



ARISTIDES PINTO COELHO ⁽¹⁾

**IX CONGRESSO
INTERNACIONAL
DE CÂNCER ⁽²⁾**

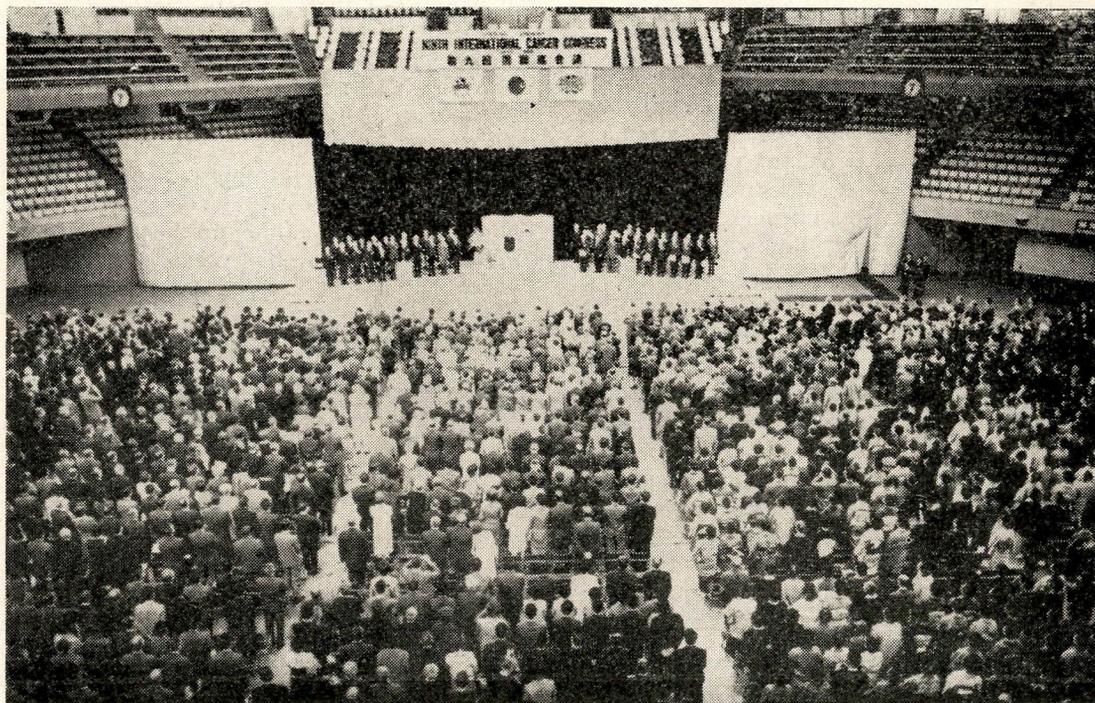
(Tóquio, 23 - 29, Outubro, 1966)

(1) Professor de Bioquímica da Universidade do Estado da Guanabara e Radiobioquímico do Instituto Nacional de Câncer.

(2) Relatório apresentado à União Internacional Contra o Câncer, à Universidade do Estado da Guanabara e ao Instituto Nacional de Câncer.

O símbolo oficial do Congresso, inspirado no caranguejo desenhado em punho de antiga espada agora no Museu de Tóquio.

Figura 2 — Vista central do Nippon Budokan, com mais de 5.000 pessoas presentes, no momento da execução do Hino Nacional Japonês, na Sessão Inaugural do IX Congresso Internacional de Câncer, presidida por Suas Altezas Imperiais.



Na qualidade de bolsista selecionado pelo Comitê de Seleção da União Internacional Contra o Câncer, de Delegado Oficial do Brasil e de Representante da Universidade do Estado da Guanabara, tive a honra de comparecer ao IX Congresso Internacional de Câncer, quando, ao lado de outros 4.499 cientistas, pude colaborar nos trabalhos destinados à elucidação e ao combate à complexa anomalia biológica, que acarreta o terrível mal.

