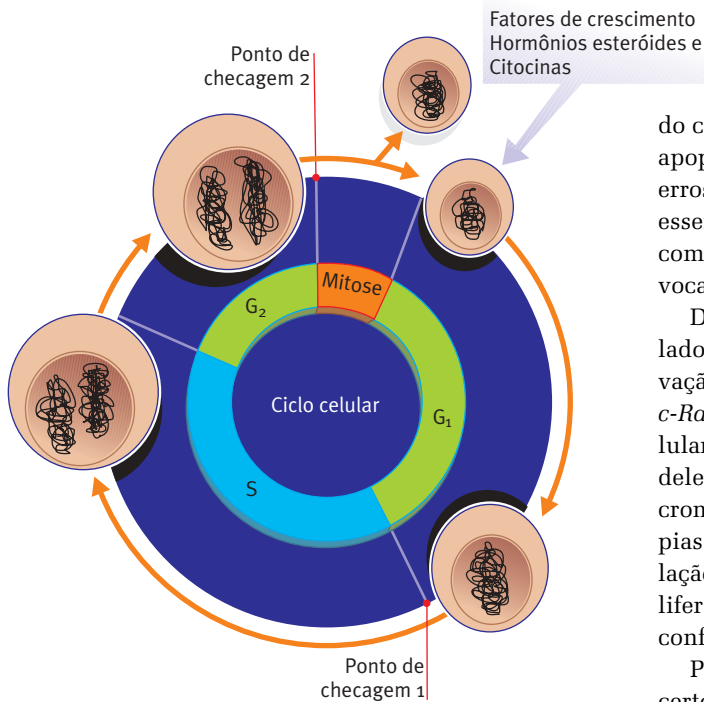


Figura 2. No ciclo celular normal, a divisão da célula pode ser interrompida nos chamados 'pontos de checagem' do processo

Como genes normais se tornam oncogenes

Analisando as diferenças na expressão de genes em células normais e em células tumorais de pacientes e de animais de laboratório, os cientistas já identificaram dezenas de oncogenes, e acredita-se que existam mais de 100. Na maioria dos casos, foram mutados genes que codificam fatores de crescimento, receptores da membrana, fatores de transcrição e enzimas quinases. Mais importante ainda, descobriu-se que todos estão envolvidos nas vias de transmissão de sinais biológicos e no controle positivo e negativo do ciclo celular e da apoptose (morte celular programada).

O ciclo celular compreende os processos de duplicação do DNA e divisão nuclear (mitose), e resulta na produção de nova célula. Para iniciar um ciclo, a célula em repouso (fase G^0) precisa ser estimulada por fatores de crescimento (como o fator de crescimento derivado de plaquetas, ou PDGF, e o fator de crescimento epidermal, ou EGF), hormônios esteróides e citocinas (proteínas que atuam como hormônios), todos produzidos por elas mesmas ou por células ao seu redor. Esses fatores ligam-se aos seus receptores de membrana, deflagrando uma série de reações químicas e eventos morfológicos, que devem ocorrer de modo sucessivo e ordenado dentro de cada fase do ciclo de divisão celular (G^1 , S, G^2 e mitose).

Essas reações e eventos são interrompidos durante a transição das fases G^1/S e $G^2/mitose$. Nesses momentos críticos do ciclo celular – os 'pontos de checagem' –, a célula decide se avança para a fase seguinte, continuando o processo de divisão, ou sai

do ciclo, iniciando o processo de morte celular por apoptose. Esse mecanismo de controle de falhas e erros na linha de montagem de uma nova célula é essencial. Portanto, qualquer defeito em um dos componentes ou operadores desse mecanismo provocará a proliferação contínua das células.

De fato, provou-se que o crescimento descontrolado que se verifica nas neoplasias decorre da ativação de proto-oncogenes (como *c-Myc*, *c-Fos* e *c-Ras*) envolvidos no controle positivo do ciclo celular. A ativação pode ser causada por mutações, deleções (eliminação de trechos) e translocações cromossômicas. Se uma célula normal receber cópias extras dos oncogenes ativados, haverá estimulação constante dos eventos bioquímicos da proliferação celular e da transformação celular (o que configura o câncer).

