



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 11 • Dezembro 2009

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Evolucionismo celular: Uma Viagem Imaginária de Darwin à Clínica Oncológica

Paulo Fidalgo

Serviço de Gastrenterologia do IPOFG

O CONCEITO

A carcinogénese ajusta-se ao conceito de evolucionismo celular em que certas mutações conferem vantagem a uma dada célula e à sua linhagem (Cahill DP, 1999). Este processo de divergência dá-se por uma via multi-etapas de ajustamentos seleccionados pelo micro-ambiente com acumulação de alelos vantajosos e/ou anulação de alelos desvantajosos até à emergência de um cancro invasivo e à metástase. Em qualquer dos casos conduz a resultante do processo, a prazo, ao povoamento de um dado espaço e de uma dada disponibilidade de recursos pelas células competitivamente vantajosas sobre aquelas, outras, sensíveis aos estritos controlos da homeostasia tecidual.

Tanto mais e para recorrer desde já à analogia darwinista podemos, nesta competição, compreender o que Darwin afirmou para as espécies: “as formas que estão em mais próxima competição com aquelas que se modificam e aperfeiçoam serão as que mais sofrem...são as formas mais estreitamente aliadas, variantes da mesma espécie, e espécies do mesmo género ou géneros relacionados, que por terem a mesma estrutura, constituição e hábitos, entram geralmente em mais áspera competição de umas com as outras, consequentemente cada nova variedade ou espécie, durante o progresso da sua formação, pressionarão geralmente da forma mais vigorosa sobre a espécie que lhe é mais próxima, e tende a exterminá-la” (Darwin C, 1859).

O expansionismo de uma dada linhagem suscita de imediato o seu contrário: a ameaça de extinção que paira sobre o seu empreendimento. Neste sentido, a oncologia é uma ciência orientada para pressionar artificialmente a extinção da divergência genética que define um tumor (Merlo LMF, 2006).

Estes vectores evocam, ao nível das populações celulares, uma analogia com o que se passa nas espécies onde o papel dos predadores permite controlar as populações de presas pressionando a selecção de mecanismos anti-predador, ao mesmo tempo que a força predadora se equilibra com a disponibilidade de pastos para as presas (Crespi B, 2005).

No quadro dos eucariotas pluricelures, a analogia darwinista quanto ao aparecimento, por selecção, da variação genética que está na base da carcinogénese é o resultado de anos de investigação genética. Embora, seja bom dizê-lo, intuída estivesse há já muitos anos atrás (Boveri T, 1914; Boveri T, 2008; Ravenholt RT, 1966; Nowell PC, 1976, Cairns J, 1975).

Olhada sempre com cepticismo ou prudência, a verdade é que a analogia com a teoria da “evolução das espécies por selecção natural” não deixa de fecundar em muitas disciplinas do conhecimento. Para além, por exemplo, da história dos modos de produção na economia (Korsh K, 1937), da história das instituições (Veblen TB, 1899, Hodgson GM, 2006) ou da aceitação das ideias, ganhou indiscutivelmente terreno na biologia celular a analogia darwinista conduzindo à mudança de paradigma da carcinogénese.



O PARADOXO DA INSTABILIDADE VERSUS VANTAGEM

Os dados da carcinogénese no modelo melhor estudado, o do cancro do cólon e recto, demonstram a presença muito precoce (Jiang F, 2000; Tarafa G, 2003) de uma força de instabilização genómica virtualmente universal nas neoplasias, adenomas e carcinomas. Envolve este fenómeno quer a geração de diversidade das sequências discretas do ADN – conhecida por instabilidade de microssatélites que acontece em cerca de 15% dos tumores – quer perdas ou ganhos grosseiros de material genético – chamada de instabilidade cromossómica que acontece nos restantes.

Não é fácil contudo harmonizá-la com o conceito evolucionista.

Embora confira uma aceleração da evolução somática das células, a instabilidade genómica não resulta por si só em vantagem proliferativa ou de sobrevivência, o que a torna paradoxal como objecto de selecção. Até pelo contrário, é ela muitas vezes deletéria na medida em que a maioria das mutações, em particular as maiores, inviabilizam a própria célula sofrendo portanto pressão negativa de selecção (Crespi B, 2005).

É aliás de Sir Walter Bodmer, um darwinista biológico inglês responsável pela localização do gene APC no cromossoma 5, em 5q21-q22 (Bodmer WF, 1987), donde vêm as maiores objecções a uma suposta primazia da instabilidade acrescida na origem do cancro. Isto porque se assume a presença de uma instabilidade de base mínima, suficiente, sempre presente em qualquer ser vivo. As projecções matemáticas parecem de facto mostrar que bastará essa taxa basal de mutagenese para obter os 5 a 7 eventos cumulativos que caracterizam por exemplo o cancro do cólon (Johnston MD, 2007; Beerenwinkel N, 2007).

