

OPINIÃO/ATUALIZAÇÃO

OS ONCOGENES E A ETIOLOGIA DO CÂNCER

HECTOR SEAUNEZ ABREU

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ

As neoplasias malignas caracterizam-se por uma descontrolada diferenciação e da capacidade de proliferação celular, o que somente pode se explicar por alterações substanciais a nível genético nos tecidos malignos. Em 1964, isto foi claramente demonstrado pelo descobrimento de uma anomalia cromossômica específica (o cromossomo de Filadélfia) numa doença tumoral caracterizada (a leucemia mielóide crônica). Porém, nestes momentos, a associação entre fatores hereditários e câncer permite chegar muito além do nível cromossômico para analisar, a nível gênico, as causas e os mecanismos da transformação tumoral. Neste trabalho, desejo comentar a importância dos oncogenes e explicar sua relevância nas pesquisas atuais.

Os oncogenes são aqueles fatores hereditários responsáveis pelo aparecimento do câncer, cujos produtos anormais alterariam o metabolismo normal das células. Porém, não poderíamos explicar a função dos oncogenes sem analisar primeiramente um conjunto de vírus compostos de RNA (ácido ribonucléico), descobertos em tecidos tumorais de vários animais e do homem. Estes vírus apresentam certas particularidades — eles podem ser isolados a partir de tecidos tumorais e provocar malignidade por infecção. Porém, eles podem, também, infectar uma célula normal sem produzir necessariamente malignidade; neste caso, o material hereditário do vírus é capaz de se integrar àquele da própria célula e, deste modo, passar a formar parte do acervo genético (genoma) da célula normal. Isto é possível porque o vírus, cujo material genético é o RNA, é capaz de sintetizar DNA mediante uma enzima viral, a

transcriptase inversa. Esta enzima permite que o RNA seja usado como matriz na síntese do DNA e que o DNA viral seja logo incorporado àquele da célula. Os retrovírus apresentam poucos genes funcionais: um para as proteínas internas (gag), outro para a transcriptase inversa (pol) e outro para a envoltura protéica externa (env). Porém, o DNA viral apresenta, de ambos os lados destes três genes, segmentos chamados LTR = long terminal repeats (segmentos compridos de unidades repetidas). Imagine o leitor uma seqüência de DNA viral inserida composta de LTR — gag-pol-env-LTR. Nestes LTR existem, porém, seqüências de importante capacidade funcional chamados promotores (regiões do DNA onde começa a síntese de RNA ou transcrições). Deste modo, um vírus inserido aleatoriamente em qualquer região de nosso genoma pode, mediante seus promotores, ativar genes celulares próximos. Muitos de nossos genes, normalmente ativos sob mecanismos estritos de controle, podem passar a se comportar de uma forma errada e anormal ocasionando, deste modo, a transformação maligna. Mas, quais são, precisamente, os genes capazes de produzir esta transformação oncogênica? Até agora, a evidência mais provável sugere que os oncogenes celulares (c-onc) são seqüências de DNA, que normalmente codificam para fatores de crescimento celular como, por exemplo, o fator de crescimento plaquetário humano (PDGF) ou o fator de crescimento epitelial (EGF), cuja regulação e atividade são transportadas pelos promotores dos LTR virais.

Porém, se a inserção retroviral é aleatória no genoma, como é possível que determinados tipos

de tumores malignos sejam sempre produzidos por infecção viral? Se os retrovírus são capazes de se inserir aleatoriamente, as LTR virais nem sempre estariam próximas dos oncogenes celulares. A resposta a esta pergunta é surpreendente: os próprios retrovírus podem conter seqüências oncogênicas de origem celular (chamadas (v-onc), reguladas pelos próprios promotores virais. Estas seqüências celulares têm sido incorporadas ao genoma viral por mecanismos claramente explicados pela biologia molecular. Imaginemos que um retrovírus inserido perto de um oncogene celular perdesse o gene env; seu DNA será LTR-gag-pol-LTR. Perto dele teremos um oncogene celular, com seus exons e introns (os exons são segmentos de DNA que são transcritos a RNA mensageiro e mantidos durante o processamento do RNA; os introns correspondem a segmentos de DNA que são transcritos, porém o RNA complementar a estes segmentos será removido durante o processamento). Imaginemos agora que o conjunto de DNA viral e do oncogene celular é transcrito em um RNA complementar e logo o RNA mensageiro é processado (**spliced**, em inglês). Teremos agora um RNA viral com uma seqüência gag-pol-(v-onc), porém sem o gene viral env. Se env forma a cápsula protéica externa, a falta de env não permitirá a formação destas proteínas por este tipo de RNA. Porém temos que ter em conta que a infecção viral é múltipla, e que teremos, deste modo, muitos outros retrovírus, na mesma célula, originando um produto normal (gag-pol-env-), o que permitirá a formação da cápsula. Deste modo, o RNA do vírus gag-pol-(v-onc) poderá ser encapsulado e transmitido.

Vemos deste modo que existem dois tipos de oncogenes: os transportados por retrovírus, que não possuem introns (eles foram removidos por processamento do RNA) e aqueles que normalmente existem na células (c-onc), com introns e exons. Logicamente que os v-onc são derivados dos c-onc pela infecção retroviral e pelo processamento do RNA. Os v-onc formam um conjunto sumamente curioso de genes celulares transportados por vírus. Eles atuam, de certa forma, como elementos de transposição gênica, são, deste modo, genes que "pulam" de um indivíduo a outro.

Finalmente, como atuariam os oncogenes na transformação maligna? Se eles são, na realidade, seqüências que normalmente regulariam fatores de crescimento celular, sua disfunção explicaria as anomalias de proliferação. É possível, por outro lado, que um alto estágio de diferenciação celular seja incompatível com uma alta taxa de proliferação; já as células normalmente bem especializadas são incapazes de se dividir. Por outro lado, os oncogenes parecem estimular a atividade celular das kinases das proteínas, especialmente no aminoácido tirosina (uma kinase e uma enzima que catalizam a transferência de um resíduo fosfato). É interessante destacar que a fosforilação da tirosina ocorre na membrana celular, nos receptores de superfície do fator de crescimento epitelial (EGF), que induziria os epitélios a se dividirem. Deste modo, a ação dos oncogenes poderia não somente afetar diretamente os fatores de crescimento celular mas, indiretamente, facilitar sua ação mediante fosforilações protéicas.