

  
**ruep**

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa  
v. 16, n. 44, jul./set. 2019  
ISSN 2318-2083 (eletrônico)

**MICHELLE AZEVEDO GOMES**

*Hospital Federal Bonsucesso, HGB, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.*

*Recebido em julho de 2019.  
Aprovado em dezembro de 2019.*

## A IMPORTÂNCIA DA PESQUISA BÁSICA E SEUS REFLEXOS SOBRE A EVOLUÇÃO NO ESTUDO DA ONCOLOGIA

### RESUMO

---

Este relato busca refletir sobre a importância da pesquisa básica na evolução dos estudos em oncologia ao longo da história. Apresentam-se fatos desde o início das pesquisas, alguns de seus erros e acertos, e finaliza-se com a certeza de que, sem o advento da pesquisa experimental, ainda não saberíamos nada sobre essa doença que assola a humanidade desde sempre.

**Palavras-Chave:** oncologia; câncer; pesquisa básica.

## THE IMPORTANCE OF BASIC RESEARCH AND ITS REFLECTIONS ON THE ONCOLOGY STUDY EVOLUTION

### ABSTRACT

---

This report seeks to reflect on the importance of basic research in the evolution of oncology studies throughout history. Facts are presented since the beginning of the research, some of its mistakes and successes, and it concludes with the certainty that, without the advent of experimental research, we would still know nothing about this disease that has plagued humanity through the ages.

**Keywords:** oncology; cancer; basic search.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa  
Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150  
Boqueirão - Santos - São Paulo  
11050-071  
<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>  
[revista.unilus@lusiada.br](mailto:revista.unilus@lusiada.br)  
Fone: +55 (13) 3202-4100

## INTRODUÇÃO

A pesquisa básica é aquela em que realizamos trabalhos para produzir conhecimento e aumentar nossa compreensão sobre um determinado assunto. Para entendermos o papel desse tipo de pesquisa na prática da oncologia, basta que olhemos a história da pesquisa no câncer ao longo dos últimos séculos. Ao avaliar o passado, percebemos que nossos avanços só se tornaram possíveis devido à compreensão desta doença, que é o maior desafio da medicina atualmente. Essa compreensão veio de décadas de conhecimento gerados a partir da pesquisa fundamental, conduzida por verdadeiros heróis.

### Dos quatro humores aos quatro pares de bases...

A teoria Humoral Hipocrática - Galênica guiou a prática médica por mais de 2 mil anos. Ela atribuía a doença a um desequilíbrio entre os quatro humores: sangue, bile amarela, bile negra e fleuma. No século XVI, Andrea Vesalius com base na observação de suas minuciosas dissecções, nunca encontrou a bile negra, o que mais tarde levantou dúvidas sobre sua existência.

Em meados do século XIX, Rudolf Virchow propõe a ideia de que toda célula vem de uma outra célula e, portanto, as células do câncer viriam de células normais. Uma conclusão oriunda da pesquisa básica e que sem a qual não teríamos chegado no lugar em que estamos agora. No final desse mesmo século, William Halsted, renomado cirurgião do hospital Johns Hopkins, percebeu que mesmo com retirada da mama, o câncer ainda poderia se disseminar através dos linfonodos axilares, e propôs então a mastectomia radical, uma cirurgia que retirava a mama, os músculos peitorais e o esvaziamento da axila nas doentes com câncer de mama. Apesar da radicalidade da cirurgia, algumas doentes ainda morriam com disseminação da doença, sinalizando que tínhamos algo incompreendido à época, ou seja, o caráter sistêmico da doença.

Para aquelas doenças que não poderiam ser tratadas com o bisturi, o físico Émil Grubbè utilizou de maneira pioneira o raio X no tratamento de alguns tipos de cânceres, especialmente naqueles em que o tratamento cirúrgico não era possível. Todavia, nem todos os pacientes respondiam ao novo tratamento, e as suas sequelas, além do efeito carcinógeno da radiação, até então desconhecido, foi sentida por muitos, inclusive pelo próprio Grubbè, que fez mais de 90 cirurgias para tratamento de cânceres decorrentes da exposição à radiação ao longo de sua vida.