Por outro lado, ficou também provado que, em certos tipos de células neoplásicas, o crescimento descontrolado devia-se ao aumento no número de cópias, à mutação ou à deleção de proto-oncogenes (como *p53*, *RB*, *p19*, *p21*, *p27*, *BAX* e *BCL-2*) envolvidos no controle negativo do ciclo celular e na regulação da apoptose. Nesses casos, o que faz as células crescerem de forma autônoma é a inativação de genes supressores de tumor: com isso, a célula deixa de checar os erros e falhas que provocariam o bloqueio no ciclo celular ou a morte por apoptose.

Devemos lembrar que a presença de alterações genéticas que provocam a ativação e a inativação de fatores que regulam o ciclo celular e apoptose nem sempre produz o câncer, mas aumenta a probabilidade de que outros defeitos possam acontecer. ▶

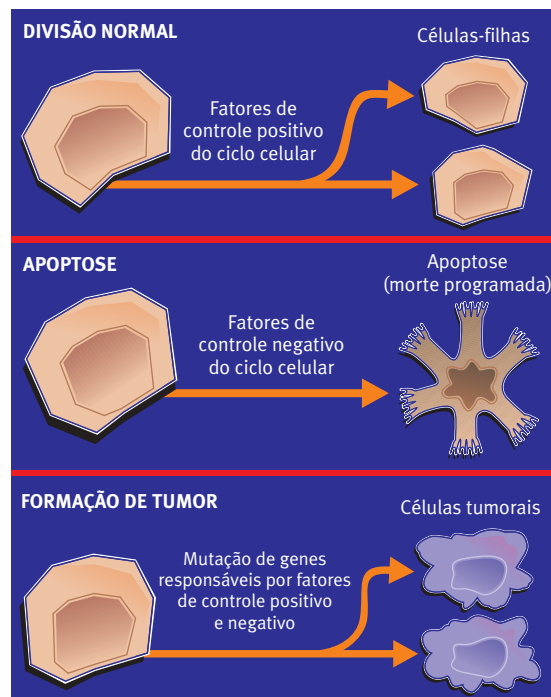


Figura 3. Durante o ciclo celular, uma célula pode seguir três caminhos: divisão normal, apoptose ou desenvolvimento de células tumorais

Telomerase e imortalização celular

Ao contrário das células normais, as tumorais mostram fácil adaptação às condições de cultivo em garrafas de plástico, mantendo um ritmo de divisões celular constante e por tempo indefinido. Recentemente obteve-se uma explicação para esse fenômeno, baseada nos telômeros, grupos de nucleotídeos (unidades básicas do DNA) que estabilizam as extremidades dos cromossomos e têm sua síntese coordenada pela enzima telomerase.

Em células embrionárias e células-tronco pluri-potentes (*stem cells*), a telomerase está sempre ativa, mas é inativada quando a célula se diferencia. Assim, todas as células somáticas (diferenciadas), após um número limitado de divisões celulares (de 50 a 70, nas células de fibroblasto), deixam de se dividir e entram em um estado de repouso ou senescência. Essa interrupção deve-se ao encurtamento dos telômeros.

Estudos evidenciaram que a grande maioria das células neoplásicas apresenta a telomerase na forma ativa, o que resulta na divisão celular infinita (imortalização). De fato, células normais que receberam cópias extras do gene da telomerase aumentaram de modo substancial o número de divisões celulares ao serem cultivadas *in vitro*. Entretanto, apenas a presença dessa enzima não levou imediatamente ao aparecimento de outros defeitos genéticos, isto é, não produziu o câncer.

Aberrações cromossômicas e aneuploidias

Uma característica marcante das células neoplásicas é a presença de núcleos de formatos aberrantes e irregulares. Além disso, na análise do conjunto de cromossomos (cariótipo) de células neoplásicas, são comuns as translocações, quebras e cópias extras de braços de cromossomos. Hoje são grandes as evidências de que a origem de células-filhas com número de cromossomos inferior ou superior ao da célula-mãe (isto é, célula com aneuploidia) deve-se a uma mitose irregular.

