
Editorial / Editorial

Tem sido grande, nas duas últimas décadas, o aumentar do conhecimento na área da Oncologia, tanto no domínio da identificação dos diversos factores que intervêm na génese de cada neoplasia, como no entendimento dos seus diferentes mecanismos de acção e no modo como interagem entre si para a promoção e progressão de um processo biológico tão complexo como é a transformação neoplásica. Sabe-se, hoje, que o cancro é, na sua essência, uma doença de genes que se caracteriza por alterações sucessivas do genoma que acrescentam novas alterações morfológicas às previamente adquiridas (1). Na maioria dos casos, tem como factores iniciadores e de promoção as agressões ambientais clássicas e de há muito tempo conhecidas, produzidas por entidades biológicas (vírus e bactérias, sobretudo), substâncias químicas ou agentes físicos, nas quais se destacam as radiações. Ao actuarem sobre determinados genes de células somáticas - proto-oncogenes e genes supressores tumorais - induzem, mutações *de novo*, estáveis e persistentes, que iniciam e promovem a transformação neoplásica. São os chamados *cancros esporádicos*.

Ao lado destes cancros com mutações somáticas existem os *cancros familiares*, muito mais raros. Neles as alterações genéticas iniciadoras e promotoras (ou seja, a predisposição para o desenvolvimento da neoplasia) já existem nas células germinativas. Por esse motivo, são passíveis de transmissão às novas gerações de indivíduos, de pais para filhos, através de padrões essencialmente mendelianos.

O conhecimento prodigioso ocorrido na área da patologia genética e molecular, sobretudo a partir dos anos 50, após a identificação da dupla hélice do ADN por Watson e Crick, tem sido possível graças ao desenvolvimento das tecnologias disponíveis para estudo do ADN. Por isso, a recente descodificação do genoma humano permite sonhar com novas descobertas que podem ser decisivas para o combate às neoplasias. Se o aperfeiçoamento da técnica de bandas para o estudo das alterações citogenéticas foi decisivo para identificar melhor as deleções e translocações estáveis em determinadas neoplasias (com destaque para as leucemias, linfomas e os tumores das partes moles) o desenvolvimento das técnicas de genética molecular contribuiu e seguramente continuará a contribuir para um notável incremento das alterações relevantes ao nível da própria estrutura do ADN. Estas técnicas de genética molecular caracterizam-se pela sua versatilidade, sendo aplicáveis quer de tecidos congelados quer fixados em formol e incluídos em parafina, permitindo a realização de estudos retrospectivos em material arquivado que, de outro modo, não seriam possíveis. Incluem-se dentro destas técnicas,

porque mais importantes, as seguintes: hibridação *in situ* convencional (CISH) ou com anticorpos fluorescentes (FISH), a reacção em cadeia da polimerase (PCR), *Western blott* e *Southern blot*, hibridação genómica comparativa (CGH) e, mais recentemente, as técnicas de análise de *microarrays* que permitem a análise simultânea das alterações ocorridas em centenas ou milhares de genes, o que possibilita comparar padrões de *assinaturas genéticas* diferentes.

Se é importante conhecer as alterações que ocorrem no ADN das células em transformação neoplásica, não é menos importante saber o que ocorre com o ARN correspondente, o que se consegue através de técnicas de transcrição reversa (RT-PCR), utilizadas com sucesso no artigo de Lage e colaboradores (2), que está na origem deste editorial.

O uso criterioso de toda a tecnologia descrita, se enquadrado em investigação clínica e epidemiológica cuidada e se baseado no estudo histopatológico e imunohistoquímico convencionais (que continuam a ser o pilar em que assenta todo o edifício investigacional em Oncologia), tem permitido conhecer os agentes envolvidos no desenvolvimento de cada tipo de neoplasia, os genes envolvidos, o seu modo de activação, os ligandos que transferem os sinais recebidos, as proteínas anómalas que se formam e como e onde elas actuam. Esse conhecimento é importante não apenas para o desvendar dos fenómenos biológicos que ocorrem mas também, e sobretudo, para a identificação de alvos proteicos e moleculares sobre os quais actuem novos fármacos, bem como para o reconhecimento de factores que favoreçam ou dificultem o acesso e a acção desses novos medicamentos a esses alvos.