Nessa mesma época, o alemão Paul Ehrlich, observou que alguns tecidos tinham especificidade por determinados corantes, e que esse conceito de seletividade, oriundo da pesquisa básica, poderia se aplicar à descoberta de terapias que atingissem somente as células doentes, e não as saudáveis. A isso ele chamou de "Magic bullets". Na metade do século XIX, Goodman e Gilman utilizaram esse conceito, e resolveram utilizar gás mostarda para tratamento de pacientes com linfoma. Eles observaram que esse gás, que durante a guerra fez o número de glóbulos brancos diminuir nos soldados, poderia diminuir os linfócitos dos pacientes com proliferação dessa classe de células em um linfossarcoma. Era o início da quimioterapia.

Nesse momento, o médico Sidney Farber propõe o uso de uma substância chamada aminopterina no tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA), até então uma sentença de morte para inúmeras crianças, e realizou a primeira remissão de uma LLA em uma criança de 5 anos. Ele dedicou a sua vida a descobrir um tratamento para LLA e, juntamente com a socialite Mary Lancaster, elevaram a necessidade de investimentos em pesquisa básica para um assunto de Estado nos Estados Unidos. Desde então, foram movimentados bilhões de dólares em pesquisas para que se pudesse entender a causa do câncer e, conseqüentemente, buscar tratamentos baseados no entendimento, e não mais no empirismo.

O empirismo dominou a oncologia até a década de 1970, já que não havia o conhecimento básico das causas do câncer. Alguns casos eram bem-sucedidos, enquanto

outros não apresentavam a mesma evolução. As pesquisas sobre câncer caminhavam baseadas em tentativas e erros. Percebeu-se então que, sem entender as bases moleculares do câncer não conseguiríamos avançar até um tratamento mais específico e eficaz. Pode-se afirmar que, a partir de então, a pesquisa básica foi quem impulsionou as descobertas dos anos subsequentes.

Existiam até então 3 teorias sobre como o câncer se originava. Acreditava-se nas causas virais, naquelas decorrentes de agentes carcinogênicos, além daquelas envolvidas com a expressão dos genes.

Percival Pott, em meados do século XVIII, já havia sugerido existir uma associação de causalidade entre a fumaça das chaminés, contendo fuligem, e o câncer de testículos. Na segunda metade do século XX vimos um câncer raro crescer exponencialmente. Nessa época, os pesquisadores Doll e Hill conduziram uma importante pesquisa epidemiológica que percebeu que os pacientes que tinham câncer de pulmão eram majoritariamente tabagistas. Mais tarde, Ernest Wynder e Evarts Graham testaram as substâncias presentes no cigarro, e Bruce Ames permitiu que isso fosse feito em larga escala com o Ames test. Hoje, conhecemos uma gama enorme de carcinógenos, demonstrando mais uma vez a posição de destaque da pesquisa básica no combate ao câncer.

A ideia de que um vírus poderia causar o câncer foi introduzida por Peyton Ross em 1911, que conduziu alguns experimentos com galinhas. O cientista fez um preparado do tumor de uma ave e o inoculou em outras, percebendo que estas também desenvolveram sarcomas. Décadas depois, o cirurgião Denis Parsons Burkitt observou que crianças de uma determinada região da África apresentavam tumores com o mesmo padrão de comportamento. O pesquisador descobriu que se tratava de um tipo de linfoma, e suspeitou que fossem causados por um vírus. Então, enviou algumas amostras para Michael Anthony Epstein e Yvonne Barr, que replicaram a ideia de Ross em humanos, e descobriram o Epstein-Barr vírus. Mais tarde também foi descoberto, por meio de novas pesquisas, outros tumores induzidos por vírus, como por exemplo, o vírus da hepatite e o papiloma vírus.