Inúmeros estudos revelaram que células normais, transformadas com os oncogenes *Myc*, *Fos* ou *Ras*, sofrem alterações na mitose, levando a uma separação anormal das cópias dos cromossomos. Apresentam, portanto, instabilidade genética. Mas ainda não se sabe como os oncogenes e seus produtos afetam a função dos microtúbulos e filamentos do fuso

mitótico – estrutura responsável, durante a divisão celular, pela separação das duas cópias dos cromossomos.

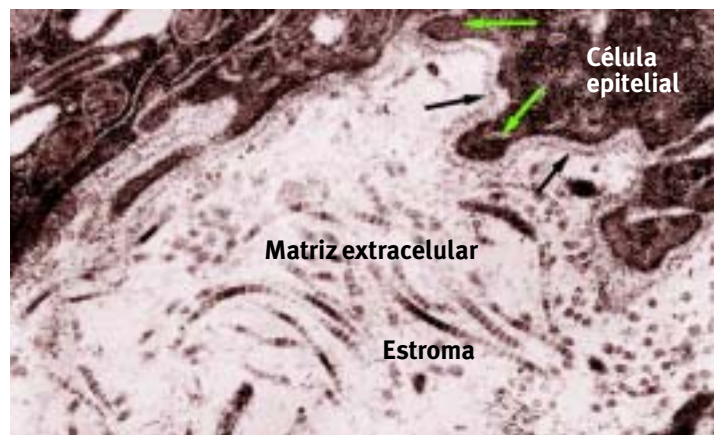
No organismo adulto, durante a renovação constante de células envelhecidas por novas, ocorrem erros e defeitos no DNA (um a cada 20 milhões de divisões celulares). As falhas são identificadas e corrigidas por genes de reparo (*MSH1*, *MLH*, *PMS1* e outros), chamados em conjunto de NMR. As enzimas e fatores que eles codificam garantem a fidelidade do DNA. Outros genes de reparo (como *BRCA*, *APC* e *ATM*) foram identificados em pacientes com predisposição hereditária ao câncer de mama e de cólon intestinal. No entanto, mutações nesses genes nem sempre levam a tumores, o que indica que outros fatores e eventos são necessários para a completa transformação da célula.

O microambiente celular e a malignidade

As células epiteliais (as que revestem a superfície externa e as cavidades do corpo) constituem a maioria das células do organismo – por isso, em torno de 90% dos tumores têm origem epitelial. Elas estão dispostas em camadas contíguas no tecido epitelial. Na superfície desse tecido voltada para o exterior ou para as cavidades do corpo, tais células exibem prolongamentos denominados microvilosidades. Já na superfície do tecido voltada para o interior do corpo, a membrana plasmática das células apresenta protuberâncias que invadem a chamada membrana basal.

Essa membrana, uma estrutura densa de fibras reticulares e glicoproteínas, separa a camada de células epiteliais do estroma – tecido de sustentação de órgãos, formado por diversos tipos de células, como fibroblastos, miofibroblastos, adipócitos, células dendríticas, células endoteliais dos vasos sanguíneos e células do sistema imunológico (mas-

Figura 4. Imagem, obtida em microscópio eletrônico, de um corte de endométrio (revestimento interno do útero) de rata, com invaginações (setas verdes) da membrana de uma célula epitelial invadindo o estroma, ação limitada pela lâmina basal (setas pretas) e por componentes da matriz extracelular



