

---



---

**Artigo de Opinião / Opinion Article**


---

## A PARÁBOLA DO *DESTINO* NA CARCINOGENESE COLO-RECTAL ESPORÁDICA

P. FIDALGO<sup>1</sup>, J. SOARES<sup>2</sup>, I. ROSA<sup>3</sup>, J. P. SILVA<sup>1</sup>, A. G. OLIVEIRA<sup>4</sup>, C. NOBRE LEITÃO<sup>1</sup>

*GE - J Port Gastroenterol 2007, 14: 33-36*

*"O que rege a sorte agora  
Foi escrito outrora  
Logo ao nascer  
O relógio marca o tempo de viver"*

*Da letra da canção "O Destino Marca a Hora" de Tony de Matos, 1970*

E se o fatalismo popular, expresso na ideia de destino quase inelutável, representasse - e antecipasse - afinal uma intuição daquilo que só agora começamos a descortinar?

O que há de novo então na visão da carcinogénese que nos empurra, de forma surpreendente, para o fatalismo da alma lusitana? A questão põe-se agora em saber qual é o momento ou idade da sua iniciação e quais são os tempos de acumulação de eventos subsequentes. Os dados forçam-nos a admitir que a iniciação do cancro do cólon esporádico pode estar afinal inscrita de forma muito precoce na constituição do indivíduo, através de uma sementeira de variantes alélicas discretas, escondidas numa grande massa de células estaminais do epitélio cólico. A expressão discreta tem aqui, evidentemente, uma conotação sobretudo de diferença binária, categórica, radical, mesmo que de uma pequena amplitude de grau. De tal forma é discreta essa variação estrutural que o epitélio nos surge como entidade morfológicamente homogénea, mesmo que utilizemos instrumentos poderosos de microscopia para procurar diferenças. Apesar da aparência homogénea, unitária, ainda assim, serão já singulares as condições de funcionamento e de replicação celulares no interior daquelas células que albergam divergência. Divergência que, com certeza, se pode ampliar com o tempo, em condições dadas de exposição ambiental, onde releva desde logo o ambiente peri-génico conferido por toda a restante constituição genética do indivíduo.

Para que se inicie a carcinogénese, o gene *APC* nativo, tem de sofrer um processo de neutralização activa por perda sucessiva dos seus dois alelos (1), o que origina assim um clone transformado, imortalizado, que é susceptível de sofrer expansão clonal, vantajosa, por comparação com o epitélio não transformado circundante. A perda do *APC* nativo imprime uma tal desregulação nos mecanismos de estabilização e segregação cromossómica, na adesividade inter-celular, na delicadeza do processo de divisão celular assimétrica, no eixo e na velocidade de migração do colonócito na sua maturação até à apoptose, que engendra por tudo isto um motor susceptível de originar mutações noutros genes críticos eventualmente seleccionáveis. Esta é, resumidamente, a visão das sucessivas descobertas que tornaram a carcinogénese em processo multi-etapas de acumulação de eventos genéticos em genes críticos.

### A Crise no Paradigma Clássico da Carcinogénese

Um elemento porém de perturbação na harmonia da concepção clássica da carcinogénese, deriva do facto da aquisição de eventos de variação genética no *APC*, não poder ser obviamente explicada por um processo de genotoxicidade do ambiente, designadamente do ambiente endo-luminal do cólon. Porque tais mecanismos não foram encontrados, apesar de largamente procurados. Porque, o alvo de uma tal modificação só poderia reproduzir-se e expandir-se se afectasse as células estaminais do epitélio cólico. As únicas de facto que têm potencial de reprodução e repovoamento do tecido de revestimento cólico. Se bem que não sejam conhecidas todas as localizações das células estaminais do cólon, admite-se que a sua população predominante se localize no fundo da cripta cólica, um local hermético e blindado às influências do ambiente endo-luminal. Por outro lado, se bem que não desmentidos, não podem

(1) Serviço de Gastroenterologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., Lisboa, Portugal.

(2) Serviço de Gastroenterologia, Hospital Geral de Santo António, Porto, Portugal.

(3) Serviço de Gastroenterologia, Hospital do Espírito Santo, Évora, Portugal.