No argumento de Walter Bodmer, mesmo taxas reduzidas de mutagenese espontânea, podem induzir evolucionismo substancial desde que se compreenda bem o outro lado do darwinismo, o lado da força de selecção (Fisher RA, 1930; Bodmer WF, 2008). Na verdade, mesmo no contexto da herança de defeitos na reparação dos erros de emparelhamento do ADN,

a síndrome de Lynch, não é a instabilidade de microssatélites que origina a transformação celular mas esta só acontece quando mutações em domínios críticos do gene APC ou no da β – catenina têm lugar o que favorece, pelo contrário, a noção de que são estes e não aquela quem acciona efectivamente o processo.

E, NO ENTANTO, A EVOLUÇÃO ASSOCIA-SE A SUBSTANCIAL INSTABILIDADE

A teoria só sobreviverá se admitirmos uma explicação adicional como seja, por exemplo, a presença de linkage entre instabilidade e uma outra propriedade, ela sim positivamente seleccionável por ser vantajosa. A noção de co-variação de sequências de ADN no evolucionismo celular está aliás bem documentada (Merlo LMF, 2007), o que torna esta hipótese bastante plausível.

De facto, a mutação do gene APC, o fulcral acontecimento da iniciação da carcinogénese do cólon e recto (Barker N, 2009), não só mostrou gerar as condições de desregulação do crescimento celular que caracterizam a cancerização (Hanahan D, 2000) mas foi igualmente responsabilizado, ele próprio também, pela instabilidade cromossómica que ocorre em 85% dos tumores do cólon e recto (Fodde R, 2001), dando afinal razão à ideia de linkage entre accionamento da transformação e geração acrescida de instabilidade.

Verificou-se então que a perda pelo gene APC dos domínios distais à regulação da β -catenina onde estão codificadas regiões de ligação aos micro-túbulos celulares gerava uma segregação deficitária dos cromossomas, o que está de acordo aliás com o papel regulador fulcral destas estruturas nas operações da mitose. Iniciam-se assim as perdas e ganhos de material genético, ilustradas como perda alélica ou aneuploidia.

O que é fascinante em Darwin (Darwin C, 1859) – e Wallace (Wallace AR, 1855) – com a descoberta da variabilidade “ao acaso”, eventualmente seleccionável, foi dar sentido prático ao conceito hegeliano de *Aufhebung* entretanto conquistado no domínio filosófico



(conservação+supressão = superação)¹. A aniquilação que ameaça constantemente qualquer forma de organização face à pressão dissolvente do meio, só poderá ser evitada, e portanto conservada, se acontecer evolução e adaptação, é o que se pode dizer em termos simples acerca do conceito de Hegel (Hegel GWF, 1816).

Para compreender melhor o papel da instabilidade e tutelados pela concepção de *Aufheben* sabemos que, no mundo das bactérias como na *Escherichia coli*, a aptidão global de uma população depende do equilíbrio entre os efeitos positivos da variação mutacional que promovem a selecção, em condições de constante mudança das pressões do ambiente, e os efeitos deletérios das mutações que podem levá-la à extinção (Arjan JA, 1999). Daí a ideia confirmada em abundância de que mutações drásticas nas vias de instabilidade nunca se podem tornar o tipo celular dominante numa população porque os seus níveis excedem o limiar de viabilidade ao gerarem demasiadas mutações deletérias.

Se a instabilidade acrescida não é necessária nem objecto directo de selecção como explicar então o seu elevado grau nos tumores?

Para Walter Bodmer a resposta está seguramente no linkage entre reparação, instabilidade genómica e apoptose na medida em que a força motriz da selecção dirige-se ao escape à apoptose e a instabilidade é, neste caso e com toda a probabilidade, um ingrediente recrutado para promover esse escape. Tanto mais que é, e isto não deixa de ter uma enorme importância, na operação dos sistemas de reparação que estão inscritas as poderosas vias de sinalização da apoptose sempre que aquela falha.

Explica-se assim, logicamente, o ponto de embate da força de selecção (Bodmer WF, 2008). Neste sen-

¹ «*Aufheben* tem, na linguagem, o duplo sentido de que significa tanto, como conservar, *manter* e, ao mesmo tempo, como fazer cessar, *pôr fim*. O próprio conservar contém já em si o negativo, porque algo é tirado da sua imediatez e, portanto, de uma existência aberta às acções exteriores, para ser mantido. Deste modo, o suprimido (*das Aufgehobene*) é algo de ao mesmo tempo conservado, que apenas perdeu a sua imediatez, mas que por esse facto não foi aniquilado.»

tido se pode afinal dizer que o derrube da apoptose como o grande e derradeiro regulador contra a divergência genética só acontecerá, de forma digamos obrigatória, através da emergência da instabilidade genómica.

O PROBLEMA DA “EVOLUÇÃO AO ACASO”

Para a grande maioria dos tumores do cólon e recto, o piparote inicial da transformação celular que está na origem dos adenomas, mesmo dos mais iniciais na cripta displásica, consiste exactamente na perda de função do APC, conduzindo de tal forma ao tráfico abundante de β -catenina para o núcleo originando capacidade proliferativa aumentada mas também as outras características neoplásicas de transformação e escape à apoptose que levam à imortalização celular (Hanahan D, 2000)².