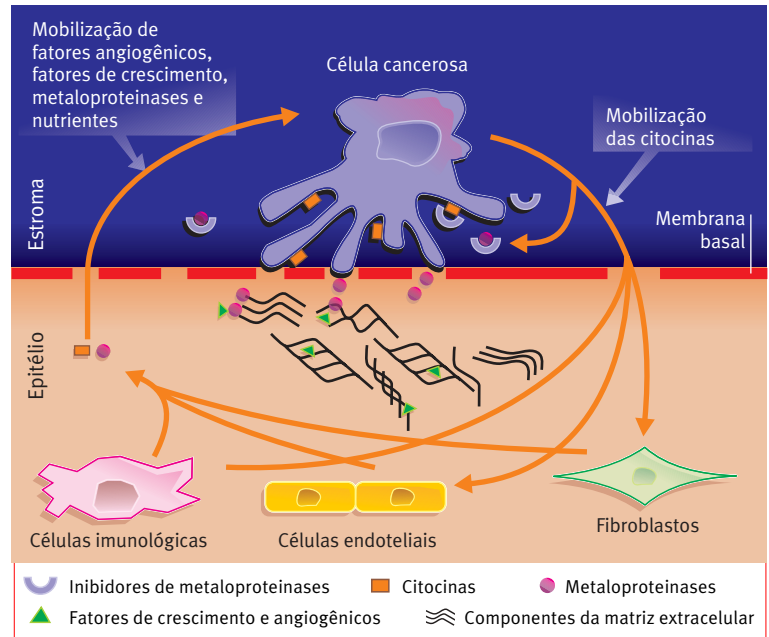
tócitos, macrófagos e linfócitos). As células da camada epitelial e do estroma estão embebidas na chamada matriz extracelular, onde estão presentes nutrientes, fatores de crescimento, citocinas e compostos químicos insolúveis, como colágeno, vitronectina, fibronectina, glicosaminoglicanos e outros. Para que o tecido epitelial mantenha sua arquitetura e exerça sua função, é necessária uma interação complexa entre as células epiteliais, as células do estroma, as terminações nervosas e os componentes da matriz extracelular.

Um grande número de moléculas – produzidas no local ou à distância e capazes de atuar sobre células do estroma ou do epitélio – interfere no fenótipo (aparência física) ou na funcionalidade da célula. A decisão celular sobre crescimento, morte ou diferenciação depende da integração dos sinais enviados ao núcleo através dos diferentes receptores de membrana ativados por esses componentes insolúveis e fatores circulantes.

Dentro dos tecidos, o reconhecimento e a associação de uma célula com outras e com a matriz extracelular é determinada pelas características adesivas de sua membrana. Os mecanismos que controlam o posicionamento da célula, sua aderência às vizinhas e até sua migração aos tecidos distantes vêm sendo amplamente estudados nos últimos anos. Durante o desenvolvimento embrionário, a diferenciação faz cada tipo celular adquirir sua estrutura específica, em função do conjunto de proteínas e receptores expressos na superfície externa de sua membrana.

As integrinas e as caderinas são duas famílias distintas de glicoproteínas que atuam como receptores na membrana. Elas são responsáveis pela interação entre as células ou da célula com os componentes químicos da matriz extracelular (colágeno, vitronectina, fibronectina etc.). Quando há interação química com esses compostos, a porção interna dessas proteínas associa-se ao citoesqueleto (conjunto de filamentos que mantém a forma da célula) e promove a motilidade e a proliferação celular. Na ausência desse estímulo, a célula pode entrar em um processo de morte denominado ‘anoikis’.

Ensaios *in vitro* e *in vivo*, com células epiteliais isoladas, verificaram a influência, no crescimento de tumores, da retirada de componentes do microambiente e de células do estroma. No tecido mamário normal, as integrinas- β são expressas de preferência nas superfícies de contato entre as células epiteliais (e não naquela voltada para as cavidades de coleta do leite). Já as células isoladas e cultivadas em placas de plástico passaram a expressar essas integrinas de forma difusa. No entanto, quando componentes da membrana basal eram adicionados



às placas de plástico, as células formavam novamente uma estrutura acinar (que cerca uma cavidade) e a expressão das integrinas voltava ao normal. Ao contrário, quando no experimento foram usadas células de tumores de mama, a reorganização da estrutura acinar típica desse tecido não ocorreu. Isso se deveu à ausência da integrina- β na célula mamária neoplásica.

Outro exemplo interessante de como a interação célula-célula atua no controle do comportamento celular foi obtido em ensaios biológicos com queratinócitos e melanócitos, as células residentes da pele. Se as duas células são cultivadas juntas, os queratinócitos inibem o crescimento dos melanócitos, mas essa inibição não existe quando os primeiros são cultivados junto com melanócitos malignos (melanomas). Ao se tornarem malignos, os melanócitos passam a expressar moléculas de caderinas N na membrana externa, no lugar da caderina E de células normais.

