

# ciência

CIENTISTAS BRASILEIROS DESVENDAM PERFIL MOLECULAR DOS TUMORES DE PÊNIS E ABREM NOVA PERSPECTIVA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA

## Investigando o DNA

Aproximadamente cinco mil brasileiros recebem o diagnóstico de câncer de pênis a cada ano, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Apesar disso, a neoplasia ainda é pouco conhecida, tanto por grande parte da população, que ignora seus fatores de risco, quanto por médicos e cientistas, que se deparam com lacunas importantes no conhecimento sobre a doença. A principal delas, que compromete a eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis, acaba de ser desvendada: os mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento dos tumores penianos.

Resultados inéditos obtidos por um estudo multicêntrico coordenado pelo Hospital A. C. Camargo, de São Paulo, e realizado em parceria com a Universidade Estadual Paulista (Unesp) e o Hospital de Câncer de Barretos, apontam marcadores prognósticos e alvos terapêuticos para tratar a doença. A pesquisa promoveu a investigação genética de 42 portadores de tumores malignos de pênis, com idades entre 24 e 91 anos – a maior amostra clínica já analisada por um estudo sobre o tema no mundo.

“A investigação revelou alterações genéticas importantes no cromossomo 3 do DNA dos pacientes relacionadas ao desenvolvimento de tumores agressivos, com mais chances de recidiva. Com essas informações, podemos prever com mais segurança como será a evolução da doença e definir estratégias terapêuticas mais eficazes”, informa a geneticista Sílvia Rogatto, pesquisadora que liderou o estudo.

Foram três abordagens distintas: a genômica, para o mapeamento dos genes do DNA dos pacientes; transcriptômica, para análise do RNA tumoral; e a epigenética, para o estudo das mutações genéticas hereditárias que não alteram a sequência de bases do DNA. “Comparamos os resultados das análises

de tecidos tumorais e normais para identificar marcadores prognósticos e alvos terapêuticos”, revela Sílvia.

A análise identificou mais de 20 genes candidatos a alvos terapêuticos. Segundo Sílvia, todos já foram validados e precisam, agora, ser submetidos a estudos de epigenética. “Em estudos genéticos, os resultados precisam ser validados, isto é, confirmados por meio de técnicas distintas. Primeiro, um determinado grupo de amostras é submetido a essa confirmação. Depois, a validação dos resultados é feita por meio da aplicação das mesmas técnicas utilizadas na etapa anterior da pesquisa em um outro grupo de amostras”, detalha a pesquisadora.

A identificação de novos alvos terapêuticos para o câncer de pênis é inovadora porque atualmente não há tratamento eficaz para a doença, que comumente leva à amputação do órgão – uma intervenção limitante, que gera sequelas físicas e psicológicas graves. E, em muitos casos, apesar da penectomia, a doença evolui e o paciente vai a óbito. “Ainda não há um tratamento eficaz para o câncer de pênis, porque até o momento não dispúnhamos de informações suficientes sobre esse tipo de tumor. Por isso, um estudo dessa magnitude é tão importante”, considera Sílvia.

Além de abrir perspectivas para o desenvolvimento de novas drogas-alvo, os resultados da pesquisa permitem investigar se antineoplásicos usados no tratamento de outros tipos de tumores podem ser eficazes também contra o câncer de pênis. “Por meio de técnicas de bioinformática, esta-





mos fazendo o cruzamento de dados internacionais para tentar encontrar medicamentos já disponíveis que correspondam ao perfil genético dos tumores penianos. Uma vez identificadas, essas drogas serão testadas primeiro *in vitro* e depois passarão por ensaios pré-clínicos e clínicos para avaliação da segurança e da eficácia no tratamento do câncer de pênis”, adianta Silvia.

## ESTUDO REFORÇA IMPORTÂNCIA DO SEXO SEGURO

A ocorrência de câncer de pênis está associada sobretudo a dois fatores de risco: a falta de higiene e a infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), transmitido em relações sexuais desprotegidas. De acordo com o INCA, 75% dos casos da doença são provocados pelo HPV, também encontrado entre 15% a 20% dos pacientes com tumores malignos de cabeça e pescoço.

“Nós ainda não conhecemos qual é exatamente o papel da infecção pelo HPV no desenvolvimento dos tumores de pênis. Pelos nossos resultados, encontramos uma distinção genética discreta entre os pacientes HPV positivo e negativo, que ainda não foi associada ao melhor ou pior prognóstico da doença. São necessários mais estudos nessa direção”, aponta a pesquisadora do A. C. Camargo.

O médico Ullyanov Toscano, cirurgião de cabeça e pescoço do INCA, afirma que, a partir do claro envolvimento da infecção persistente pelo HPV na etiologia do câncer de pênis e do colo do útero, cientistas começaram a investigar a associação do vírus ao desenvolvimento de outras neoplasias. Foi constatada, então, a relação entre a infecção pelo HPV e a ocorrência de tumores malignos de orofaringe. “A presença do HPV explica o desenvolvimento de cânceres de cabeça e pescoço em pacientes jovens, que não fumam e não fazem uso abusivo de álcool – e por isso não

## “Comparamos os resultados das análises de tecidos tumorais e normais para identificar marcadores prognósticos e alvos terapêuticos dos tumores de pênis”

SILVIA ROGATTO, pesquisadora do Hospital A. C. Camargo

estariam mais propensos ao surgimento da doença”, informa Toscano.

Nesses casos, a transmissão do HPV acontece por meio da prática de sexo oral sem preservativo. Segundo Toscano, há uma predisposição anatômica da orofaringe para a infecção crônica pelo vírus. “O HPV pode permanecer alojado nas criptas e glândulas da orofaringe durante anos, desencadeando um quadro de infecção crônica que pode gerar tumores neoplásicos”, descreve o médico.

Apesar de a forma mais efetiva para a prevenção de infecções virais ser a vacinação e de já estar disponível no Brasil duas vacinas contra o HPV, o resultado do estudo de custo-efetividade encomendado pelo Ministério da Saúde não foi positivo. Seria necessário um investimento público muito alto para o benefício de poucas pessoas. Como a tendência do mercado é a redução do preço das vacinas, os estudos de custo-efetividade precisam ser refeitos de tempos em tempos.

“As vacinas foram desenvolvidas para os subtipos mais prevalentes do HPV – 11, 14, 16 e 18 –, sendo os dois últimos associados aos cânceres de pênis, do colo do útero e de cabeça e pescoço. Mas não sabemos se outros subtipos, ainda desconhecidos e não contemplados pelas vacinas, também podem provocar tumores malignos”, pondera Toscano.

Além disso, o médico destaca que apenas uma parcela dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço está infectada pelo HPV. E, desse grupo, poucos indivíduos são portadores dos tipos virais contempladas pela vacina. “Por isso, em termos de saúde pública, a imunização não é uma estratégia eficiente para a prevenção da doença. O mais indicado é não fumar, evitar o uso abusivo de álcool, ter uma alimentação saudável e usar sempre o preservativo”, recomenda o médico. ■