Num estudo sobre selecção de alelos vantajosos realizado no IPO por Cristina Albuquerque (Albuquerque C, 2002) apurámos como pode actuar a força de selecção nas linhagens celulares.

Para compreender o seu significado é talvez importante analisar-se o pressuposto da hipótese de Knudson de onde o estudo partiu. Na interpretação clássica da teoria dos dois eventos – dos dois alelos nativos de um dado gene supressor tumoral – necessários para que ocorra a transformação celular, conhecida como hipótese de Knudson (Knudson AG, 1971) se bem que já antes formulada por Carl Nordling (Nordling C, 1953), estabelecia-se que o segundo evento seria totalmente independente do primeiro, uma tese derivada da noção de acaso no darwinismo. E à primeira vista o axioma parecia ajustar-se aos dados de observação.

O que se fez no estudo do IPO foi analisar as mutações pontuais somáticas e a perda de heterozigotia em

² Para Hanahan D (Hanahan D, 2000) serão seis as características definidoras de um tumor: autossuficiência dos factores estimuladores do crescimento, escape à apoptose, insensibilidade aos factores que contrariam o crescimento, angiogénese sustentada, invasão tecidular e metástases e potencial replicativo ilimitado.



133 adenomas do cólon de seis portadores de Polipose Familiar do Cólon. Quando as mutações germinais resultavam em produtos truncados das regiões de ligação à β -catenina responsáveis pela sua degradação citoplasmática na região central do gene, foi mostrado que o segundo evento seleccionado retém um ou, menos frequentemente, dois domínios de ligação dos sete do gene nativo. Em contraste, se o doente em que a mutação germinal retinha duas destas sequências de ligação a maioria dos seus segundos eventos, somáticos, eram do tipo mutações pontuais, sem perda portanto total do segundo alelo – sem perda de heterozigotia – situadas porém a montante destes domínios, com remoção total da região.

Os dados desta observação só podem portanto ser interpretados como significando que as forças de selecção actuam para que subsista um dado grau de contra-sinalização da β -catenina necessariamente no ponto óptimo para a formação de uma neoplasia, uma vez que a sua excessiva presença no núcleo que aconteceria se houvesse perda total da região de ligação no APC acabaria por desencadear apoptose, sem vantagem descortinável para o evolucionismo celular.

Por outro lado, confirmou-se que o gene APC não segue inteiramente a hipótese de Knudson, na medida em que a viragem biológica da transformação celular, a que chamamos displasia, se bem que dependente da anulação dos dois alelos de um gene supressor tumoral crítico como o APC, tem necessariamente de ser precedida pelo efeito do primeiro evento, embora num plano molecular, menos visível, ainda sem displasia. A verdade é que os dados mostram que tanto a posição e o tipo de segundo evento na Polipose Adenomatosa Familiar do Cólon (PAFC), uma doença hereditária autossómica dominante muito rara causada pela transmissão hereditária de uma mutação germinal no gene APC com alto risco para o desenvolvimento de cancro do cólon, se correlaciona fortemente com o tipo e posição do primeiro evento. A favor de um efeito relevante do primeiro evento descrevem-se, aliás, em portadores do estigma da PAFC onde está operativo apenas o 1º evento (Wasan HS, 1998), importantes modificações na cinética e morfologia do epitélio, embora

afectando as células ainda fenotipicamente normais, com arborização, fissão e fusão aumentadas das criptas.

Esta perspectiva reconcilia um velho paradoxo da genética e que descreve a PAFC e outras síndromas como monogénicas, autossómicas, dominantes e a velha hipótese de Knudson que considerava a perda de função do gene como celularmente recessiva – necessariamente dependente da anulação dos dois alelos para o efeito se manifestar. Fica assim mais nítido que ao condicionar o tipo de segundo evento exerce o primeiro, portanto e desde logo, um determinismo substancial que faz dele afinal um acontecimento celularmente dominante também, ao mesmo tempo que o tipo de segundo evento não acontece de forma alguma ao acaso.

Estes factos ajudam pois a remodelar alguns conceitos bastante cristalizados na biologia. Comprovam que a ideia de “acaso” é mais subtil do que muitas vezes surge no discurso de seguidores e adversários do darwinismo. Isto é, vem de certa maneira dar força ao argumento de que o “acaso” só na aparência poderá ser entendido como absoluto, na medida em que o evolucionismo não é apenas força geradora de variabilidade, a ideia afinal subjacente à tese do acaso, antes é, indissociavelmente, pressão de selecção também fortemente condicionada pelo ambiente, neste caso o micro-ambiente da célula e do seu contexto, inclusive histórico, molecular, genético, em que se desenvolve.

Ora, o que se constata é que o “acaso” acaba por ter, como “causa” ou condição de viabilidade, a história da constituição genética de onde parte. De facto, só poderá vingar o leque de ajustamentos que encaixam nos blocos constituintes que previamente determinavam o organismo e não outros. Neste sentido, a história da variação genética apresenta de alguma forma uma direcção ou direcções possíveis eventualmente reveladas pela ciência (Cespo E, 2002).

