

Poderá o estudo genético prever o risco de um cancro urológico?

.....

José Manuel Lopes, MD, PhD

Anatomia Patológica da FMUP, H. S. João e IPATIMUP

Os cancros urológicos incluem por ordem decrescente de frequência estimada para Portugal, cancros da próstata, bexiga, rim e testículo. O cancro da próstata é o 3º cancro mais frequente depois do cólon/recto e pulmão) e a 2ª causa de mortalidade (depois do pulmão) por cancro nos homens. Em Portugal, estima-se que o risco de morte por cancro da próstata é de 4% e da bexiga 0,8%.

Estima-se que os cancros hereditários constituem uma minoria dos casos de cancro, 5-10% dos casos dos adultos (geralmente com idades mais jovens). Ao contrário destes cancros, geralmente inevitáveis, a grande maioria dos cancros são esporádicos e evitáveis, resultando de factores ambientais que agredem de forma cumulativa e progressiva o genoma das células expostas, ou seja, resultam da interacção genético-ambiental.

Conhecem-se várias síndromes heredofamiliares (VHL, HPRC, HLRCC, BHD, HD-JT, translocação constitucional do cromossoma 3, FPTC) que predis põem para cerca de 1-4% do total de casos de cancro do rim, e já são conhecidos 5 dos genes (VHL, MET, FH, BHD, HRPT2) que causam, respectivamente, 5 das 7 síndromes heredofamiliares indicadas. Actualmente podem realizar-se testes genéticos para detecção de mutações germinativas de VHL (com cariótipo para despiste de translocação do cromossoma 3) MET, FH e HRPT2. Para a HLRCC só estão disponíveis ensaios de actividade enzimática. O teste de rastreio dos familiares “em risco”, isto é, parentes em 1º grau de doentes com suspeita de neoplasia

renal hereditária, só deverá ser realizado depois de se confirmar a presença de alteração germinativa genética responsável pelo cancro renal hereditário no probando.

Nestas síndromes, um teste genético positivo para a presença da mutação implicada, indica que o indivíduo tem um risco aumentado para desenvolver cancro. Contudo, não é seguro que esse indivíduo vai desenvolver um cancro. Há portadores da alteração genética germinativa que podem escapar às manifestações da síndrome – isto quer dizer que um teste genético positivo indica risco de ter cancro, e não que o indivíduo vai desenvolver, necessariamente, cancro – são os designados portadores não-penetrantes. No entanto, virtualmente todas as síndromes que predis põem para cancro com início na idade adulta têm penetrância dependente da idade, porque a probabilidade de acumulação de alterações que causam cancro (a tal interacção genético-ambiental que causa mutações somáticas) aumenta com a idade. Um teste genético negativo num indivíduo de uma família com síndrome de cancro hereditário permite afirmar que o risco desse indivíduo desenvolver cancro é idêntico ao da restante população (sem síndrome). É importante não esquecer que há diferenças nos resultados e implicações dos testes genéticos das várias síndromes de cancro hereditário.

Há dados epidemiológicos, com base em estudos de risco familiar, que indicam agregação familiar dos seguintes cancros urológicos dos adultos, por ordem decrescente de frequência: próstata (? 15%),

bexiga (? 4%), rim (? 3%) e testículo (<1%). O risco parece ser maior para o cancro do testículo e da próstata, em indivíduos em que no progenitor também ocorreu esse tipo de cancro. Também há dados, com base em estudos de gémeos mono e dizigóticos, que indicam que 42% na variação na susceptibilidade para cancro da próstata é dependente de factores hereditários, sendo o risco maior em gémeos mono-zigóticos. Para o cancro da bexiga estes estudos sugerem uma participação limitada de factores hereditários. Apesar da agregação familiar observada em cancros urológicos dos adultos não foram ainda identificados genes de alta penetrância em cancros familiares da próstata, testículo e bexiga. Para os cancros do rim e do testículo é ainda muito escassa, ou ausente, a informação sobre susceptibilidade genética de cancros esporádicos.

Portanto, são necessários estudos para esclarecer quanto da agregação familiar de cancro urológico é devida a factores ambientais partilhados pelos membros da família e quanto é devida à partilha de genes que conferem predisposição/susceptibilidade aumentada para esses cancros.