O linfoma gástrico de tipo MALT, descrito originalmente em 1983 por Peter Isaacson e Dennis Wright (3) constitui um paradigma de uma neoplasia de origem ambiental que se inicia por um processo de gastrite crónica induzida pela infecção gástrica por uma bactéria, o *Helicobacter pylori*, e em cuja promoção e progressão intervêm muitos outros factores imunológicos e moleculares, com realce para alterações genéticas estáveis, umas conhecidas, como a t(11;18)(q21;q21), e outras ainda desconhecidas. É também o paradigma de uma neoplasia cujo conhecimento muito beneficiou da utilização de técnicas de biologia molecular. Daí resultou a demonstração de que o uso terapêutico de antibióticos contra o *Helicobacter pylori* é curativo em determinadas circunstâncias (4), constituindo assim um dos primeiros exemplos de que o tratamento do cancro é possível quando se actua com eficácia contra agentes causais reconhecidos, em determinadas fases de evolução. O

papel primordial de Peter Isaacson na individualização biopatológica do tecido linfóide associado às mucosas e do linfoma de tipo MALT foi decisivo. Trata-se de um investigador exemplar, cuja vida e obra constitui um exemplo para clínicos, patologistas, epidemiologistas e biólogos. Por isso, é de sublinhar aqui a justiça e a oportunidade com que a Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa lhe conferiu recentemente o grau de *Doutor Honoris Causa*.

A vida é, contudo, mudança e complexidade. Mudança e complexidade que também ocorrem nos tumores, à medida que evoluem e se conseguem adaptar às novas condições do microambiente em que se desenvolvem. E é essa complexidade e capacidade de mudança que estão bem demonstradas no importante artigo de Lage e colaboradores (2), publicado neste número da revista. Nele fica demonstrada a importância do diagnóstico clínico, histológico e molecular para a escolha do tratamento mais adequado do linfoma gástrico de tipo MALT. Igualmente, se apreciam os resultados do tratamento efectuado, bem como a variabilidade de respostas de acordo com a complexidade dos factores biológicos intervenientes. E, porventura de maior importância, é reportada uma boa resposta dos casos de linfoma gástrico de MALT portadores da t(11;18)(q21;q21) ao tratamento antibiótico, contrariamente ao referido na literatura. Esta aparente contradição pode ter várias origens, desde diferenças na metodologia, variabilidade de expressões moleculares de uma doença tão complexa quanto é o cancro, diferenças regionais que podem resultar de diferentes estirpes de *Helicobacter pylori* envolvido ou, eventualmente, o efeito perverso da dimensão e selecção da amostragem. O trabalho de Lage e colaboradores, pelo rigor das observações e da tecnologia, coloca-nos um importante desafio: a necessidade de diagnosticar e investigar em equipas multidisciplinares de excelência (como é a dos Autores deste trabalho), o dever de proporcionar aos doentes o acesso a tecnologia de ponta para um tratamento cada vez mais dirigido e a importância de trabalhar em grupos de cooperação inter-institucionais que aumentem o número de casos e venham a permitir maior uniformidade de metodologias de investigação para a comparação de resultados.

Outros trabalhos do grupo do Prof. Nobre Leitão se seguirão. Com eles, o objectivo de encontrar formas mais inteligentes de tratamento do cancro e de avaliação dos resultados será perseguido. E novas oportunidades surgirão para os discutir.

Carlos Lopes, Rui Henrique
IPO-Porto; ICBAS, Universidade do Porto

BIBLIOGRAFIA

1. Vogelstein B, Kinzler KW (Eds). The genetic basis of human cancer. McGraw-Hill, New York, 1998.
2. Lage P, Monteiro J, Albuquerque C, Sousa R, Cabeçadas J, Mesquita M, et al. Detecção e caracterização da t(11;18)(q21;q21) no linfoma gástrico MALT: resposta completa após erradicação do *Helicobacter pylori* em doentes com a translocação. GE-J Port Gastroenterol 2005, 12; 68-77.
3. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer 1983; 52: 1410-6.
4. Wotherspoon A C, Doglioni C, de Boni M, Spencer J, Isaacson PG. Antibiotic treatment for low-grade gastric MALT lymphoma. Lancet 1994; 343:1503.