A VELHA TENSÃO ENTRE LAMARKISMO E DARWINISMO

Na aparência, uma dada modificação no ser pode parecer o resultado da impressão de agentes do meio



de acordo com uma ideia precursora do grande naturalista, figura do iluminismo e da Revolução Francesa, Jean-Batiste Lamarck (Lamarck JB, 1809), segundo a qual transformar-se-iam em hereditários os caracteres adquiridos por pressão do meio, pelo uso ou habituação.

No caso por exemplo do cancro do cólon, o pendor lamarckista influenciou fortemente a ciência ao longo de décadas. É que o cancro do cólon e recto apresenta tais correlações com variantes ecológicas que as ideias de susceptibilidade hereditária ou constitucional como precursoras foram largamente ignoradas durante décadas e só começam a fazer caminho nos anos 80 do século XX. A excepção resumia-se naturalmente à raríssima entidade da PAFC – menos de 1% de todos os cancros do cólon.

Ao contrário de uma doença imanente, genética, o cancro do cólon foi variadas vezes olhado como uma intoxicação progressiva de noxas alimentares, ou de uma ecologia endoluminal perturbada que “irritaria” continuamente o epitélio, de forma difusa, originando processos reparativos e regenerativos eventualmente geradores de variação num “defeito de campo” fértil e amplamente estimulado.

Os dados moleculares contrariam no entanto esta visão simples.

De facto, a crise da teoria da intoxicação como evocativa das ideias lamarckistas, resulta dos novos dados da carcinogénese, em concreto: ausência de noxas conhecidas que tenham por alvo o gene APC ; as células superficiais do epitélio cólico são terminalmente diferenciadas e destituídas de capacidade proliferativa, antes estão orientadas para a apoptose e a descamação, impedidas de transmitir portanto eventuais mutações adquiridas à sua descendência; o epitélio cólico mostra ser constituído por uma estrita organização social, hierárquica, onde só um número de duas a quatro células progenitoras detém potencial de divisão assimétrica para dar origem a outra célula progenitora e uma célula cometida à diferenciação. Ora, neste último critério, residem as células progenitoras num compartimento tão bem resguardado das influências perigosas da ecologia endo-luminal, no fundo da cripta

cólica, que se torna difícil concebê-las como um alvo de noxas mutagénicas de origem exterior.

Adicionalmente, conhecem-se agora melhor as complexas funções do gene APC (revistas em Fodde R, 2007) e o efeito que a sua perda acarreta. Cabe-lhe desde logo a regulação do número de células progenitoras na cripta e, logo que esse limiar é superado, pertence-lhe o papel de interruptor na fissão da cripta para originar uma nova cripta. Se acontecer perda de função ocorre sobrepopoamento de células progenitoras e aumenta a fissão com natural tendência para formar agregados elevados na mucosa. Pertence-lhe igualmente comandar a divisão assimétrica o que gera anomalias na atribuição de descendentes cometidas à diferenciação, em desfavor destas, sempre que é anulada a sua função. A perda de função do APC interfere ainda com o sentido ascensional da migração e com a adesividade celular que permitem à célula deslizar para cima na cripta.

Como não se identificaram as noxas ambientais que fazem anular a função do gene APC fica de certo modo em cheque a tese de um efeito plástico do ambiente, lesivo, endoluminal, e colocam-no pelo contrário fora da iniciação tumoral embora detenha um papel certamente substancial na promoção e aceleração do processo.

Os dados da genética parecem portanto ajustar-se muito melhor a uma analogia darwinista, com mutagénese intrínseca sujeita a selecção, do que à ideia lamarckista.

Um dado de relevo na dedução teórica que pode conceder no entanto um novo fôlego ao lamarckismo resulta do papel fulcral do gene APC na definição do eixo de desenvolvimento embrionário e da própria cripta (Shih IM, 2001; Ishikawa TO, 2003). Ora, o que se verifica é que a anulação mutacional do gene APC inverte o eixo da morfogénese, um dado ainda assim controverso (Preston SL, 2003), passando porventura as células progenitoras para o lado luminal da cripta e promovendo a migração descendente das células. A inversão do eixo é não só um mecanismo que expõe as células progenitoras à perigosa poluição endoluminal, mas que nos faz igualmente supor que se ori-



ginará assim a invasão das camadas profundas da parede cólica, um fenómeno bem conhecido no cancro do cólon.

Embora certamente com consequências de tipo lamarckista, não deixa o fenómeno da inversão do eixo de ser um acontecimento pós-iniciação – após anulação da função do gene APC - e não desmente, de facto, a visão intrínseca, imanente, da sua mutagénesse na célula progenitora, situada que está no bunker bem abrigado do fundo da cripta.

Na mesma linha podem ser aduzidas outras hipóteses de alvejamento directo da célula por um ambiente genotóxico ao jeito lamarckista. Desde logo, episódios de desnudamento da mucosa poderiam expor transitivamente as células progenitoras a esse ambiente. Por outro lado, uma célula terminalmente diferenciada, ao ser alvejada no gene APC ou outro ainda não conhecido, poderia readquirir potencial progenitor na superfície da mucosa, abrindo assim a hipótese de se colocar como iniciadora de uma linhagem divergente. Esta é uma hipótese por enquanto especulativa quanto ao epitélio do cólon, se bem que já hoje se consiga obter *in-vitro* a recapitulação da função progenitora a partir de uma célula terminalmente diferenciada, no sistema hematopoiético concretamente (Krivtsov, A. V, 2006).

