

“PERSPECTIVAS DA PESQUISA EM CANCEROLOGIA” *

*M. Santos-Silva ***

A evolução da ciência e o alargamento de seus horizontes levou à especialização, restringindo a superfície de trabalho e permitindo o progresso em profundidade. Cada dia o pesquisador sabe mais, em área cada vez menor. Com as somas dos resultados do trabalho de centenas de investigadores, podemos formar idéia mais completa da intimidade de um fenômeno biológico.

É assim o problema de toda pesquisa e, assim entendemos, não poder deixar de ser a investigação sobre a natureza do câncer.

Dos trabalhos de pesquisa clínica onde se descreviam novos casos de tumores e suas localizações, resultados terapêuticos e técnicos de diagnóstico, coletavam-se dados estatísticos que serviram para lastrear a evolução do conhecimento mais profundo sobre o assunto. Todavia, a experiência assim adquirida não é suficiente para resolver o complicado problema da biologia celular relacionado com o carcinogênese e seu controle. E, assim, em ambientes mais evoluídos cientificamente, ao lado da pes-

quisa clínica, nasceu e cresce velozmente o interesse do pesquisador de laboratório pelos problemas biológicos básicos que levarão a elucidar o segredo do câncer.

Como conseguir isto ?

Analisando o problema chegamos à conclusão (a que outros também já chegaram), de que o pesquisador em si — o homem culto e realizador, obstinado e capaz de formar ambiente de trabalho, é a chave do problema, e representa, talvez, 80% do bom êxito; o resto é o material e isso não vale tanto; só assim se explica a produção de antigos pesquisadores como Pasteur e Proust, Lavoisier e muitos outros que trabalharam, e conseguiram tanto, com quase nada para ajudá-los.

Não é só com laboratórios ricos e bem equipados que se faz pesquisa; é principalmente com o intelecto pôsto em ambiente próprio, que pode até ser pobre, desde que seja facilitada, por vêzes, a obtenção de pequenas coisas no momento exato. Encontrar o material humano adequado custa mais. É o que é difícil.

* Conferência feita na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

** Diretor do Serviço Nacional de Câncer.

Se não existe pesquisa cancerológica metódica e adequada em nosso meio é porque não existe pesquisador em torno do qual se formem as condições ambientais necessárias, o grupo e o espírito de pesquisa, a partir dos salários baixos com que são pagos, fruto da descrença em nossa incipiente ciência que, desta forma, não atrai novos pesquisadores.

As univiresidades entre nós, com raríssimas exceções, não saíram do subdesenvolvimento neste setor; não se penetraram de que ao lado da formação do profissional prático precisariam também formar o cientista de carreira, para que o pesquisador deixe de ser autodidata, tido como visionário e desajustado à realidade nacional.

Precisamos valorizar o trabalho do cientista brasileiro que é grandemente capaz e que pode transformar, com apenas uma descoberta, as condições do meio em que vivemos.

Nós, desde que assumimos a direção do I.N.C. e depois do Serviço Nacional de Câncer, temos incentivado por todos os meios e modos a continuação de nossas pesquisas próprias, certos de que embrião em desenvolvimento irá frutificar, pois à frente de nossa equipe contamos com verdadeiro pesquisador — dispomos do homem com seu cérebro — o Professor Hugo Castro Faria, a quem, ferindo a modéstia, quero neste momento homenagear.

Mas, sobre o câncer, quais os principais projetos básicos que preocupam os cientistas ?

A pesquisa estatística vem cooperando para reconhecemos no meio ambiente agentes múltiplos capazes de se tornarem desencadeadores de câncer. Não acreditamos que seja possível resolver o problema deste modo. Todavia, lutando contra tais agentes talvez consigamos influir sobre a incidência de alguns tipos de câncer. Neste particular, numerosos exemplos podemos citar : relação entre o hábito de fumar cigarros e câncer do pulmão; exposição à irradiações ionizantes e o aparecimento de vários tipos de tumores, notadamente de leucemia; dos tumores malignos que surgem nos operários de certas indústrias etc.

E sobre a carcinogênese? A interpretação de fatos desconhecidos sempre se tenta fazer usando as últimas aquisições da ciência.

Nas décadas de 1943, quando evoluíam os conhecimentos sobre metabolismo de glicídios, o câncer era interpretado como perturbação deste metabolismo. A descoberta por Warburg da respiração predominantemente anaeróbica da célula tumoral foi durante mais de 20 anos tido como o fato mais importante em cancerologia. Centenares de trabalhos tiveram base nesse conhecimento que embora verdadeiro, não é específico da célula cancerosa e comum a todas elas. Há tecidos normais que assim também funcionam. Por outro lado, há células tumorais que não são, preferentemente, anaeróbicas.

Vive-se hoje em biologia a era dos ácidos nucléicos. Já passo para domí-

nio público a noção do código genético do DNA nuclear. Nos laboratórios decifram-se as mensagens nucleares e o papel da RNA mensageiro citoplasmático na síntese de proteínas-enzimas que dominam o metabolismo e a reprodução celular. Hoje, sabemos, estuda-se mais o controle das mensagens nucleares, do que o fato consumado, isto é, o resultado dessas mensagens.

