

# Oncogénese: uma proposta (quase) indecente

## *Oncogenesis: an (almost) indecent proposal*

Daniel Serrão\*

### Resumo

*O Autor, depois de afirmar que a biologia só pode ser compreendida através de uma visão arqueológica, enuncia um teorema segundo o qual o cancro, como multiplicação permanente de células, não é senão uma função biológica adaptativa, que é a essência da própria evolução das espécies. Procura depois demonstrar este teorema a partir da análise da complexidade da biogénese e da constatação de que todos os mutagénios são cancerígenos.*

**Palavras chave:** cancro, mutagénese, evolução

### Abstract

*After stating that understanding of biology can only be achieved by an archeological point of view, the author presents a theorem by which cancer, as a permanent cell proliferation, is only a biologic adaptative function which is the true essence of the evolution of species. He then tries to demonstrate this theorem, based on the biogenesis complexity and on the fact that all mutagens are cancerigenic.*

**Key words:** cancer, mutagenesis, evolution

Falamos de cancro quase sempre no presente e referido a pessoas singulares: “o melanoma que matou hoje o doente da cama sete”. Cada novo caso, em cada dia, é uma surpresa, uma desilusão, um desespero, na sua total opacidade. Daqui resulta o encarniçamento terapêutico, a bravura do cirurgião, a força do radioterapeuta, a teimosia do quimioterapeuta.

Outro tem sido o meu falar quando me atrevo a reflectir sobre oncogénese. Não é a génese deste ou daquele cancro que me ocupa: é da natureza íntima da cancerização de que falo, quando falo. Assim, é do entendimento e da explicação do processo oncogenético, enquanto acontecimento biológico natural, de que irei aqui ocu-

par-me. Não proporei uma teoria, enunciarei um teorema. Depois me dirão se apodíctico ou aporético.

Na boa tradição pitagórica exporei primeiro as *bases*, depois o *enunciado*, por fim a *demonstração* do meu teorema. Avanço desde já que a demonstração é por redução ao absurdo pelo que é, essencialmente, lógica.

### Bases

1. *A lógica interna da Biologia é archeológica.* O que significa que sendo as manifestações formais da vida — todos os animais e todas as plantas que por aí temos — de indiscutível génese adaptativa, no tempo e nas circunstâncias, só a análise cronológica permite decifrar-lhes o sentido (a carapaça da tartaruga deixa de ser um absurdo ou uma curiosidade turística e folclórica quando descobrimos porque é que os filhos das tartarugas marinhas não nascem no seu *habitat* actual que é a profundidade dos mares, mas sim nas areias das praias; num tempo drasticamente encurtado pelo uso dum programa simbólico adquirido e miniaturizado no ADN, os filhotes da tartaruga vão percorrer milhares de anos de evolução adaptativa da espécie).

Então, o sentido da evolução adaptativa das formas biológicas descobre-se no tempo, pelo que toda a biologia é archeobiologia ou não é nada; ou é mero catálogo resultante de descrições pragmáticas estáticas, fora do tempo e, por isso, sem sentido.

2. *A construção actual das formas* — das mais simples às mais complexas, como as dos grandes metazóários e do homem — *faz-se, a partir do zigoto, por desconstruções sucessivas*, que recapitulam as linhas gerais da evolução adaptativa.

Estava dito que a ontogénese recapitula a filogénese. Mas é hoje uma leitura fascinante, que dia a dia se enriquece, a que podemos fazer da *organogénese*. Nesta perspectiva, ver o saco pulmonar primitivo como um derivado da junção faringo-esofágica é assistir ao penoso acesso de muitas formas vivas das águas e das lamas dos mares interiores à glória da vida terrestre e da respiração aérea.

O ponto alto desta concepção será atingido quando estiver decifrado, cartografado e clonado todo o genoma humano e pudermos conhecer as informações que estão contidas na importante parte silenciada do nosso genoma.

Adianto — é uma profecia — que nesse silêncio genómico se conserva a história dos principais patamares evolutivos que levaram uma célula isolada a transformar-se num homem.