Na segunda metade do século XX, alguns pesquisadores desenvolveram um novo olhar para a teoria do gene como causador do câncer, até então deixada em segundo plano. Utilizando-se dos mesmos princípios de Ross, dois pesquisadores, Michael Bishop e Harold Varmus, decidiram ir além do que já era conhecido até então, e decifrar o mistério de como o vírus descrito por Ross poderia ter transformado células normais em cancerosas. Os dois pesquisadores descobriram que a resposta estava em um gene que existia em todos os organismos, e que eles chamaram de sarc gene, o primeiro oncogene descrito. Isso revolucionou a maneira como pensávamos até então sobre o câncer. Desde esse momento, sabíamos que eram os genes de nossas próprias células os causadores da doença. O mundo procurava ansiosamente para que um oncogene humano fosse encontrado, até que nos anos 1970, Robert Weinberg isolou o oncogene Ras (Rat sarcoma vírus).

As descobertas em torno da oncologia molecular eram cada vez mais frutíferas, e cada vez mais conhecíamos os mecanismos de carcinogênese. No entanto, as pesquisas ainda não se refletiam na prática clínica. O câncer de mama era uma preocupação especial nessa época, devido ao aumento da sua incidência e da mortalidade. A sociedade e o Estado cobravam da comunidade científica respostas mais palpáveis, e que se revertessem em resultados na prática clínica. Pesquisas como S.T.A.M.P (Solid tumors autolog marrow program), que na década de 1980 submetem mulheres a altas doses de quimioterapia e transplante de medula na tentativa de se obter algum resultado no tratamento de câncer de mama, não mostravam aumento na sobrevida global dessas mulheres, mas sim apenas uma chance maior de morrer em decorrência ao próprio tratamento. Mais uma vez, perdemos o rumo e encontramos novas respostas dentro dos laboratórios, por meio de estratégias mais racionais e atreladas à pesquisa básica. Nesse contexto, Dennis Slamon estudou a participação do oncogene HER-2 no câncer de mama, e percebeu que em alguns tipos de tumores da mama, especialmente naqueles em que as pacientes apresentavam pior

prognóstico, os receptores Her-2 estavam muito aumentados. Ele desenvolveu então anticorpos que eram capazes de atingir as células repletas desses receptores.

Baseado nos estudos de translocação cromossômica e leucemia mieloide crônica realizados por Janete Howley, Brian Duker estudava o oncogene causador da LMC, e testou uma droga posteriormente chamada de Imatinib, um inibidor da proteína de fusão gerada como consequência daquele tipo de mutação. Duker testou a ação da medicação em placas de Petri, posteriormente em ratos, e finalmente em num ensaio clínico, com resultados considerados excelentes.

Os anos 2000 foram marcados pela terapia alvo-molecular. Os pesquisadores provaram que seria possível levar algo do laboratório para a prática clínica, salvando a vida de milhares de doentes. Mas o otimismo cedeu espaço para a desconfiança diante de resultados desanimadores, de novas descobertas, e da dimensão da complexidade do problema.

O pesquisador Bert Vogelstein realizou uma pesquisa em que revelou que o câncer era causado não apenas por um, mas por vários oncogenes, e numa sequência temporal. Em seguida, o atlas do genoma do câncer reiterou essa ideia, e nos mostrou que a complexidade era ainda maior, com dezenas de genes relacionados ao surgimento de um único tumor. Descobrimos também um outro grupo de genes envolvidos na tumorigenese: os genes supressores de tumores.

A euforia então perdeu espaço, pois surgiram algumas remissões. Descobrimos que a célula tumoral é dinâmica, e que devido às várias mutações, mesmo que uma droga tenha como alvo a mutação principal, com o tempo, ela sofrerá uma mutação diferente, e aquele medicamento passará a não ter o mesmo efeito. Descobriu-se então que as células tumorais podem se tornar resistentes a uma determinada terapia. Houve aumento de sobrevida em alguns meses com as últimas drogas descobertas à época, mas o sucesso de drogas como o Gleevec não foi replicado, e os custos das medicações ainda aumentaram exponencialmente no período.