Apesar de grande desconhecimento das causas, identificaram-se alguns factores de risco para o carcinoma da próstata: idade avançada, preservação do metabolismo androgénico, etnicidade e predisposição genética. A incidência e a mortalidade por cancro da próstata no mundo varia consideravelmente. Parece que a dieta (consumo de gorduras, selénio, fitoestrogénios, licopenos, vitaminas E e D) e o estilo de vida poderão explicar parte desta variação mundial. Foram identificados alguns genes candidatos para a susceptibilidade hereditária familiar (ex. RNASEL, PCAP, BRCA1 e BRCA2, HPCX, CAPZB, HPC2/ELAC2, MSR1) do cancro da próstata, mas apenas uma pequena fracção dos cancros da próstata tem origem em genes de susceptibilidade com elevada penetrância. Embora os genes de baixa penetrância sejam causa de baixo risco individual, estes genes são mais frequentes nas populações e podem ser determinantes importantes para o risco de carcinoma da próstata esporádico. Dito de outra forma, estes polimorfismos genéticos de baixa penetrância (que são variantes normais dos genes) em combinação com factores carcinogénicos ambientais, podem alterar (aumentando ou diminuindo) a predisposição para cancro da próstata. Uma vez que o desenvolvimento e a pro-

gressão de carcinoma da próstata é influenciado pelos androgénios, os polimorfismos dos genes que codificam proteínas envolvidas na biossíntese e metabolismo dos androgénios (ex. receptor de androgénios, PSA, SRD5A2, CYP17, CYP3A4) têm sido usados em estudos de candidatos a genes de susceptibilidade e está na base de estratégias (químio) preventivas de carcinoma da próstata. Os resultados têm sido contraditórios e pouco reprodutíveis, devido a problemas metodológicos e à dimensão das amostras, esperando-se que possam ser esclarecidas com a introdução de novas tecnologias de genotipagem de grande capacidade (com os chamados “chips” de ADN).

A incidência de cancro da bexiga no mundo também varia consideravelmente e também tende a aumentar com o envelhecimento da população. Há evidências convincentes de que o consumo (frequência e duração) de cigarros aumenta substancialmente o risco de carcinoma da bexiga; é possível, ou provável, a diminuição deste risco com ingestão de vitamina E e de selénio. A exposição a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas aromáticas, principalmente resultante do consumo de cigarros ou da ocupação (ex.: indústria da borracha, tinturarias, corantes, tintas, cabeleireiros, lavandarias, minas de carvão, etc.) associa-se com a carcinogénese da bexiga. Várias enzimas envolvidas no metabolismo destes (pró) carcinogénios são codificadas por genes polimórficos que podem contribuir para a susceptibilidade genética para o carcinoma da bexiga. Algumas destas enzimas fornecem defesas celulares contra hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (ex.: GST), aminas aromáticas (ex. NAT) ou ambos os carcinogénios (ex.: SULT1A1), activam carcinogénios do tabaco (ex.: MPO) ou protegem as células dos radicais livres que resultam da agressão carcinogénica (ex.: MnSOD). Estudos recentes demonstraram um aumento significativo do risco de carcinoma da bexiga, em indivíduos com alto risco de exposição profissional a carcinogénios da bexiga e polimorfismos genéticos destas enzimas, designadamente em indivíduos com hábitos tabágicos pesados (os resultados para portadores de polimorfismos da NAT e SULTIA1 foram menos convincentes).

A informação crescente sobre a sequência do genoma humano já tem, e vai ter mais consequências inevitáveis em muitos aspectos da prática clíni-

ca: melhorar o conhecimento dos mecanismos das doenças, desenvolver novas drogas, tratamentos e testes com base em características moleculares e genómicas, ou seja, melhores possibilidades de prever, prevenir, diagnosticar e tratar precocemente as doenças não-oncológicas e oncológicas.

Os testes genéticos para determinação de risco de cancro são uma realidade para alguns cancros de síndromes heredofamiliares – prevê-se no futuro próximo a sua utilização alargada em cancros esporádicos – e têm o potencial de reduzir a mortalidade, porque permitem o uso de terapêuticas preventivas específicas e modificação de comportamentos de risco. No entanto, a produção e a comunicação da informação obtida com estes testes genéticos pode ter implicações éticas e consequências psicológicas e sociais negativas que devem ser identificadas e minimizadas.

Há muitas razões para os candidatos potenciais declinarem a realização de testes genéticos de susceptibilidade para cancro e que incluem: incerteza associada ao significado de um resultado positivo,

efeitos psicológicos negativos, preocupações acerca do stress familiar, implicações no estilo de vida, perda de privacidade, discriminação genética, discriminação racial, limitações na segurança social e seguros de saúde e de vida.

A implementação de estratégias de prevenção do cancro com base em testes genéticos implica, por isso, a existência de legislação adequada e de centros multidisciplinares com capacidade para fornecer serviços de aconselhamento, testes diagnósticos, terapêutica e seguimento adequados aos potenciais candidatos.

A elevada prevalência e mortalidade actual dos cancros urológicos (particularmente da próstata e da bexiga), a disponibilidade de medidas preventivas (nos cancros da próstata e bexiga), a possibilidade de detecção precoce e de cura (nos cancros da próstata, rim e testículo, sendo ainda incerta nos da bexiga) são argumentos que sustentam a necessidade de implementação, ou reforço, de uma medicina preventiva, com inclusão de testes genéticos de susceptibilidade em oncologia urológica.