3. *O cancro é uma neoforma biológica tida por absurda porque mata os seres nos quais é construída.* Mas não há factos absurdos em biologia, excepto quando

\* Professor de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina do Porto

Recebido para publicação a 12.02.97

a lógica que assim os classifica é uma falsa lógica. A archeo-lógica que proponho vê os factos na sua sequência temporal para lhes decifrar o sentido (a lógica) actual. O cancro, como facto biológico, tem centenas de milhões de anos. É legítimo perguntar: para que serviu, durante todo este tempo, a sua capacidade de matar? Foi pura maldade, como diriam as almas piedosas? Tenho assim expostas as bases para enunciar o teorema a que me referi.

### Teorema

O cancro é multiplicação permanente de células; a multiplicação celular, com diferenciação pós-mitótica, é a essência da evolução adaptativa das espécies. Logo, o cancro elimina patrimónios genéticos que não conduzam a fenótipos adaptados (ou vencedores) sejam da célula, do tecido, do órgão ou do indivíduo, em benefício da espécie. A evolução não é de indivíduos, é de populações.

O cancro é uma função biológica adaptativa e nós, homens, não existiríamos, hoje, sem o exercício desta função ao longo do tempo biológico.

Este é o enunciado do teorema. Cabe-me, agora, tentar demonstrá-lo.

### Demonstração

#### **Primeiro argumento: biogénese da complexidade**

Ao princípio era a célula, o ser unicelular, eucariota, dotado da capacidade de multiplicação permanente — como a da célula cancerosa actual. A não haver pressões de mudança do ecossistema envolvente, assim continuaria essa célula para sempre com uma informação genética apenas capacitada para a duplicação incessante do ADN. Sem travões a esta incessante actividade multiplicadora. O gene principal desta célula isolada é o oncogene e o seu programa global de divisão celular.

A aquisição de uma capacidade nova, mesmo pela célula isolada — por exemplo, a capacidade de uma *Escherichia coli* sintetizar um enzima novo — exige a emergência de um mecanismo genético de travagem da duplicação do ADN para que a célula, não se dividindo, tenha tempo para executar e exprimir a neoinformação e para produzir novo; uma vez saturada a capacidade de produção desse enzima em relação com o efeito por ele produzido, atenua-se o travão, e o oncogene pode, de novo, desencadear a divisão celular.

Na regulação de uma população celular, como a que constitui a pele, este finíssimo mecanismo de regulação dos efectivos celulares está completamente

comprovado e os seus gestores externos são a luz solar e a pressão mecânica.

Ao mecanismo, geneticamente condicionado, de travagem, chama-se antioncogene e está hoje bem estabelecida a relação de regulação recíproca (*feedback*) entre antioncogene e diferenciação somática, como entre oncogene e antioncogene. O mais antigo oncogene — leia-se, gene que faz disparar o processo de divisão celular normal — tem centenas de milhões de anos de vida estável no genoma de todas as células. E os antioncogenes, à medida que vão sendo descobertos, revelam-se-nos tantos, quantos os tipos de diferenciações específicas que geraram a complexidade das formas desenvolvidas no tempo. A sequência do seu aparecimento é a sequência da evolução adaptativa desde o ser unicelular às complexas formas biológicas actuais, incluindo, de toda a evidência, o Homem.

As células que não adquirem, num contexto de pressão adaptativa, a nova qualidade, dividem-se incessantemente e morrem, destruindo, com a sua morte, um genoma desadaptado que iria produzir um fenótipo inviável nas novas condições. Esta função selectiva do cancro — enquanto capacidade de divisão permanente — que é evidente nas populações unicelulares, persiste, de um modo complexo, nos pluricelulares e de uma forma ainda mais complexa nos seres pluriorgânicos como o Homem.

Mas, porque o cancro tornou possível a complexidade de células diferenciadas, tecidos e órgãos que fazem o Homem, o cancro não é uma doença global do Homem e dos seus sistemas de associação e integração, mas é, antes e sempre, um acontecimento biológico pontual, rigorosamente unicelular na sua origem, que depois afecta a população de células idênticas e só tardiamente usa os sistemas de associação e integração para tentar eliminar o genoma do portador que, na lógica da selecção pelo cancro, é um genoma desadaptado que produz um fenótipo inviável.

O cancro do pulmão nos fumadores, precedido da evolução adaptativa que gerou o epitélio pavimentoso em substituição do cilíndrico ciliado no revestimento dos brônquios, os quais passam a lidar com fumo quente em vez de ar, é uma demonstração bem exuberante.