Depois que surgiu a noção do "gem estrutural" e do "gem operadora", o "OPERON de Jacob e Monod", Pitot e Heidelberger e depois Van Potter, em 1964, abriram caminho para a compreensão da carcinogênese, que estaria ligada à modificação dos sistemas indutor e repressor do mensageiro RNA-DNA dependente; então o conceito simplista e discutido da mutação somática toma outro aspecto, transferindo o essencial do problema do câncer, do núcleo, para o citoplasma; seria, resumindo, modificação do sistema enzimático repressor da mitose, ao nível de RNA responsável pela formação das enzimas desencadeadoras da divisão celular, a causa própria do câncer.

Estas discussões não são meras divagações teóricas. Sabemos que o fato dominante mais característico do câncer é mitose rápida e sem controle. Sabemos que, se a célula se multiplicar continuamente, mitose após mitose, como acontece em seres unicelulares, em organismo multicelular, esta célula formará um tumor. Como consequência, o sistema repressor sobre a mitose, assume im-

portância no problema da origem do câncer, assim como na morfogênese.

O fenômeno mitose representa em si numerosos sistemas metabólicos de síntese, controlados por numerosos RNA formadores das enzimas catalizadoras dessas reações.

Aplicando os conhecimentos básicos de transcrição do RNA-mensageiro, pelo DNA nuclear e a tradução em proteína do RNA que traz a mensagem nuclear, poderemos nos situar em posição de entender o fenômeno de controle e limitar a investigação à área restrita em que desejamos ampliar o conhecimento.

Numerosos trabalhos estão sendo feitos hoje sobre este assunto, muitas vezes, sem empregar ou trabalhar diretamente com o câncer.

A Seção de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional de Câncer, também já tem cooperado neste setor. Trabalhos que consideramos de importância, estão em publicação. Em um deles — "Some Aspects of the Cortisone Induced Tyrosine Alpha-Ketoglutarate Transaminase in Mouse Liver", mostra um fato novo. Demonstra que o aumento de RNA formador da enzima provoca o aparecimento de repressor de formação da mesma enzima que então desaparece à medida que a primeira enzima desaparece, no caso a tirosina-transaminase, também desaparece o repressor de sua formação, o que leva a nova produção da tirosina-transaminase até que se esgote o RNA.

As perspectivas práticas da aplicação médica decorrentes destes estudos são ainda imprevisíveis podendo-se no entanto, calcular ser possível agir especificamente sobre a célula cancerosa.

Existem outros aspectos não menos interessantes relativos ao problema do câncer e sua metástase.

Admitindo-se que a célula normal se transforme em câncer, este novo tecido formado, para crescer, necessita ter histocompatibilidade com o hospedeiro. Então surgem fatos semelhantes ao do transplante de tecidos e os problemas imunológicos daí decorrentes.

O câncer cresce sem provocar reação imunológica do hospedeiro. Porque? Vivemos a época das doenças de auto-agressão. Já conseguimos imunizar animais contra um órgão dele próprio. Ainda não conseguimos todavia, imunizar este animal contra o seu câncer espontâneo. Grandes descobertas neste setor estão próximas, e devem abrir novos horizontes. Estuda-se o controle da síntese de proteínas-anticorpos, também selecionados com os conhecimentos relativos ao DNA-RNA que assim volta à baila.

Quando dominarmos o problema dos enxertos homólogos, daremos novas perspectivas à cirurgia e em especial, à cirurgia do câncer, vencendo um problema limitativo da evolução do tratamento cirúrgico e da terapêutica racional das leucemias.

Grandes descobertas neste setor já deviam ter aparecido. Devemos continuar otimisticamente esperando.

Os conhecimentos modernos sobre carcinogêneses não são invalidados pela já antiga hipótese virótica da etiologia do câncer.

Virus é RNA ou DNA capaz de se introduzir na célula e alterar material geneticamente ativo nela presente, como bem diz Hilman, um dos defensores modernos da teoria da origem virótica do câncer.

Sabemos que o vírus Polioma (DNA), carcinogênico para vários animais de experimentação desaparece antes do câncer que provoca, ter início. Seria este vírus incorporado ao genoma? O mesmo não acontece com o vírus do sarcoma de Roux (RNA).

Surge daí a hipótese do pro-virus-nuclear, capaz de dar vírus. Haverá um genoma formador de vírus carcinogênico?

Zilber admite a virose latente na célula para explicar a carcinogênese por agentes físicos e químicos.

Sente-se que não há acordo entre os cientistas, e que falta melhor conceituação sobre vírus e material genético da célula.

Sem dúvida numerosos tumores de animais de laboratório são produzidos por vírus. Esta lista já bastante grande, cresce diariamente indo já há muitas dezenas.

Não foi ainda encontrado tumor humano de origem virótica, embora muito se investigue neste setor, principalmente entre as leucemias e os linfomas.