A troca na expressão de caderinas aumenta a capacidade de evasão e motilidade das células malignas, permitindo sua entrada e fixação no estroma, onde podem interagir amigavelmente com fibroblastos e células endoteliais. Influenciadas por células malignas, as células normais do estroma podem produzir fatores que favorecem o crescimento e a disseminação das ‘invasoras’, mesmo em condições desfavoráveis de nutrientes e fluxo de oxigênio. Além do mais, esses fatores podem evitar a resposta imunológica mediada por células-T citotóxicas e macrófagos.

O fator de transformação e crescimento β 1 (TGF- β 1) é um hormônio polipeptídico capaz de atuar sobre várias células e tecidos, ora promovendo, ora

Figura 5. As interações entre uma célula epitelial cancerosa, as células do estroma e os componentes da matriz extracelular são complexas, e seu estudo pode levar a novas formas de inibir ou eliminar o câncer

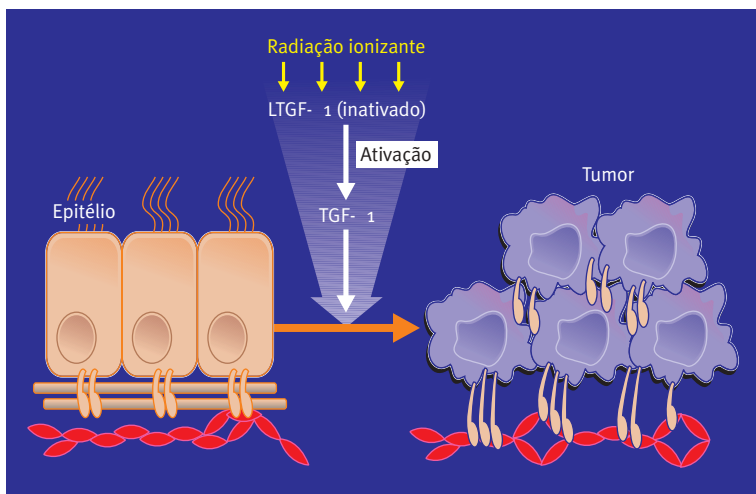


Figura 6. As interações com o microambiente são essenciais na formação de células malignas, como ocorre com células epiteliais expostas à radiação ionizante – o processo é mediado, em parte, pelo fator de transformação e crescimento β_1 (TGF- β_1)

inibindo a proliferação celular. Grandes quantidades de TGF- β_1 latente (não ativado) acumulam-se nos tecidos nos processos de isquemia (falta de oxigênio), cicatrização pós-trauma e inflamação, ou após irradiação. Uma vez ativado, o TGF- β_1 estimula a produção dos componentes da matriz extracelular por células do estroma (como fibroblastos), afetando a adesão, a migração e a interação entre células malignas e normais. Estudos indicam que a alteração das células do estroma pelo TGF- β_1 auxilia o desenvolvimento de tumores induzidos pela radiação ionizante (a nuclear, por exemplo). Mais importante ainda, os tumores epiteliais tornam-se insensíveis aos efeitos inibitórios do TGF- β_1 e este, ao atuar sobre as células do estroma (fibroblastos, células imunológicas, células endoteliais e outras), promove a angiogênese (formação de novos vasos) e inibe a inflamação e a resposta imunológica.

Diferenciação celular e reprogramação gênica

A diferenciação é um estado biológico da célula em que são ativados certos genes da especialização ou função celular, enquanto os demais permanecem em repouso ou reprimidos. Células neoplásicas, embora anormais, são consideradas tipos diferentes de células diferenciadas. É possível que, em células tumorais, haja uma programação errada da atividade gênica, por mecanismos genéticos ou não-genéticos, para produzir esse tipo de diferenciação. Os teratomas, neoplasias originadas em células-tronco pluripotentes, no desenvolvimento do embrião, são tipos especiais de aberração na programação gênica.