(4) Departamento de Bioestatística e Informática, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

*Recebido para publicação: 07/11/2006*

*Aceite para publicação: 10/11/2006*

até ao momento ser evocados mecanismos dominantes de mutagénese, decorrentes de uma degenerescência no controle da fidelidade replicativa do DNA ou dos mecanismos que reparam erros que constantemente acontecem na enorme massa celular de um epitélio que se renova em cada 4 dias. Salvo porventura na síndrome de Warthin-Lynch e em casos esporádicos da chamada via mutadora, onde defeitos grosseiros da reparação de erros de emparelhamento do DNA, são herdados ou adquiridos. É porém minoritário este processo particular, constituindo não mais de 15% de todos os cânceros do cólon diagnosticados numa comunidade(1).

Intoxicação e/ou degenerescência são de facto os atributos da visão predominante da carcinogénese que vem tutelando os caminhos e estratégias dos investigadores. Na visão convencional, para além de curiosas e obscuras síndromas hereditárias, o cólon nasce perfeito, uma ideia digna de Rosseau e do seu "Bom selvagem", e são as más condutas humanas que o corrompem. Se as escolhas livres, conscientes, forem pelo contrário adequadas e virtuosas, poderá então o indivíduo contrariar as eventuais pulsões carcinogénicas que o envelhecimento e a perda de competência celular naturalmente acarretam. O que podendo ser verdade, qualquer que seja a explicação da carcinogénese, não será porém a verdade toda.

Se nos socorrermos do argumento de Imre Lakatos (2), um filósofo da ciência da escola de Gyorgy Lukács (3), de Budapeste, com o seu "problema de demarcação" - entre ciência e pseudo-ciência - podemos dizer que o paradigma dominante da carcinogénese, enquanto suposto processo de intoxicação e/ou de envelhecimento, não produziu e não está a produzir, descobertas sensíveis para a sua compreensão. Se um dado paradigma ou teoria não produz ou deixou de produzir novas descobertas é porque deslizou de uma matriz científica para uma qualquer forma de pseudo-ciência, mais propriamente de credo ou preconceito. Quando sucede esta modificação na dinâmica das descobertas, surge então a pressão para se mudar de paradigma e se repor a ciência.

### Mudança de Paradigma

Que factos ou observações conduzem então à elaboração de um novo paradigma ou teoria? É uma evidência que a incidência do cancro do cólon penaliza de forma concentrada as populações numa janela de risco na 6ª década de vida, com forte desaceleração a partir dos 80 anos (4). Ao não se comportar a curva de incidência de forma linear em correlação com a idade, isso levanta a pergunta acerca de qual será o determinismo do relógio mutagénico que faz concentrar a incidência num dado tempo de vida. Torna-se por isso plausível a ideia

de que o encadeamento dos acontecimentos é determinado e determinável pelo tipo de eventos e pelo seu carácter mais ou menos vantajoso, em termos darwinistas ou, se quisermos, pela força compulsiva que certas sequências variantes apresentam. Sabemos por exemplo que a *mutation cluster region* do gene *APC* é poderosa na indução de instabilidade cromossómica e perda alélica que impõem mais rapidamente do que outras sequências variantes a neutralização do segundo alelo nativo e a proliferação de um clone transformado. Pelo contrário, variantes muito dispersas, longe da *mutation cluster region*, podem ser seleccionadas é certo, mas comportam-se de forma mais viscosa, são ineficientes na perda alélica e evoluem muito mais à custa de mutações pontuais, um processo lento para um clone transformado singrar. O carácter pontual, passo a passo, da inactivação lenta de alelos, leva tantas vezes a que a neutralização do alelo nativo remanescente careça não de dois momentos mas de três, pelo menos (5).

As estimativas preliminares baseadas em modelos matemáticos complexos fazem pensar que entre o primeiro evento e o segundo, que levam como se disse à total supressão do gene *APC* nativo, possam estender-se por 10 a 20 anos (6). Trata-se de um padrão temporal que levanta a hipótese de que os casos de adenomas que ocasionalmente se diagnosticam em idades jovens, pudesse desde logo empurrar o primeiro evento para uma idade muito precoce da vida do indivíduo.

Um segundo exercício que nos interpela em direcção a uma ideia de iniciação primordial da carcinogénese colo-rectal, advém da evidência incontornável de que o gene *APC* é fulcral no processo de desenvolvimento e diferenciação embrionária do cólon. É pois atraente pensar-se que o período de crescimento exponencial da massa de células estaminais que caracteriza este período, seja de algum modo o momento para falhas críticas na fidelidade de replicação do DNA, permitindo assim que subpopulações discretas de algumas poucas células estaminais de genótipo variante, fiquem sementeas no vasto conjunto assim formado.

