Identificado no alvo terapêutico para o cancro da pele.

“A Morte de José”

Os melanomas cutâneos, cancros da pele, são dos cancros mas agressivos e resistentes às quimioterapias clássicas o que os torna extremamente mortais. Um estudo recente abre caminho ao desenvolvimento de uma nova e promissora estratégia terapêutica.

José não teve tempo de se aperceber da sua “morte anunciada”. Foi tudo tão súbito, como o sol que se eclipsa numa desatenção involuntária! Apesar de já não ser jovem adulto, aguardava-o ainda umas quatro décadas na esperança de vida para o seu género. Para a sua vida. Para construir memórias com os seus entes queridos, com os seus amigos e inimigos.

E num instante de três meses, um sinal fez-se num melanoma que invadiu o sistema linfático. Fulminantes, as metástases teceram a mortalha do seu leito de morte.

O que é que teria acontecido para que esta ultima estação tivesse chegado sem andorinhas, sem campos verdejantes. Não ter dado atenção àquele sinal que amanheceu na pele? As longas exposições a um Sol abrasador? Calor corrosivo que inundou o seu corpo, para depois esfriar sem consciência num último suspiro.

Há alguma impotência nos tratamentos de quimioterapia hoje disponíveis contra alguns melanomas, estes cancros da pele que nos veste, nos dá individualidade, nos protege de agentes patogénicos, da desidratação, das radiações solares nefastas que reescrevem o genoma, alterando as instruções genéticas, causando a produção de proteínas disfuncionais, vésperas de doenças, talvez cancerosas.

Um dos genes, entre outros, que se encontra “alterado” em células de muitos tipos de cancro, é o que codifica uma proteína importante no controlo da qualidade da duplicação do genoma aquando da divisão celular. O gene é o *PT53*, a proteína a p53 (p de proteína, com 53 kDa de peso molecular).

A p53 é uma “especialista” altamente eficaz em controlar a qualidade da cópia dos genes nos cromossomas a distribuir equitativamente pelas células filhas. Se “detecta” algo errado, uma letra fora do lugar ou ausente, espoleta uma série de acções moleculares que fazem parar a divisão celular. Eventualmente desencadeia um processo de morte celular programada (apoptose) para evitar que uma célula instável se desenvolva e possa evoluir para um estado tumoral ou canceroso.

Quando a p53 não se encontra funcional por o gene que a codifica ter sido alterado, por exemplo por acção da radiação UV, a qualidade da duplicação genética fica perturbada e as células que resultam da divisão celular, necessária para a renovação dos tecidos, podem evoluir para um estado tumoral, podem ser o princípio bioquímico de um cancro.

Curiosamente, no caso dos melanócitos que se alteram cancerosamente pela pele fora, pelo corpo adentro, a p53 até está normalmente funcional. Contudo há outras proteínas que impedem que a p53 cumpra a sua função. Uma delas designa-se por Mdm4. Esta bloqueia a p53, e os genomas alterados são disseminados pelas células que se dividem desrespeitando a arquitectura e função do tecido em que estão.

Se se pudesse de alguma forma inibir a Mdm4, restaurar-se-ia a função da p53 e, pelo menos, poder-se-ia esperar que o cancro não progredisse tão rapidamente, dando tempo extra para uma intervenção terapêutica, mesmo que paliativa. Adiava-se a morte.

Foi isso mesmo que uma equipa internacional de investigadores liderados por  Agnieszka Gembarska e [Jean-Christophe Marine](http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/full/nm.2863.html#auth-22) conseguiram, abrindo horizontes para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas na luta contra os fulminantes melanomas. Num artigo agora publicado primeiramente on line na *Nature Medicine* no dia 22 de Julho, é apresentada não só a confirmação de que afinal a p53 tem um papel chave na formação de melanomas, que a Mdm4 é um bom alvo para o desenvolvimento de novas drogas para os combater, mas também confirmam a importância da combinação de terapias distintas, incluindo aquela que usa o inibidor, recentemente desenvolvido, para uma outra proteína, a B-Raf (codificada no oncogene *BRAF*) para uma maior eficácia no tratamento e, principalmente, para reduzir a alta tendência para ressurgimentos dos melanomas.

José já não vive para poder ainda ter uma réstia de esperança nestas novas descobertas. Tivesse ele dado conta do primeiro sinal…

António Piedade

Ciência na Imprensa Regional

**Referência artigo**

Agnieszka Gembarska, Flavie Luciani, Clare Fedele, Elisabeth A Russell, Michael Dewaele, Stéphanie Villar, Aleksandra Zwolinska, Sue Haupt, Job de Lange, Dana Yip, James Goydos, Jody J Haigh, Ygal Haupt, Lionel Larue, Aart Jochemsen, Hubing Shi, Gatien Moriceau, Roger S Lo, Ghanem Ghanem, Mark Shackleton, Federico Bernal, Jean-Christophe Marine. **MDM4 is a key therapeutic target in cutaneous melanoma**. Nature Medicine, 2012; DOI:[10.1038/nm.2863](http://dx.doi.org/10.1038/nm.2863)