A extraordinária especificidade observada na diferenciação celular depende não só da atividade de genes, mas da interação das células com outras e com as substâncias do seu microambiente, como

hormônios e fatores de crescimento. A diferenciação pode ser irreversível, em alguns estágios, como na diferenciação terminal de hemácias. Em certas situações fisiológicas, porém, o câncer pode ser reversível.

Isso foi observado em alguns tipos de leucemia: as células sanguíneas neoplásicas voltaram a ser normais em doentes tratados com ácido retinóico (vitamina A) e interferon- α , que estimulam o retorno da capacidade de diferenciação celular. Ficou demonstrado ainda que pacientes com leucemia mielóide crônica tratados com interferon- α voltaram a expressar a integrina- β_1 . Essa molécula aumenta a afinidade de ligação das células neoplásicas à matriz extracelular no estroma da medula óssea. O contato das células leucêmicas com a matriz faz com que os genes de diferenciação celular passem a ser expressos, e elas voltam a se comportar como células normais.

Uma reação bioquímica complexa com papel determinante na ativação ou inibição de grande número de genes é a metilação de DNA. Sua ocorrência de forma correta é crucial, por exemplo, para que o embrião de um organismo se desenvolva normalmente: tal reação ativa as funções que determinarão não só a forma do organismo, mas também a formação de órgãos e tecidos, além de outros aspectos da herança genética. A metilação do DNA pode ainda inativar os chamados genes supressores de tumor, o que também pode induzir o câncer. O tratamento com azadeoxicidina evita essa reação e desperta os genes supressores de tumor silenciados. Em muitos países, essa droga é usada em estudos de prevenção do câncer em pacientes com predisposição hereditária.

Metástase e angiogênese

A metástase é um processo dinâmico em que genes são alternadamente ativados e desativados. Para entrar nos tecidos, a célula cancerosa que viaja no sangue precisa expressar genes que aumentem a capacidade de aderência à parede dos vasos, depois genes que promovam a degradação da matriz extracelular e a seguir genes que acelerem o crescimento e a divisão celular, para formar clones. As novas células tumorais precisam então produzir em maior quantidade fatores angiogênicos, para estimular a formação de novos vasos sanguíneos, por onde chegarão nutrientes e oxigênio.

Já foram identificados vários fatores e condições que favorecem a adesão e entrada das células tumorais na parede dos vasos sanguíneos e seu alojamento nos tecidos. Há mais de um século demonstrou-se que, para crescer e se dividir, os tumores

metastáticos têm especial preferência por tecidos em cicatrização. Nesses locais de lesão ou infecção, a presença de enzimas proteolíticas (que quebram proteínas) e de fatores de crescimento estimula que fibroblastos e células endoteliais (da parede interna dos vasos sanguíneos) migrem e se proliferem, levando à formação das novas artérias e veias.

Hoje sabemos que os eventos biológicos que levam as células tumorais a romper a membrana basal e invadir tecidos são muito similares aos observados na cicatrização e recomposição de tecidos. Células tumorais e em especial células normais (fibroblastos, miofibroblastos, células endoteliais e macrófagos) produzem enzimas proteolíticas (como plasmina, uroquinase, trombina, metaloproteinases teciduais e metaloproteinases de matriz, ou MMP) para degradar a matriz extracelular. Por outro lado, a ação de fatores angiogênicos (como fator de crescimento de fibroblastos, ou FGF, e fator de crescimento de endotélio vascular, ou VEGF), também produzidos por ambas as células (tumorais e normais), reativa o ciclo das células endoteliais, que migram e se diferenciam de novo para formar mais vasos.

As proteínas angiostatina e endostatina, derivadas do plasminogênio (proteína do plasma) e do colágeno tipo IV (proteína da matriz extracelular), respectivamente, inibem o crescimento de células endoteliais, o que dificulta a formação de novos vasos. Sua função mais importante é induzir células endoteliais à apoptose. Por isso, tais substâncias já vêm sendo usadas em pacientes com câncer, em uma tentativa promissora de impedir o surgimento de novos vasos e a disseminação de células neoplásicas.