Admite-se com argumentos deveras poderosos que a probabilidade de mutagénese no período de desenvolvimento exponencial seja muito superior à taxa estimada de mutações numa população de células estaminais estável que apenas responde às necessidades da homeostasia de um epitélio maduro (7).

Se assim for, então "quase todos os cânceros se originam em linhagens de células estaminais predispostas que sofreram mutação durante o desenvolvimento embrionário"(7).

É claro que podemos sempre admitir uma explicação de algum modo contrária, de que uma célula epitelial terminalmente diferenciada sofra uma mutação crítica que

a leve a recapitular a função estaminal e a reverter-se para esse estado, numa fase tardia da vida. É porém pelo menos tão necessitada de demonstração esta teoria como a de que o período de maior fecundidade mutagénica é com boa probabilidade a fase de desenvolvimento embrionário.

Em todo o caso, a hipótese do primeiro evento suceder muito precocemente, leva-nos a romper, não só com a visão clássica da iniciação, como resultado de uma intoxicação ou degenerescência, mas sobretudo obrigamos a admitir que os organismos superiores possam de alguma maneira não ser constituídos por uma unidade genética estrutural, que apenas admite variações no estado de activação ou silenciamento dos genes por regulação epigenética ou outra. Temos portanto de encarar que, alguns de nós nos constituamos, desde o início do nosso desenvolvimento, numa forma discreta e limitada de mosaicismo cólico.

### Linhas Possíveis de Verificação

Uma forma indirecta de ajudar a construir esta nova visão, poderia surgir da confirmação ou desmentido sobre a história natural dos formadores de adenomas esporádicos. Se é finita e limitada a população de clones variantes precocemente iniciados na vida do indivíduo, então, de acordo aliás com a probabilidade conhecida em epidemiologia genética, padrões de primeiros eventos induzirão tempos relativamente estritos para o aparecimento de adenomas. Este é um cenário deveras divergente da ideia clássica de que o risco de adenomas sobe linearmente com a idade, porque seria precisamente uma consequência de um processo de intoxicação ou de degenerescência progressivas.

Sabendo a frequência dominante na zona da *mutation cluster region*, a hipótese de janela limitada para a emergência de adenomas, torna-se plausível. Se forem adequadamente tratados, cessarão de aparecer nas

décadas seguintes, porque se esgota, tendencialmente, a população finita de células estaminais variantes.

O que se trata portanto é saber numa população de formadores de adenomas, seguidos adequadamente por dez ou mais anos e com 3 ou mais colonoscopias se a frequência de diagnósticos é aleatória ou linearmente progressiva, ou se pelo contrário, tende a diminuir. Esta é, aliás, uma hipótese que se ajusta também à tese empírica de que uma colonoscopia normal aos 60 anos tem um alto valor preditivo negativo quanto ao risco de adenomas e cancro, ao ponto de poder dispensar exames subsequentes.

Embora a noção de uma aquisição precoce de características iniciadoras, possa aparecer na nossa cultura como uma imagem de determinação que não deixa espaço à iniciativa do indivíduo consciente e livre, a verdade é que o conhecimento das determinações que transportamos dá-nos pelo contrário o controlo sobre a história natural da carcinogénese, e aumenta portanto a liberdade de contrariar o destino.

### BIBLIOGRAFIA

1. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic Instabilities in human cancers. *Nature*, 1998; 396: 643-9.
2. Imrie Lakatos. The demarcation problem. [www.lse.ac.uk/collections/lakatos/scienceandpseudoscience.htm](http://www.lse.ac.uk/collections/lakatos/scienceandpseudoscience.htm)
3. Georg Lukács. História e Consciência de Classe. 1920. Edição Brasileira, Rio de Janeiro
4. Frank SA. A multistage theory of age-specific acceleration in human mortality. *BMC biology* 2004, 2: 16. Disponível em [www.biomedcentral.com/1741-7007/2/16](http://www.biomedcentral.com/1741-7007/2/16)
5. Spirio LN, Samowitz W, Roberston J, Robertson M, Burt RW, Leppert M, White R. Alleles of APC modulate the frequency and classes of mutations that lead to colon polyps. *Nat Genet.* 1998; 20: 385-8.
6. Nowak M, Michor F, Komarova N, Iwasa Y. Evolutionary dynamics of tumor suppressor gene inactivation. *PNAS* 2004; 101: 10635-8.
7. Frank SA. Development predisposition to cancer. *Nature* 2003; 422: 494.