

À medida em que novas metodologias e tecnologias permitiram um verdadeiro salto qualitativo-quantitativo na aquisição de novos conhecimentos em genética e biologia molecular, os diagnósticos moleculares passaram a assumir um papel de crescente importância em uma gama de patologias, inclusive no câncer. Sua aplicação é variada e compreende desde a predição de resposta de um indivíduo (ou de um tumor) a um determinado fármaco e avaliação de risco para certas doenças, até a detecção de mutações pré-malignas, diagnóstico precoce, avaliação de resposta a tratamento e prognóstico.

A genética molecular elevou a um novo patamar a compreensão das patologias, tanto sob a ótica etiológica como etológica. Deu ênfase também à enorme variabilidade genética nas populações e em grupos étnicos e permitiu o desenvolvimento de um novo campo de investigação, a epidemiologia clínica, também denominada epidemiologia molecular. Outro importante impacto dos avanços da genética e da biologia molecular foi o desenvolvimento de novas terapias com alvos moleculares específicos, com alguns resultados dramáticos, como no caso das leucemias com receptores C-Kit.

O próprio conceito de oncogênese foi não apenas modificado como também ampliado, com a compreensão do papel das histonas e da regulação epigenética (metilação, acetilação, impressão epigenética e perda de impressão) sobre a ativação/desativação da expressão de genes, o que conduziu a uma melhor compreensão de alguns tipos de câncer, como o tumor de Wilms, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Angelman, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma tipos 1 e 2 e leucemia mielóide aguda.

Nos últimos cinco anos, diversos grupos investigaram o papel da hipermetilação na perda de expressão de genes supressores de tumor (silenciamento genético) e a metilação aberrante do DNA vem ganhando espaço como ferramenta de avaliação de risco, marcador de diagnóstico e prognóstico e de avaliação de resposta em diversos tipos de câncer.

Alterações no perfil de metilação do DNA são detectáveis ainda nos primeiros estágios da carcinogênese, constituindo uma das alterações moleculares mais comuns em neoplasias humanas. A presença de DNA metilado pode ser detectada em diversos fluidos

corporais e no lúmen de órgãos acometidos por tumores. Em pacientes com câncer de próstata, DNA metilado pode ser coletado na urina. A metilação inibe a expressão gênica e no câncer, o perfil de metilação celular é profundamente alterado, com a desmetilação global do DNA sendo acompanhada por hipermetilação de genes específicos, tais como RAR- β 2, INK4a, RASSF1a e APC, os quais possuem função regulatória no ciclo celular e são supressores tumorais.

Alterações nos controles epigenéticos também têm sido associadas à progressão tumoral e ao processo de metástase, através da hipermetilação do gene caderina-E no câncer de mama e de próstata (progressão) e a metilação do receptor de estrogênio (gene ESR1) na metástase do câncer de próstata.

Em termos de diagnóstico molecular, as diferenças entre o perfil de metilação de células normais e suas contrapartes malignizadas tem sido documentadas em diversos estudos para a detecção de células tumorais em amostras para biópsia e em amostras de urina ou sangue, podendo ser utilizadas como marcadores de classificação tumoral, com sensibilidade variando entre 55 e 86% e especificidade entre 73 e 100%, dependendo do método utilizado.

Além de permitir detecção precoce da doença por método minimamente invasivo, os marcadores de metilação mostram um grande potencial como marcadores de risco e de monitoração da resposta ao tratamento. Como marcador de diagnóstico, a vantagem da utilização de DNA se deve à sua maior estabilidade molecular (em comparação a proteínas e ao RNA) e à possibilidade de sua amplificação por PCR. Além disso, a hipermetilação ocorre em locais definidos dos genes (geralmente nas ilhas CpGs, localizadas próximas aos sítios promotores), enquanto as mutações podem ocorrer em regiões variadas de um gene e não serem detectadas a menos que se sequencie o gene inteiro.

Fontes: **Mohammad Obaidul Hoque**, Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, The Johns Hopkins University School of Medicine, 1550 Orleans Street, CRB II, 5M.07, Baltimore, MD 21231. E-mail: mhoque1@jhmi.edu. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9(3):243-257. © 2009; **K. Wade Foster**. Department of Biochemistry and Molecular Genetics, University of Alabama at Birmingham School of Medicine. *Impressão Epigenética e Câncer IN: Genética Molecular do Câncer.* Iuri Drumond Louro, Juan Clinton Llerena Jr. Et Cols. (Eds);2002. MSG, S. Paulo.

Como já se encontra estabelecido que a hipermetilação ocorre em estágios muito precoces da carcinogênese, estes marcadores podem ser de grande valia para a profilaxia de pacientes sob risco e para a detecção precoce, levando a novas estratégias em diagnóstico molecular e ações de saúde pública de prevenção e combate ao câncer.

Por último, gostaria de externar os meus sinceros agradecimentos a todos os colegas que me apoiaram e ajudaram a consolidar a importância da *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*. Nesses últimos 6 anos, com o suporte das diversas diretorias que se passaram, pudemos desenvolver um trabalho sem entraves e sem ingerências. Nos foi dado a necessária independência editorial e sobretudo os princípios de transparência e confiança foram os norteadores de uma relação profissional entre ambos.

Entretanto, mudanças estão por vir, que à guisa de uma propalada profissionalização, deverão nortear as relações entre a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e a *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, dando início a um novo ciclo.

Portanto, por razões de cunho pessoal, estou me afastando das tarefas de editor, proporcionando as necessárias condições para um novo trabalho, liderado pelo Dr. Daniel Gimenez do Hospital A. C. Camargo de São Paulo, que reúne todos os predicados necessários para esta árdua tarefa. Estou confiante de que o Dr. Gimenez exercerá a editoria de nossa Revista com a ênfase acadêmica necessária, impondo suas idéias e seu estilo, jamais curvando-se a retrocessos e pressões de setores de pujança econômica.

Para finalizar, desejo sucesso ao Daniel e conclamo aos colegas o apoio necessário para o desenvolvimento de um trabalho de extrema envergadura neste novo ciclo da Revista.

Obrigado a todos e boa leitura,

Boa leitura a todos,

José Luiz Miranda Guimarães
Editor Chefe