O papel crucial da matriz extracelular como barreira biológica ao desenvolvimento e migração de tumores foi provado em camundongos transgênicos, nos quais a expressão de enzimas que degradam a matriz extracelular foi aumentada ou anulada. Os filhotes do primeiro grupo têm cópias extras de uma dessas enzimas: metaloproteinase, estromelina, gelatinase B ou matrilisina. No segundo grupo (camundongos 'nocaute'), os genes de cada uma das enzimas acima foram mutados e eliminados de todas as células, o que impediu sua atuação durante o desenvolvimento dos filhotes.

A análise do tecido mamário de filhotes com cópias extras (para cada enzima MMP foi feito um experimento com um grupo de animais) revelou que a atividade enzimática havia aumentado, como se esperava. Também foi observado que a matriz extracelular entre as células epiteliais e as do estroma era gradativamente reduzida com o tempo de vida dos animais. Quando eles ficaram adultos, as células do tecido epitelial passaram a exibir crescimento alterado, constatando-se que algumas tinham alte-

rações típicas do câncer, como hiperplasia, displasia e tumor primário (sem metástase).

Já os filhotes nocautes, deficientes de enzimas MMP, mostraram (também foi feito um experimento para cada enzima) maior resistência ao desenvolvimento de tumores induzidos por agentes carcinogênicos, em comparação com camundongos normais. A indústria farmacêutica logo percebeu as implicações terapêuticas desses achados, e hoje vários inibidores de enzimas metaloproteinases (MMP) são utilizados como uma nova estratégia de ataque aos tumores malignos.

O desafio de reverter a malignidade

Todas as evidências experimentais aqui discutidas apóiam a teoria de que a origem e a progressão do câncer dependem de múltiplos e interdependentes eventos celulares e moleculares, que ocorrem dentro e fora da célula. Apesar do enorme progresso, ainda não entendemos por completo os fundamentos e a lógica da biologia da célula tumoral. Os modelos biológicos (animais transgênicos) e as tecnologias (*microarray* de proteínas e genes tumorais) disponíveis hoje criaram novas oportunidades para testar hipóteses e gerar conhecimentos essenciais para a definição de aspectos estruturais e funcionais dos mais de 100 oncogenes envolvidos na origem e progressão das neoplasias.

Mas quando, e usando que sondas moleculares e drogas, será possível detectar e eliminar totalmente um tumor maligno do nosso organismo, como fazemos com alguns tipos de parasitas e bactérias? Em relação ao diagnóstico de tumores, acredita-se que, com o auxílio de computadores e programas de bioinformática, os cientistas conseguirão enumerar e ordenar todos os genes e eventos químicos e biológicos envolvidos em uma massa tumoral. Tais dados permitirão elaborar modelos matemáticos que estimem graus de malignidade e padrões de comportamento de tumores em diferentes estágios, o que levará à escolha de métodos profiláticos e terapêuticos específicos para cada paciente.

Quanto ao tratamento, pode-se imaginar uma terapia com a combinação de várias drogas. Elas teriam que atuar em diferentes alvos (enzimas quinases, receptores, fatores de transcrição), bloqueando e restabelecendo dezenas de vias bioquímicas das células neoplásicas e das células do estroma. A ação desses medicamentos reverteria o fenótipo maligno do tecido, restabelecendo funções celulares e mecanismos de reconhecimento e eliminação de células alteradas. Esse é o desafio que pode ser vencido antes do fim do século. Até lá, porém, evite o sol do meio-dia. ■

Sugestões para leitura

- HANAHAN, D. & WEINBERG, R. A. 'The hallmarks of cancer', in *Cell*, v. 100, p. 57, 2000.
- LIOTTA, L. A. & KOHN, E. C. 'The microenvironment of the tumour-host interface', in *Nature*, v. 411, p. 375, 2001.
- PARK, C. C.; BISSELL, M. J. & BARCELLOS-HOFF, M. H. 'The influence of the microenvironment on the malignant phenotype', in *Molecular Medicine Today*, v. 61, p. 324, 2000.
- TLSTY, T. D. & HEIN, P. W. 'Know thy neighbor: stromal cells can contribute oncogenic signals', in *Current Opinion in Genetics & Development*, v. 11, p. 54, 2001.