Não obstante, impressionam as fortes associações ecológicas com a incidência de cancro do cólon, as mudanças de frequência da cancro do cólon nas populações migrantes quando mudam de regiões de baixa para alta incidência, e o brutal acréscimo da doença nas últimas décadas. São factos que não deixam de perturbar ruidosamente a harmonia da emergente teoria intrínseca da iniciação tumoral se porventura os seus seguidores descartassem insensatamente o papel seguramente crucial do meio, quanto mais não seja como constituinte do espaço que o darwinismo concede às forças de selecção.

Esta dramática viragem epidemiológica não deixa de convocar para a busca dos vectores ambientais que a determinam, só que agora com foco no ambiente de vizinhança dos genes-alvo constituído que é pelos outros genes, e ainda pela matriz extra-celular, microvascularização e regulação hormonal e imune que constroem a célula.

Desde logo, o balanço da divisão assimétrica, o sentido da diferenciação das células progenitoras nos vários constituintes celulares da cripta, são com toda a probabilidade sinalizados ao nível da matriz extracelular (Loeffler M, 1993; Booth C, 2000) suscitando digamos assim vários tipos de hereditariedade celular, não exactamente ao nível estrutural na sequência dos genes, mas sim nos programas de silenciamento e activação de vias celulares que comandam a diferenciação e que são necessariamente transmitidos à linhagem. A transmissibilidade do que é silenciado ou accionado por impressão externa poderá, de facto, ser olhado como um atributo lamarckista.

Sabemos realmente como é diversificado o conjunto de mecanismos de regulação da expressão genética diferencial que se consolida na organogénese: o *splicing* alternativo em que um dado gene pode ser transcrito com apagamento de certos exões para assim codificar produtos divergentes; o controlo epigenético da metilação do ADN que altera o enrolamento da respectiva hélice e facilita ou silencia a expressão de genes, sendo que o estado de metilação é transmissível também às sucessivas gerações celulares (revisito por Manel Estellar em Esteller M, 2008); e o estado de acetilação das histonas, os tijolos que dão consistência à estrutura da dupla hélice do ADN num processo celular que altera trans-geracionalmente também a expressão de genes (Huang X, 2006) por mudança conformacional. E poderíamos ainda admitir que as formas recentemente descritas (Hitchins M, 2005, Filipe B 2009) de herança de variantes genéticas, de forma porém não mendeliana, a partir da presença de mosaicismos nas células germinais do progenitor, possam igualmente constituir-se em plasticidade adicional à acção directa do meio de tipo lamarckista. Em todos eles poderão admitir-se respostas adaptativas que directamente alteram o fenótipo celular e transmitem as suas aquisições por via não genética e não mendeliana às respectivas linhagens. Há portanto, ou parece haver, um espaço para atributos lamarckistas no evolucionismo somático sem que se desminta contudo o paradigma darwinista para explicar o desenvolvimento da diversidade especificamente genética.



A CRISE DO EVOLUCIONISMO CELULAR SOMÁTICO

Pelo menos para a maior carga de tumores, tem sido vista a carcinogénese como evolucionismo somático que opera no organismo adulto, completamente desenvolvido, num processo essencialmente desligado das condições de formação das células germinativas ou da embriogénese. De acordo com Ana Soto, a teoria somática das mutações prevaleceu nos últimos 50 anos. Desta linha de pensamento emergiram aliás mais de 100 oncogenes e 30 genes supressores tumorais conhecidos (Soto A, 2004).

Contudo, a teoria somática não tem conseguido descortinar como é possível conceber a mutação do gene APC, isto no contexto do cancro do cólon e recto, nem em que circunstâncias ou momento poderá ela ocorrer.

É este impasse que suscitou, para alguns, a repescagem do estimulante argumento de Imrie Lakatos, um filósofo e matemático discípulo de Gueorg Lukács e da escola de Budapeste (Lakatos I, 1973), quando ele expôs a tese de que aparece uma necessidade de mudança de paradigma ou de teoria sempre que o anterior deixou de alimentar novas descobertas.

Em sentido lato, se um dado paradigma deixou de alimentar novas descobertas é porque deslizou da ciência para a pseudo-ciência, mais propriamente para um credo ou perconceito, um mal que estaria agora a manchar a teoria da evolução puramente somática das células. Quando assim sucede, surge então a pressão para se mudar de paradigma e se repor a ciência.

Ao situar a origem do cancro na célula progenitora (Virchow R, 1855, Paget S, 1889, Carney DN, 1982) e ao conhecer-se a fundamental função do gene APC na diferenciação embrionária, surgiram entretanto argumentos que contrariam, ou pelo menos suscitam, hipóteses alternativas à evolução meramente somática.