A evolução adaptativa, tal como a pratica o embrião humano durante o desenvolvimento do zigoto, resulta da eliminação sucessiva de fenótipos celulares, desadaptados pelo mecanismo da apoptose que é a resultante da acção, sobre o oncogene C-myc, da privação de factores de crescimento. Tudo se passa como se os fenótipos celulares desadaptados se suicidassem ao activarem o seu mecanismo de divisão celu-

lar que é a forma de sobreviver mas que, para estas populações celulares, se transforma em modo de morrer.

### **Segundo argumento: A mutagênese é cancerígena**

Todos os mutagénios actuais são cancerígenos como foram cancerígenos os mutagénios que moldaram a evolução adaptativa. Por isso a evolução se fez sobre incontáveis milhões de cadáveres, em especial no Câmbrio. A capacidade de fazer emergir fenótipos mutados vitoriosos radica no mecanismo de divisão permanente para sobrevivência de um genoma alterado, ou seja, na cancerização. Quem jugula ou controla este cancro é o efeito da mutação ou seja, afinal, o sinal resultante da neodiferenciação. Muitas células se vão perdendo neste jogo perigoso, muita informação se degradou, muitos organismos complexos não sobreviveram, tornando a evolução lenta e difícil.

O cancro — ou seja a capacidade de divisão permanente — é uma propriedade de todas as nossas populações celulares, talvez com a excepção dos neurónios e das fibro-células musculares estriadas no adulto porque a diferenciação de elevado grau bloqueia, de forma permanente, a divisão celular e, claro está, impede qualquer mutação adaptativa.

Mas todas as outras células estão abertas para a mudança. O genoma não é tão estável como pensavam os biólogos moleculares depois da descoberta profética de Watson e Crick. É, pelo contrário, instável, sensível às acções externas e fixa as mudanças que sofre, duplicando-se, dividindo incessantemente os corpos celulares, mudando o aspecto geral do tecido, dando ao órgão uma função nova, mantendo vivo um organismo, permitindo a sobrevivência de uma nova população. A mutagênese é a origem da biodiversidade e actua no tempo usando a divisão celular como o seu instrumento de acção.

No nosso sistema hematopoiético, em especial no linfopoiético, que é de células livres não estruturadas em tecidos ou órgãos, tudo se passa como nos seres unicelulares primordiais: o linfócito responde ao estímulo que o afecta no meio líquido em que vive, com uma mutação que leva à produção de uma nova proteína com uma

configuração original (o anticorpo, como lhe chamamos) e prolifera clonalmente. Sendo que, como nos Protistas, as células livres da periferia trabalham (são os plasmócitos), as células centrais dividem-se incessantemente, (são os linfócitos estaminais ou de memória). Acaba o estímulo, acaba o clone em crescimento: a produção de anticorpos é uma neoplasia controlada.

E o linfoma plasmocítico? É uma neoplasia não controlada porque a proteína produzida é *non-sense* no tempo actual, mas teve sentido no passado remoto, é um linfoma da memória archeobiológica (precisaria de duas horas para explicar como a proteína do chamado linfoma mediterrânico surge na evolução filogenética e como é actualmente eficaz na manutenção de certos vertebrados inferiores). Fique apenas dito que a memória do sistema hematopoiético é a representação dos factores externos que pressionaram a evolução adaptativa e geraram a complexidade das formas, ou seja, a biodiversidade. Como alguém escreveu, o sistema imunológico é a imagem, no espelho, do universo actuante sobre os seres vivos.

O cancro é um erro de evocação mnémica, não controlado por uma diferenciação que é desajustada no tempo. É o preço da evolução adaptativa que não apagou os traços da nossa história biológica. Mas o seu mecanismo básico — a divisão celular incessante — é a condição basilar de sobrevivência no futuro, nos milhões de anos que virão.

Pressinto que não convenci ninguém e que o meu teorema é mesmo uma proposta indecente. Mas não estou só. O livro de James Graham — *Cancer Selection. The new theory of evolution* — e os dois artigos que, com grandes dificuldades, consegui publicar no *Journal of Theoretical Biology*, expõem a mesma conclusão com fundamentos diferentes.

### **Conclusão**

Sem o mecanismo biológico do cancro não haveria biodiversidade. A vida dos seres complexos é possível porque a força de multiplicação está controlada por mecanismos biológicos eficazes; mas a existência destes mecanismos é a prova de que o motor da evolução adaptativa é a capacidade de divisão permanente — é o cancro, afinal.