Como preâmbulo a êste relatório, peço vênia para recordar algumas das brilhantes conquistas do magnífico povo japonês no campo da Cancerologia, o que servirá de sugestivo condicionamento para se aquilatar do evoluído espírito científico e grau de organização do grande povo e, em particular dos dirigentes do Congresso.

Assim é que, desde a alquimia taoista, até os tempos modernos, a ciência japonesa tem demonstrado invulgar pioneirismo na

aquisição de conhecimentos em sua aplicação para o bem da humanidade. Lembrarei, a título de ilustração, que já em 1805, SEISHU HANAOKA, cirurgião de Kishu, inventou um anestésico (41 anos antes do americano W. MORTON, considerado o pai da anestesia), denominado Mafutsusan, com base em extratos de duas plantas: **Datura metel L.** e **Aconitum Chienese Sileb**, conseguindo realizar exitosa mastectomia em seio canceroso, 89 anos antes dos americanos HALSTED e MEYER realizarem operação similar no Ocidente. Outros notáveis feitos da ciência japonêsa ocorreram, por exemplo, quando, o Dr. KATSUSABURO YAMAGIWA (1915), professor de Patologia da Universidade de Tóquio e seu assistente, Dr. KOICHI ICHIKAWA, conseguiram produzir câncer, experimentalmente, pela primeira vez, esfregando alcatrão em pele de ratos (ao contrário do que se acreditou ao se doar o Prêmio Nobel ao dinamarquês J. FIBIGER, em 1913, por produzir tumor demonstrado, posteriormente, como não canceroso), ou quando o Dr. TOMIZO YOSHIDA, em 1943, criou o conhecido tumor de YOSHIDA, em que as células de câncer, flutuando no líquido abdominal, podem ser transplantadas de um hospedeiro para outro, ou quando o Dr. KUNIO OOTA, produziu, por vez primeira, câncer do pulmão em caráter experimental (1963), ao alimentar ratos com N-nitrosodimetilamina, ou ainda, quando, Dr. WARO NAKAHARA (1948), Chefe do Instituto de Câncer, separou uma toxina do câncer, que denominou Toxohormônio.

Pelas rápidas pinceladas acima pode-se avaliar minha emoção gigante ao chegar a Tóquio e me congregar com o Dr. TOMIZO YOSHIDA, Presidente do Congresso, com o Dr. KUNIO OOTA, secretário geral, com o Dr. SEVERO OCHOA, da Universidade de NEW YORK, prêmio Nobel de Química, de quem tive a honra de ser aluno de Enzimologia em 1957, com o Professor NIKOLAU N. BLOKHIN, da URSS, recém-eleito Presidente da União Internacional Contra o Câncer (UICC), com o então Presidente da UICC, Sir ALEXANDER HADDOW, também Presidente do Comitê que apontou meu

nome como um dos beneficiários de bolsa da UICC, com o Dr. MIGUEL SICCA, único Delegado do Uruguai e meu ex-aluno de Radioisótopos, em Curso Internacional no Rio de Janeiro e com todos os demais membros das Delegações de 61 países, que acorreram à bela Capital do Sol Nascente.

Quero citar, ainda os congressistas que abrilhantaram a Delegação Brasileira, com os quais tive a satisfação de conviver em excelente camaradagem e, entre os quais, destaque, pela oportunidade de maior convívio:

Dr. Jorge de MARSILLAC, do Instituto Nacional de Câncer, Chefe, de fato e de direito, de nossa Delegação, com brilhante atuação por todo o Congresso. Dr. Antônio Carlos JUNQUEIRA, do Instituto Central A. C. Camargo de São Paulo. Dr. Oswaldo da Cruz LEITE, da Clínica de Câncer do Hospital de Cirurgia de Sergipe. Dr. Jean BITTAR, Diretor do Instituto "Ofir Loiola" de Belém, Pará. Dr. Jaime de Queiroz LIMA, da Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer, Dr. Hiram LUCAS, do Instituto Nacional de Câncer. Dr. Mauro Velho de Castro FARIA, do Instituto Nacional de Câncer.