Desde logo se verificou que as células progenitoras estão geralmente em estado quiescente ou quando muito com lenta replicação na fase adulta da homeostasia tecidual (Lin EH, 2008), um contexto muito pouco dado a mutações espontâneas.

Surgiram para além disso argumentos de ordem epidemiológica e matemática que colocam o maior risco de cancro do cólon e recto na 6ª e 7ª décadas de vida, com declínio posterior, o que faz pensar numa janela temporal preferencial porventura destituída de correlação linear com a idade (Frank SA, 2004).

Qual será o determinismo que supostamente concentrará o efeito da carcinogénese num dado período da vida?

Se o evolucionismo é uma acumulação de ajustamentos seleccionados, onde, como foi aduzido anteriormente, não só há precedência de uns para com outros mas mesmo condicionamento do tipo de eventos subsequentes pelo carácter dos precedentes, poderemos então falar de relógio mutagénico para descrever um dado processo. É o que nos podem dizer os modelos matemáticos evolucionistas quando falam de um intervalo de mais de vinte anos para um clone se formar com a perda por exemplo de um gene supressor como o APC (Nowak M, 2004). Mesmo que os intervalos encurtem para os acontecimentos subsequentes, 5 a 7 no total, não poderá a carcinogénese colo-rectal deixar de se estender por décadas da vida do indivíduo, como um início deveras precoce.

Como o gene APC é fulcral no processo de desenvolvimento e diferenciação embrionária do cólon, é intuitivo pensar-se que o período de crescimento exponencial da massa de células progenitoras que caracteriza este período, seja de algum modo o momento para falhas críticas acontecerem na fidelidade de replicação do ADN (Frank SA, 2003). O que remeteria afinal o início da carcinogénese no epitélio cólico para a fase embrionária de desenvolvimento, em contraste com a visão prevalecente da carcinogénese como evolucionismo substancialmente somático apenas.

A hipótese do primeiro evento suceder muito precocemente obrigar-nos-ia a admitir que os organismos superiores tolerem de alguma maneira uma certa falta de unidade genética estrutural que se pressupunha e que apenas admitia variações no estado de activação ou silenciamento dos genes por regulação epigenética ou outra. Teríamos portanto de encarar que alguns de nós nos constituamos, desde o início do nosso desen-



volvimento, numa forma discreta e limitada de mosaicismismo cólico.

Uma forma indirecta de ajudar a construir esta nova visão, poderia surgir da confirmação ou desmentido sobre a história natural dos formadores de adenomas esporádicos, dado que os dados etários de incidência de cancro se reproduzem no seu precursor, o adenoma, embora em idades necessariamente mais precoces. Se é finita e limitada a população de clones variantes precocemente iniciados no desenvolvimento embrionário então, de acordo aliás com a probabilidade conhecida em epidemiologia genética, padrões de primeiros eventos induzirão tempos relativamente estritos para o aparecimento de adenomas. Este é um cenário deveras divergente da ideia clássica – mas de modo algum demonstrada - de que o risco de adenomas sobe linearmente com a idade porque seria precisamente uma consequência de um processo de intoxicação ou de degenerescência progressivas. Pelo contrário, para este olhar mais focado na embriogénese do cólon, não só os adenomas tenderiam a aparecer numa janela temporal bem delimitada como, se fossem adequadamente tratados, cessariam de aparecer nas décadas seguintes porque se esgotaria, tendencialmente, a população finita de células progenitoras variantes.

Incidência %

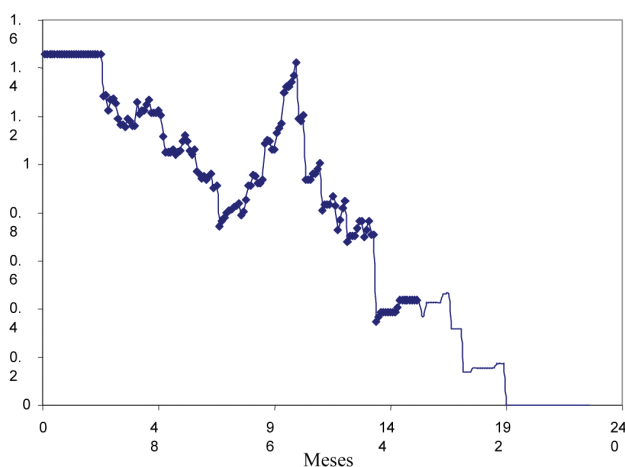


Figura 1 – Variação da incidência mensal de adenomas (percentagem pessoas/mês) ao longo do tempo desde a colonoscopia index.

Foi o que tentámos mostrar com um estudo de três hospitais, incluindo o IPO, sobre a dinâmica de formação de adenomas em doentes observados sequencialmente por várias colonoscopias ao longo do tempo. Em 156 doentes vigiados e sujeitos a polipectomia por serem portadores de adenomas esporádicos e depois de descartados os adenomas da colonoscopia index e excluídos os que tinham antecedentes familiares, mostrou-se um declínio progressivo da incidência de adenomas nos anos seguintes de 1.4:100 pessoas – mês, no início do estudo, para valores próximos do zero, doze anos depois do exame inicial (Figura 1) (Rosa I, 2007). Estes resultados parecem mostrar que as polipectomias podem levar os possíveis clones variantes à extinção. Se a carcinogénese fosse um acontecimento puramente somático ou condicionado pela exposição a ambiente mutagénico, ou ainda o resultado da perda de competências homeostáticas pelo envelhecimento, no mínimo, a incidência de adenomas manter-se-ia estável (Fidalgo P, 2007).

