

## Como o câncer de pele se torna incurável

Cientistas detectam alterações genéticas no melanoma que fazem com que ele se espalhe pelo corpo e deixe de responder aos tratamentos atuais. Descoberta poderá ajudar no desenvolvimento de terapias mais eficazes

» ISABELLA ALMEIDA

Considerado o câncer de pele mais agressivo, o melanoma é, na maioria das vezes, incurável quando se espalha para outros órgãos do corpo. Uma pesquisa publicada, ontem, na revista *Cancer Discovery* mostra mudanças na ordem, na estrutura e no número de cópias do DNA desse tumor que fazem com que ele fique resistente aos tratamentos disponíveis e que facilitam o processo de metástase.

Intitulado Avaliação Pós-tumoral do Ambiente de Câncer Avançado (Peace, pela sigla em inglês), o estudo foi realizado a partir da análise detalhada de 573 amostras de 387 tumores de 14 pacientes que faleceram em decorrência do melanoma em estágio avançado. O resultado do trabalho, segundo os autores, poderá ajudar no desenvolvimento de estratégias mais eficazes para curar uma doença que, só neste ano, deve ser detectada em quase 9 mil pessoas no Brasil e foi responsável por 1.923 mortes em 2020, segundo o Instituto Nacional de Câncer (Inca).

“Apesar das recentes melhorias no tratamento, o melanoma avançado continua sendo uma doença mortal. Para fazer ainda mais progresso nessa área, é essencial entendermos como ele evolui dentro do corpo”, enfatiza Irene Lobon, pesquisadora de pós-doutorado no Francis Crick Institute, um dos institutos participantes do Peace. Lobon e colegas reuniram os dados mais abrangentes até o momento sobre a doença, detalhando como ela se espalha do local do tumor primário para outros órgãos. “Nossa pesquisa lança luz sobre como esse câncer se torna resistente à terapia com inibidores de checkpoint e evoluiu à medida que se espalha”, afirma a cientista.

As autópsias foram feitas logo após a morte dos pacientes, que autorizaram o procedimento, e tinham o objetivo de investigar como os medicamentos contra o câncer agiram no corpo das pessoas. Todos os voluntários foram tratados com drogas inibidoras do checkpoint imunológico (ICI), que

FRED TANNEAU



O paciente com o melanoma em estágio avançado tem chance de 30% de estar vivo depois de cinco anos

Cancer Research UK



**Agora, podemos ver como o câncer evolui para se espalhar para o cérebro e o fígado e como pode vencer o tratamento mais comum**

**Mariam Jamal-Hanjani,** professora-associada da University College London e principal investigadora do estudo

pesquisa, é possível pensar em novos horizontes. “Esses resultados apresentam a imagem mais detalhada de como o melanoma se parece nos estágios finais da vida. Agora, podemos ver como o câncer evolui para se espalhar para o cérebro e o fígado e como pode vencer o tratamento mais comum para pessoas com doença avançada”, afirma, em nota.

A pesquisadora também lembrou dos pacientes que aceitaram participar da investigação. “Estou maravilhada com as pessoas que participaram do estudo Peace. Diante da notícia que mudou suas vidas, de um diagnóstico de câncer terminal, elas demonstraram enorme coragem ao decidir ajudar a ciência após a sua morte, na esperança de que isso beneficiaria as futuras gerações de pacientes.”

Mark Sims foi um dos voluntários. Ele teve melanoma, pela primeira vez, aos 15 anos de idade e uma recidiva 12 anos após fazer cirurgia para retirar o tumor. Antes de falecer, aos 28 anos, em janeiro de 2017, consentiu em participar do estudo. “Não passa um dia em que não me sinta emocionado com a decisão dele de se inscrever no Peace. Mesmo que ele não esteja aqui para se beneficiar disso, sua decisão de doar tecidos para essa pesquisa ajudará a salvar a vida de muitas pessoas que estão em uma situação semelhante”, disse, em nota, o irmão gêmeo de Mark, Dave Sims.

De acordo com os pesquisadores, até o momento, esse é o maior estudo na área voltado para identificar detalhadamente como ocorrem e quais são as mudanças nos tumores de melanoma nos estágios finais de vida. Aproximadamente 400 pacientes consentiram em participar do estudo, e foram realizadas mais de 230 autópsias. Os cientistas seguem analisando as amostras de pessoas que morreram em razão de outros tumores incuráveis também com o intuito de descobrir por que eles se espalham e como deixam de responder aos tratamentos.

### Palavra de especialista

#### Trabalho revolucionário

“Nos últimos 10 anos, felizmente, tivemos muita evolução no tratamento do melanoma, principalmente após o desenvolvimento da

imunoterapia. Então, a sobrevivência de pacientes mesmo com a doença avançada está cada vez melhor. Porém, ainda a desejar. Um paciente com diagnóstico de melanoma metastático tem chance de 30% de estar vivo em cinco anos. Essa pesquisa Peace foi revolucionária.

Dela, conseguimos retirar informações sobre a biologia do câncer e sua evolução, assim como entender por que a doença se torna resistente aos tratamentos. Com essas informações, o desenvolvimento de novas drogas será voltado para tentar combater novos alvos

terapêuticos ou até mesmo associar medicações para melhorar a resposta aos tratamentos que já são padronizados.”

**Tatiana Strava,** oncologista do Hospital Sírio-Libanês em Brasília

oferecem respaldo ao sistema de defesa para que ele possa reconhecer e atacar as células cancerígenas. Em todos os 14 pacientes, os ICIs pararam de funcionar no momento da morte. A maioria das drogas disponíveis deixa de agir antes.