Citação à parte para as ilustres D. Carmen PRUDENTE, paladina na luta contra o Câncer no Brasil e D. Heloisa de MARSILLAC, dignas representantes da mulher brasileira no Congresso.

Com referência a minha participação direta no Congresso, apresentei o trabalho, Ionizing Radiations and Carcinogenesis in Brazil, em co-autoria com o Dr. Moacyr SANTOS SILVA, diretor do Serviço Nacional de Câncer, o qual está publicado nos Anais do Congresso, bem como, compareci a excelentes reuniões sobre Bioquímica do Câncer e sobre Radiações Ionizantes e Carcinogênese. Merecem destaque especial as cinco grandes Conferências do Congresso, proferidas pelos maiores especialistas do mundo, assim discriminadas:

Outubro

- 24 — Bases Moleculares da Transmissão da Mensagem Genética — Professor Severo OCHOA (U.S.A.)

- 25 — Virus em Carcinogênese — Dr. Renato DULBECCO (U.S.A.)
- 27 — Imunologia e Câncer — Dr. George KLEIN (Suécia)
- 28 — Aspectos Citogenéticos do Câncer — Dr. Jérôme LEJEUNE (França)
- 29 — Variação, in situ, do Câncer do Trato Alimentar no homem e em animais experimentais como índice de várias etiologias — Dr. Harold L. STEWART (U.S.A.)

Em sua Conferência sobre Biologia Molecular o Professor Severo OCHOA apresentou excelente revisão sobre o papel fundamental dos ácidos Desoxiribonucleico (DNA) e Ribonucleico (RNA) nos mecanismos de cancerização. Assim é que a informação genética dos organismos vivos e dos vírus de DNA está contida em uma das duas cadeias do DNA.

O DNA dirige a síntese do RNA mensageiro especial, que leva transcrita a informação genética. Este RNA é a réplica exata da cadeia de DNA, (que contém a informação genética) e regula a síntese das proteínas segundo as características especificadas pelo modelo DNA original. As experiências genéticas mostram que uma sucessão linear de desoxiribonucleotídios no DNA determina uma sucessão correspondente de ribonucleotídios no RNA mensageiro e que este dirige, por sua vez, a síntese das cadeias polipeptídicas, segundo uma ordem determinada de aminoácidos. Assim, a "linguagem de 4 letras" (as quatro bases) dos ácidos nucleicos se traduz em "linguagem de 20 letras" (os 20 aminoácidos) das proteínas.

A formação de cadeias polipeptídicas tem lugar nos ribosomas, à medida que elas migram ao longo do mensageiro. Os aminoácidos são capturados no ponto de síntese em uma forma ativada e ligada às moléculas de um RNA especial chamado "de transferência", cada uma das quais é específica de um dos 20 aminoácidos.

A partir de bactérias, reticulócitos e outras células, é possível obter sistemas acelulares de síntese de proteínas. Tais sistemas estão constituídos por ribosomas e líquidos sobrenadantes que, entre outras substâncias, contêm diversas enzimas solúveis necessárias ao processo. Administrando-se RNA de transporte, ATP, GTP e RNA mensageiro aos sistemas, estes podem sintetizar proteínas específicas de um determinado RNA mensageiro; por exemplo, proteína de envoltura viral, quando se usa RNA mensageiro viral. Os mensageiros naturais podem ser substituídos por polinucleotídios "sintéticos", cuja composição de bases seja conhecida. Por exemplo, o "poli U" (ácido poliuridílico — RNA sintético contendo somente uma base, a Uracila, repetida grande número de vezes) dirige a síntese da polifenilalanina e, o "poli A", a da polilisina. Os polinucleotídios cuja sucessão de bases é aleatória, como o "poli UG", dirigem a síntese dos polipeptídios que contêm, entre outros aminoácidos, fenilalanina, cisteína, valina e triptófano. Tais observações ajudam a decifrar a chave genética, já que mostram que UUU e AAA são, respectivamente, "os "codons" (unidades de código) da fenilalanina e da lisina, enquanto que os tripletos que contêm 2U e 1G ou 2G e 1U são "codons" da cisteína, da valina, da glicina e do triptófano. Há dois anos se conseguiu, com o emprêgo dos polinucleotídios sintéticos, estabelecer a composição das bases de uns 50 "codons". É evidente que existe mais de um "codon" para cada aminoácido, o que parece indicar uma redundância da chave genética, ou uma chave "degenerada". A sucessão das bases nos diferentes "codons" tem sido estabelecida recentemente mediante o estudo de:

a) o laço específico de RNA de transferência, aminoacilado, aos ribosomas em presença de trinucleotídios cuja composição de bases seja conhecida.

b) a síntese de polipeptídios, com polinucleotídios "mensageiros" artificiais, cuja sucessão de bases seja alternante. O poli

UG, por exemplo, que contém "codon" UGU e GUG, determina a síntese de polinucleotídeos compostos, exclusivamente, de cisteína e de valina.

Uma vez conhecidos, in totum, os mecanismos de reprodução celular, com a decifração do código genético, estudos cujos últimos progressos são resumidos aqui, segundo a brilhante conferência do Professor OCHOA, será possível interferir na transmissão dos caracteres genéticos e controlar, ou prevenir, a multiplicação acelerada e sem limites, principal característica biológica da célula cancerosa.

O Professor DULBECCO ressaltou a importância da existência de dois tipos de vírus tumorais: os que contêm RNA e os que contêm DNA. Entre os vírus oncogênicos de RNA os do sarcoma de ROUS (sarcoma sólido da galinha) foram convertidos no modelo clássico para o estudo da oncogênese viral, por possuir grande capacidade de adaptação aos cultivos celulares de embrião de pinto, as células infectadas pelos vírus de ROUS sofrem uma "transformação", i. e., uma modificação de sua morfologia e de seu comportamento "social". Inoculadas no animal, tais células transformadas se comportam como células cancerosas, o que demonstra que a transformação *in vitro* é equivalente à indução de câncer no animal.

Dessa Conferência, quero ressaltar aqui as observações, baseadas no fato já demonstrado, de que a "transformação" de uma célula por um vírus se deve à ação dos gens virais, que penetram na célula. Prova tal assertiva o fato de que o DNA purificado de diversos vírus provoca uma transformação indiferenciável da causada pelo vírus inteiro correspondente. Comprovou-se, também, que a morfologia das células transformadas pelo vírus de ROUS se modifica em consequência de mutações no genoma viral. Logo, o primeiro problema no estudo da carcinogênese viral é o da genética dos vírus, o qual pode ser abordado com o auxílio de vírus muito pequenos, como o do po-

lioma e o SV40 (simian vacuolated agent), que contém cerca de meia dezena de gens, somente.

Numerosos trabalhos revelaram certas funções novas em células transformadas ou "infectadas produtivamente" pelo vírus do polioma ou SV40, a saber:

1) a síntese das proteínas da envoltura viral durante a multiplicação citocida.

2) a síntese de um novo antígeno (HUEBNER) no núcleo da célula transformada ou infectada e produtora do vírus (antígeno tumoral).

3) uma função necessária para a síntese de DNA viral, que aparece alterada em mutante isolado por FRIED.

4) uma função que determina, nas células infectadas e produtoras de vírus, a recuperação da síntese do DNA celular e das enzimas relacionadas com ela, antes que o vírus mate ditas células (indução).

5) provavelmente a determinação de uma timidinaquinase viral.

6) a determinação de um antígeno de transplante na superfície das células transformadas.

7) no caso do SV 40, uma função que lhe permite "manter" a multiplicação do adenovírus nas células do *Cercopithecus callitrichus*.