A tendência declinante encontrada ajusta-se, aliás, à ideia empírica de que uma colonoscopia normal aos 60 anos tem um alto valor preditivo negativo quanto ao risco de adenomas e cancro, ao ponto de poder dispensar exames subsequentes. Na visão da origem da carcinogénese enquanto fenómeno embrionário, o efeito fortemente preditivo negativo de uma colonoscopia normal explicar-se-ia simplesmente porque um relógio mutagénico que não se exprimiu até àquela idade poder significar que aquele cólon estaria com alta probabilidade livre de fontes ou acidentes embrionários geradores de variação.

CONCLUSÃO

Os dados suscitam portanto uma nova visão quanto à origem do cancro, sobretudo do cancro do cólon e recto, recrutando um ponto de vista evolucionista para explicar a sua formação. Ao mesmo tempo mostram como será sempre difícil de contrariar o seu desenvolvimento ou obter a extinção dos clones com maior compulsão para atingir um crescimento crítico



que ameaça a vida do organismo. Os dados apontam para um processo intrínseco à célula progenitora, condicionado fortemente contudo pelas forças de seleção, onde a pressão ambiental opera de forma bastante estrita, apenas possibilitando um leque limitado de possibilidades de evolução. Se bem que ainda em fase bastante especulativa, os dados apontam para um início bem precoce da carcinogénese colorectal, possivelmente na fase exponencial do desenvolvimento

embrionário. Até pela analogia que os antigos sempre sublinharam entre cancro e a embriogénese, esta nova visão coloca o início do processo não na fase de homeostasia do indivíduo adulto, mas vincula-o ao formidável ciclo vital de compressão e descompressão de informação genética que a vida sofre, desde a formação das células germinativas até ao desenvolvimento embrionário e à formação de um organismo adulto.

REFERÊNCIAS

- Albuquerque C, Breukel C, Luijt R, Fidalgo P, Lage P, Slors FJM et al. The 'just-right' signaling model: APC somatic mutations are selected based on a specific level of activation of the b-catenin signaling cascade. *Human Molecular Genetics* 2002; 11: 1549–1560.
- Arjan JA, de Visser GM, Zeyl CW, Gerrish PJ. Diminishing Returns from Mutation Supply Rate in Asexual Populations. *Science* 1999; 283: 404 – 6.
- Barker N, Ridway RA, van Es JH et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature* 2009; 457: 608 – 11.
- Beerenwinkel N, Antal T, Dingli D, Traulsen A, Kenneth W, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Martin A. Nowak MA. Genetic Progression and the Waiting Time to Cancer. *PLoS Computational Biology* 2007; 3: 2239 – 2246.
- Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328: 614–616
- Booth C and Potten CS. Gut instincts: thoughts on intestinal epithelial stem cells. *The Journal of Clinical Investigation* 2000; 105: 1493 – 9.
- Boveri T. Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. 1914
- Boveri T. Concerning the Origin of Malignant Tumours by Theodor Boveri. Translated and annotated by Henry Harris. *Journal of Cell Science* 2008; 121: Supplement 1, 1-84.
- Jeffrey L. Blanchard, Richard E. Lenski
- Cairns, J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 1975; 255: 197–200.
- Carney DN, Gazdar AF, Bunn PA, Jr., et al: Demonstration of the stem cell nature of clonogenic tumor cells from lung cancer patients. *Stem Cells* 1982; 1:149–164.
- Cahill DP, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C. Genetic instability and darwinian selection in tumours. *Trends in Cell Biology* 1999; 9; m57 – m60
- Crespi B, Summers K. Evolutionary Biology of Cancer. *Trends in Ecology and Evolution* 2005; 20; 545 – 52.
- Crespo E. Ideias à Esquerda 2002
- Darwin C. On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or The Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life 1859. http://pt.wikipedia.org/wiki/A_Origem_das_Esp%C3%A9cies
- Esteller M. Molecular Origins of Cancer: Epigenetics in Cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1148-59.
- Fidalgo P, Spares J, Rosa I, Silva JP, Oliveira AG, Nobre-Leitão C. A parábola do destino na carcinogénese esporádica. *GE - J Port Gastroenterol* 2007, 14: 33-36
- Filipe B, Albuquerque C, Bik E et al. APC Somatic Mosaicism in a Patient with Gardner Syndrome Carrying the E1573X Mutation: Report of a Case. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1516–1521.
- Fisher RA. The Genetical Theory of Natural selection. 2nd ed. New York: Dover (1st Ed. Oxford Univ Press); 1930.
- Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, Smits R, Kielman M, Gaspar C, et al. Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol* 2001; 3:433-8.
- Fodde R and Brabletz T. Wnt/ β -catenin signaling in cancer stemness and malignant behavior. *Current Opinion in Cell Biology* 2007; 19: 150-8.
- Frank SA. Development predisposition to cancer. *Nature* 2003; 422: 494.