Os cientistas analisaram o código genético das amostras tumorais em busca de padrões de mudança quando o câncer se espalhou e passou a resistir aos tratamentos. Descobriram que 11 dos 14 pacientes perderam genes funcionais que permitem

que os medicamentos ICI ajudem o sistema imunológico a reconhecer e atacar o câncer. Segundo os autores, essa perda ocorre porque o tumor pode fazer várias cópias de versões defeituosas dos genes ou usar anéis circulares de DNA de fora do cromossomo, o chamado DNA extracromossômico, para substituir as cópias normais dos genes.

“Reconstruímos a evolução dos tumores a partir de mutações compartilhadas, da mesma forma que faríamos se fossem de espécies

diferentes, para entender como as metástases se espalharam e mudaram ao longo de sua evolução. Descobrimos que os tumores cerebrais que aparecem no fim da doença se separaram muito cedo do tumor principal, sugerindo que essas células estavam inativas em algum lugar do corpo”, detalha Irene Lobon.

#### Clones

Segundo Tatiana Strava, oncologista do Hospital Sírio-Libanês em Brasília, a

maioria dos casos de melanoma tem diagnóstico precoce, antes de ocorrer a metástase. “Porém, uma parcela se torna metastática ou já tem o diagnóstico nessa fase que consideramos incurável. A doença metastática se torna resistente ao tratamento devido a diversas mutações genéticas que ocorrem com o decorrer do tempo nos clones de células tumorais.”

Mariam Jamal-Hanjani, professora-associada da University College London e principal investigadora do Peace, avalia que, através da

### ASTRONOMIA

## Nova técnica revela um dos maiores buracos negros do Universo

O Universo em expansão guarda inúmeros segredos a serem desvendados pela humanidade. Um estudo divulgado na última edição da revista *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society* traz um desses. Cientistas liderados pela Universidade de Durham, no Reino Unido, descobriram um buraco negro com mais de 30 bilhões de vezes a massa do Sol. O objeto é um dos quatro maiores encontrados até o momento, segundo os autores, e foi localizado em uma galáxia em primeiro plano, o que não é comumente visto por astrônomos.

A equipe usou simulações feitas em instalações com computadores de alta performance e um fenômeno chamado lentes gravitacionais. Ele ocorre quando, em primeiro plano, o campo gravitacional de uma galáxia, ou de outro objeto massivo, parece dobrar a luz de um objeto de fundo, permitindo que se possa vê-lo de maneira mais brilhante.

No trabalho, pôde-se analisar de perto como a luz é dobrada por um buraco negro em uma galáxia a centenas de milhões de anos-luz da Terra. Esse é o ponto alto da pesquisa, segundo James Nightingale, principal autor do

estudo. “O aspecto mais importante dessa descoberta é que ela oferece uma nova técnica, a lente gravitacional, que permitirá aos astrônomos descobrirem buracos negros supermassivos que, de outra forma, nunca poderiam encontrar”, explica.

Cada simulação considerou um buraco negro de massa diferente, mudando a jornada da luz para a Terra. Ao incluir um buraco negro ultramassivo em um dos testes, os cientistas notaram que o caminho percorrido pela luz da galáxia distante até chegar ao nosso planeta correspondia ao trajeto visto em imagens capturadas pelo Telescópio Espacial Hubble. “Estudos como esse não apenas nos dizem quais grandes são os maiores buracos negros, mas que há uma forte interação entre como esses objetos e as galáxias evoluem uns com os outros. Ele também fornece insights sobre a formação de galáxias desde o início do Universo”, reforça o físico.

A expectativa de Nightingale é de que, em breve, outras grandes descobertas poderão ser feitas utilizando a nova técnica. Isso porque espera-se que o satélite espacial Euclid,

ESA/Hubble, Digitized Sky Survey



Reprodução artística do objeto que tem mais de 30 bilhões de vezes a massa do Sol: o quarto registrado

da Agência Espacial Europeia, com lançamento marcado para julho, localize mais de 100 mil novas lentes gravitacionais. “Mesmo que apenas 1% desses objetos revele buracos negros supermassivos, isso significa que ainda seremos capazes de

medir mais de mil massas de buracos negros supermassivos, em comparação com as 100 massas atualmente conhecidas”, explica o autor.

Paulo Brito, doutor em física e professor da Universidade de Brasília (UnB), faz análise

semelhante. “Com a quantidade de dados que temos das sondas e com a qualidade cada vez maior dos computadores, estamos podendo investigar coisas que, antes, eram inacessíveis”, diz. Normalmente, os buracos negros supermassivos nos

centros das galáxias variam de 1 milhão a 1 bilhão de vezes a massa do Sol. Com a descoberta de um objeto com 30 bilhões de vezes a massa da nossa estrela, aumenta a expectativa quanto ao tamanho dos próximos que serão encontrados. (IA)

### Palavra de especialista

#### À espera de outros

“Todo corpo massivo distorce a estrutura espaço-tempo ao seu redor, fazendo com que a luz sofra desvios. Isso é mais forte ainda no caso dos buracos negros. Eles são tão massivos que até a luz é atraída para dentro deles, tornando-os quase invisíveis. Então, como detectá-lo? Olhando ao seu redor, através da distorção da estrutura espaço-temporal, ele irá desviar os raios de luz provenientes das estrelas mais distantes ainda, assim como uma lente de óculos distorce a luz que atravessa por ela. Com a quantidade de dados que

temos das sondas e com a qualidade cada vez maior dos computadores, estamos podendo investigar coisas que, antes, eram inacessíveis. Essas descobertas vão desencadear inúmeras outras pesquisas. Pois a quantidade de dados que estamos recebendo das novas sondas, como o telescópio James Webb recentemente lançado, são muitas e a necessidade de analisar estes dados é gigantesca.”

**Paulo Brito,** doutor em física e professor da Universidade de Brasília (UnB)