Pode-se prever que, uma vez esclarecido o mecanismo molecular da carcinogênese, os trabalhos atualmente em curso permitirão precisar as diferenças fundamentais entre a célula normal e a célula cancerosa, cujo conhecimento permitirá novas medidas na prevenção e no tratamento do câncer.

Em sua Conferência sobre os aspectos imunológicos do câncer, o Professor KLEIN recordou que, em fins do século passado, foi descoberta a eventual possibilidade de se transplantar, por enxerto de células inteiras de um animal para outro, tumores ulcerantes espontâneos. Atualmente são conhe-

cidas algumas destas cêpas de tumores transplantáveis, pelo nome de seus descobridores (carcinomas de ERLICH, de JENSEN, de WALKER etc.).

Verificou-se, ainda, que era possível proteger os animais receptores contra êstes enxertos tumorais, tratando-os previamente, com células tumorais, lisadas ou alteradas, ou inclusas com um pequeno número de células viáveis, que não "pegavam".

Na década de 1920-30 conseguiu-se criar ratos cujas raças estavam próximas do estado isogênico perfeito, cuja uniformidade genética ensejava a obtenção de enxertos cutâneos em 100% dos casos (como nos gêmeos vitelinos). Comprovou-se, portanto, que a noção de tumor "transplantável" e "não transplantável" não coincidia com os resultados experimentais, segundo os quais todos os tumores eram transplantáveis. Por outro lado, não era possível imunizar estas cêpas como se fôsem hóspedes geneticamente distintos. Demonstrou-se, então, que os transplantes de tumores são regidos pelas mesmas leis dos transplantes de pele e que estas leis são de caráter imunogenético e dependem da segregação de fatores genéticos múltiplos, que determinam a especificidade antigênica de um grande número de componentes celulares. Tais componentes são, atualmente, conhecidos com o nome de "antígenos de transplante".

A base imunológica do mecanismo de rechaço tem sido demonstrada de distintas maneiras. Por exemplo, as células dos gânglios linfáticos de animais pré imunizados com células tumorais são capazes de lesionar ou neutralizar as células contra as quais tenham sido sensibilizadas, quando umas e outras são misturadas *in vitro* e, a sobrevivência das células neoplásicas, pode ser determinada por inoculação contra animais receptores. Em certos casos, especialmente com as células do tipo do linfoma ou da leucemia, foi possível demonstrar a presença de anticorpos tumorais por técnicas de citotoxicidade ou de imunofluorescência ou, quando êstes méto-

dos não funcionavam, por "reforço imunológico".

Normalmente, os tumores provocados quimicamente apresentam diferenças individuais de especificidade antigênica, ainda quando tenham sido provocados em um mesmo individuo, no caso dos tumores múltiplos.

Um fenômeno paradoxal tem suscitado grande interesse nos últimos anos: trata-se do "reforço imunológico", i.e. a imunização contra um antígeno específico de tumor pode facilitar e não inibir o crescimento das células tumorais transplantadas anteriormente e portadoras dos mesmos antígenos. Este mecanismo parece depender da relação entre a formação de anticorpos tumorais e a intervenção das reações defensivas do hospede através da célula. O fenômeno se produz quando a célula neoplásica é parcial ou totalmente resistente à ação citotóxica dos anticorpos tumorais, o que costuma ocorrer, sobretudo, quando as células tumorais são de grandes dimensões, como no caso dos carcinomas e sarcomas experimentais.

Pelo ligeiro resumo pode-se avaliar a complexidade das experimentações imunológicas, demonstrando que nunca se insistirá bastante em que sua aplicação deve ser feita com os mesmos critérios de rigorosa objetividade, que devem presidir todo trabalho de investigação científica.

Em sua análise cromossomal no estudo das neoplasias o Professor LEJEUNE recorda a hipótese segundo a qual as lesões cromossômicas têm uma relação precisa com os fenômenos neoplásicos, emitida por BOVERI, em 1914 e modificada por WINGE, em 1930.