Frank SA. Amultistage theory of age-specific acceleration in human mortality. *BMC biology* 2004, 2: 16.

Hanahan D and Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2000; 100; 57–70.

Hegel GWF, *Wissenschaft der Logik*, 1816. 1. T., 1. B., 1. A., 1. K., C, c, Anm.; *Theorie Werkausgabe*, vol. 5, p. 114

Hitchins M, Williams R, Cheong K et al. MLH1 Germline Epimutations as a Factor in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2005;129:1392–1399.

Hodgson G. *Economics in the shadows of Darwin and Marx: essays on institutional and evolutionary themes* 2006. Edward Elgar Publishing, Inc. Massachusetts, USA.

Huang X and Guo B. Adenomatous Polyposis Coli Determines Sensitivity to Histone Deacetylase Inhibitor–Induced Apoptosis in Colon Cancer Cells. *Cancer Res* 2006; 66: 9245 – 51.

Ishikawa TO, Tamai Y, Li Q, Oshima M, Taketo MM. Requirement for tumor suppressor Apc in the morphogenesis of anterior and ventral mouse embryo. *Dev Biol* 2003; 253: 230–46.

Jiang F, Desper R, Papadimitriou CH i et al . Construction of evolutionary tree models for renal cancer carcinomas from comparative hybridization data. *Cancer Research* 2000; 60; 6503- 6509.

Johnston MD, Edwards CM, Bodmer WF, Maini PK, Chapman SJ. Examples of mathematical modeling: tales from the crypt. *Cell Cycle* 2007;6:216–12.

Knudsen AG. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1971: 68; 820-823.

Korsch K. *Karl Marx* (New York: John Wiley & Sons, 1938)

Krivtsov, A. V., Twomey D, Feng Z et al. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature* 2006; 442: 754-5.

Lakatos I. The demarcation problem. 1973, www.lse.ac.uk/collections/lakatos/scienceandpseudoscience.htm

Lamarck JB. *Philosophie Zoologique ou exposition des considerations relatives à l'histoire naturelle des animaux*. Paris 1809.

Lin EH, Jiang Y, Deng Y, Lapsiwala R, Lin TC, Blau A. Cancer Stem Cells, Endothelial Progenitors, and Mesenchymal Stem Cells: “Seed and Soil” Theory Revisited. *Gastrointest Cancer Res* 2008; 2:169–174.

Loeffler M., Birke A., Winton D., and Potten C.S. 1993. Somatic mutation monoclonality and stochastic models of stem cell organisation in the intestinal crypt. *J. Theor. Biol* 1993. 162:471–491

Merlo LMF, Pepper J W, Reid BJ and Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature Reviews Cancer* 2006; 6: 924-35.

Merlo LMF, Lunzer M, Dean AM. An empirical test of the concomitantly variable codon hypothesis. *PNAS* 2007; 104: 10938 – 10943.

Nordling C. Half-centennial of a suppressed theory: A New Theory on the Cancer-inducing Mechanism. *British Journal of Cancer* 1953; 7; 68-72.

Nowak M, Michor F, Komarova N, Iwasa Y. Evolutionary dynamics of tumor suppressor gene inactivation. *PNAS* 2004; 101: 10635-8.

Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194: 23-8.

Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 1: 571–573.

Preston SL, Wong WM, Chan AOO et al. Bottom-up Histogenesis of Colorectal Adenomas: Origin in the Monocryptal Adenoma and Initial Expansion by Crypt Fission. *CANCER RESEARCH* 2003; 63: 3819–3825.

Ravenholt RT. Malignant cellular evolution: an analysis of the causation and prevention of cancer. *Lancet* 1966; 287 :523-6.

Rosa I, Vinga S, Oliveira AG et al. Pode a polipectomia extinguir a carcinogénese colorectal? *GE* 2007; : CO16.

Shih IM, Wang TL, Traverso G, et al . Top-down morphogenesis of colorectal tumors. *PNAS* 2001; 98: 2640-5.

Soto AM, Sonnenschein C. The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? *Bioessays* 2004; 26: 1097-107.

Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000; 403: 415.

Tarafa G, Prat E, Risques RA et al. Common genetic evolutionary pathways in familial adenomatosis polyposis tumors. *Cancer Research* 2003; 63; 5731-7.

Veblen T. *The Theory of the Leisure Class: an economic study of institutions*, 1899. <http://socserv2.mcmaster.ca/~econ/ugcm/3ll3/veblen/leisure/index.html>

Virchow R: Editorial. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 3, 1855

Wallace AR. On the Law Which Has Regulated the Introduction of New Species (S20: 1855). <http://www.wku.edu/~smithch/wallace/S020.htm>

Wasan HS, Park HS, Liu KC et al. APC in the regulation of intestinal crypt fission. *J Pathol.* 1998; 185:246-55.