As pesquisas avançaram em alguns campos, como no desenvolvimento de vacinas para alguns vírus que causam câncer. Houve continuidade na tentativa de detectar quem são as pessoas que possuem os genes precursores de tumores, antes mesmo de desenvolverem a doença.

Hoje sabemos que, apesar de muitas, nem todas as mutações são importantes, e identificar quais são essas mutações parece ser uma resposta para o desenvolvimento de novas terapias. Isso abre espaço para que pensemos que a terapia combinada com múltiplas drogas pode ser uma boa saída para esse mecanismo adaptativo da célula tumoral. Descobrir que existem múltiplas vias de sinalização complexas numa célula tumoral, ao mesmo tempo em que nos assusta com a complexidade, nos possibilita uma série de novos alvos terapêuticos.

Percebendo essa enorme capacidade adaptativa das células tumorais, observa-se que somente um inimigo tão adaptado e incansável quanto a própria adaptação poderia combatê-la: o nosso sistema imunológico. Essa ideia de utilizar o sistema imune no combate ao câncer foi inicialmente demonstrada por Winter Coley no século XIX, ao perceber que um paciente com volumoso tumor apresentou melhora após grave infecção. Ele iniciou um trabalho em que utilizava um composto de bactérias, injetando-o nos tumores de seus pacientes na tentativa de replicar os resultados observados no paciente com infecção. Esses resultados não conseguiram ser replicados, e o estudo do sistema imunológico como estratégia terapêutica na oncologia permaneceu estagnado nas décadas que se sucederam.

Em seu laboratório, Steven Rosenberg tentava descobrir quais seriam as células do sistema imune que atacavam as células tumorais, para posteriormente tentar desenvolver um tratamento com essas mesmas células, esperando que estas promovessem um ataque contra o tumor. Ele provou que era possível utilizar o sistema imune para combater a célula cancerosa, retirando um fragmento do tumor, replicando os linfócitos que o estavam atacando, e reintroduzindo-os em nosso corpo.

Jim Allison buscou uma estratégia diferente. Ele percebeu que o sistema imune estava bloqueado e não conseguia identificar as células malignas. O Ipilimumab, um anticorpo não monoclonal voltado para receptores inibitórios, foi desenvolvido e testado por ele, com resultados surpreendentes, com a vantagem de ser produzido em larga escala e sem a necessidade de uma individualização.

Em 2011, Carl June desenvolveu uma medicação individualizada customizada, por meio da modificação por engenharia genética de células T do próprio indivíduo afetado, fazendo com que elas reconhecessem as células tumorais. O tratamento funcionou muito bem em alguns tipos de leucemia.

## CONCLUSÃO

O que percebemos ao longo da história com todos esses heróis, é que precisamos primeiro compreender a doença para, a partir de então, propor um tratamento que faça sentido e provoque resultados. Essa compreensão não seria possível sem os investimentos na pesquisa básica. Todas as descobertas e as medicações que revolucionaram o tratamento do câncer vieram dos laboratórios de pesquisadores comprometidos com a compreensão desse fenômeno chamado câncer.

Obviamente, esses avanços representaram bilhões de dólares investidos em pesquisa que, todavia, provaram que todo o custo gerado se justifica com os resultados obtidos em longo prazo. Nesse sentido, a lição que aprendemos com o passar do tempo foi que não se pode deixar de investir em pesquisa básica, mas ao contrário, a história nos inspira a querer investir cada vez mais na pesquisa experimental relacionada aos mecanismos associados ao desenvolvimento do câncer.

## REFERÊNCIAS

- DEVITA, V. T.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- SAITO, R. DE F. et al. Fundamentos de oncologia molecular. Rio de Janeiro: Atheneu, 2015.
- SIDDHARTH, M. O gene: uma história íntima. São Paulo: Companhia das Letras, 2016.
- SIDDHARTH, M. O imperador de todos os males: uma biografia do câncer. São Paulo: Companhia das Letras, 2010.