As tentativas de classificação das anormalias cromossômicas em função do tipo de câncer são muito escassas. Progrediu-se muito, entretanto, na análise cariotípica das proliferações malignas do sistema médulo-sanguíneo. Desde 1960 (NOWEL e HUNGERFORD), sabemos que a leucemia mielóide crônica apresenta a perda de uma

parte do braço maior de um dos cromossomos do grupo G, talvez do 21. Esta lesão cromossômica é muito constante em dita afecção. Tanto no curso das transformações blásticas da leucemia mielóide crônica, como nas lesões mielóides agudas, têm sido identificadas outras alterações cromossômicas relacionadas, principalmente, com os cromossomos do grupo C e do grupo E. Já foram assinalados dois outros possíveis casos de "variantes comuns": no câncer do ovário (LEJEUNE e BERGER, 1966) e no teratoma testicular (HAINES, 1966). Cabeira, então, a pergunta: as anomalias cromossômicas são a causa ou a consequência do câncer?

Se se admite que a hipótese cromossômica representa uma parte da realidade nos mecanismos de cancerização, há necessidade de se demonstrar três pontos fundamentais: a existência de variantes comuns, de uma evolução clonal progressiva e de seleção por combinações cromossômicas proibidas (i.e., que levaria à degeneração e morte da célula). Satisfeitas essas três exigências, a Citogenética, em lugar de se limitar a acumular dados morfológicos, poderia se converter em um completo meio de investigação.

Em sua Conferência sobre a variação das localizações dos cânceres digestivos no homem o Dr. STEWART analisou os diversos fatores considerados predisponentes do câncer no trato digestivo lembrando, por exemplo uma possível relação entre cirrose hepática e câncer do esôfago, bem como, outras possíveis causas como o álcool, o tabaco, o betel e a ingestão de alimentos muito quentes. Foi admitido, na África do Sul (ROSE, 1966) que certos compostos nitrosos encontrados em plantas provenientes de solo pobre em molibdênio e utilizadas pelos bantus, possam ter ação causal. Com relação ao câncer do estômago cabe assinalar a grande incidência no Japão, cujas razões talvez estejam no grande número de alimentos crus (especialmente peixes) ingeridos pelo povo japonês, bem como na sua parca alimentação láctea.

O fato de que as pessoas do grupo sanguíneo A padeçam mais freqüentemente do câncer gástrico faz pensar na existência de um fator genético na predisposição da enfermidade.

Das reuniões científicas de que participei gostaria de destacar, porque relacionada a meu trabalho, a que tratou do Risco Cancerígeno das radiações no Homem. Nessa reunião foi dada especial atenção ao fato da considerável existência de leucêmicos e de cancerosos de tireóide entre os sobreviventes das explosões nucleares de Hiroshima e Nagasaki.

Das observações referentes à incidência de Leucemia entre os sobreviventes de Hiroshima, realizadas entre 1946 e 1955, WATANABE apresenta as seguintes conclusões:

1 — As mortes por leucemia em 100.000 habitantes foram em média, 3,99 (geral) e 9,11 (entre os situados num raio de 5.000 m do epicentro da explosão), valores estatisticamente mais elevados do que os das demais regiões do Japão.

2 — Essa incidência vem decrescendo lentamente nos últimos anos.

3 — A leucemia mielóide crônica é a forma altamente predominante entre os casos.

4 — Houve elevada incidência de leucemia entre os indivíduos que chegaram a Hiroshima no espaço de três dias após a explosão.

No capítulo do uso dos radioisótopos no diagnóstico do Câncer é digna de nota a contribuição de MONTE BLAU documentando o uso do F^{18} , como fluoreto, na localização de metástases ósseas. Esse íon, como o cálcio e o estrôncio, participa dos processos metabólicos na estruturação óssea e, portanto, também de sua má formação, permitindo estudar o mecanismo antes da lesão apresentar suficiente diferença de densidade para localização aos raios X. Além do mais, o F^{18} emite gama

de menor energia (0,51 Mev) do que o Ca^{47} (1,3 Mev) e tem meia vida física (111 min) muito menor do que o Sr^{85} (65d), o que permite seu uso em doses muito mais elevadas, com fácil detecção e sem irradiação excessiva do paciente.

Como se pode ver procurei, em meu relatório, dar maior ênfase à parte experimental, fugindo das inúmeras reuniões de aplicações clínicas e terapêuticas, que, além de se afastarem de minha especialidade, são conseqüência, mediata ou imediata, do trabalho experimental.

Desejo destacar a excelente organização do Congresso, em que tôdas as reuniões e comunicações aos congressistas se fizeram com o auxílio do rádio e de enormes painéis (em Inglês e Francês, as línguas oficiais). Digno de nota do senso de responsabilidade japonês é o extremado respeito aos horários pré estabelecidos para o qual as altas autoridades são os primeiros a concorrer. Assim, por exemplo, tôdas as seções e, até mesmo, as reuniões solenes e sociais, como a inauguração oficial do Congresso no Nippon Budokan e o Banquete Oficial, presididos por suas Altezas Imperiais, o Príncipe Akihito e sua espôsa Michico, se iniciaram e se encerraram à hora prevista.

Aproveitando a bolsa de viagem da UICC tive oportunidade de viajar 50.000 km, voando 75 horas e visitando as seguintes instituições:

- 1 — Institut Bérnard Roussy (de Câncer) — Villejuif — França
- 2 — Biblioteca e Pinacoteca do Vaticano e Laboratório Carlo Erba — Roma — Itália
- 3 — Biblioteca Nacional — Atenas — Grécia
- 4 — Museu de Arqueologia — Cairo — Egito
- 5 — Museu Arqueológico da Palestina — Jerusalém — Jordânia
- 6 — Universidade Americana — Beirut — Libano
- 7 — Museu Golestan — Teherã — Irã
- 8 — Biblioteca de Sher Sha — Delhi — Índia
- 9 — Museu Nacional — Bangkok — Tailândia
- 10 — Universidade de Hong-Kong — Hong-Kong
- 11 — Templo Kuan Yin — Macau — Portugal
- 12 — Universidade de Tóquio — Tóquio — Japão
- 13 — Universidade do Haváí — Honolulu — EE.UU.
- 14 — Universidade da Califórnia — Berkeley e UCLA — Los Angeles EE.UU.

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar, aqui, os maiores agradecimentos ao Dr. Moacyr SANTOS SILVA, Diretor do Serviço Nacional de Câncer, por indicar meu nome à União Internacional Contra o Câncer (UICC), como um dos prováveis candidatos à Seleção para as bolsas destinadas aos jovens pesquisadores em Cancerologia em nosso país; aos ilustres professores, Dr. Antônio PRUDENTE (com o qual tive a honra de trabalhar, quando de sua última gestão como Diretor do SNC), que tão cêdo se afastou fisicamente de nós e Dr. João Baptista PEGUEIRO do Amaral, pioneiro da Bioquímica no Brasil e meu incentivador de tôdas as horas, pela gentileza em cumprir exigência da UICC, enviando generosas informações sobre minhas atividades científicas.

Agradeço, especialmente, ao Comité de Seleção da União Internacional Contra o Câncer, presidido por Sir Alexander HADDOW, pela generosidade em aprovar minha bolsa com base no Curriculum Vitae, em trabalhos publicados e nas cartas pessoais dos dois grandes amigos citados acima.

Não posso deixar de registrar o alto espírito de justiça e de compreensão do Magnífico Vice Reitor da Universidade do Estado da Guanabara, o ilustre Professor Alvaro CUMPLIDO DE SANT'ANNA, bem como agradecer a boa vontade com que o renomado mestre encareou minha participação nesse Congresso.