




C A P Í T U L O 12

Oncogenômica: da pesquisa laboratorial à aplicação clínica

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.93825170912>

Aylton Albernaz Dias

Faculdade de origem: UFG

Bruna Vieira Castro

UniEvangélica

Daniel de Barros Jesus

Universidade Evangélica de Goiás

Filipe Lustosa Rege Botelho

Universidade Evangélica de Goiás

INTRODUÇÃO

O estudo do câncer tem atravessado uma transformação profunda nas últimas décadas. A abordagem anatomopatológica, que dominou a oncologia durante todo o século XX, cedeu espaço para uma perspectiva genômica e molecular. A oncogenômica — a ciência que investiga o conjunto de alterações genéticas e epigenéticas associadas ao câncer — emergiu como um dos campos mais revolucionários da biomedicina moderna.

A partir dos avanços no sequenciamento genético, da bioinformática e da biotecnologia molecular, tornou-se possível compreender o câncer como uma doença de circuitos genéticos alterados. O foco passou a ser não apenas o tipo histológico do tumor, mas o perfil molecular que o define, permitindo terapias direcionadas, diagnósticos precoces e estratégias preventivas baseadas na individualidade genômica.

PANORAMA HISTÓRICO E EVOLUÇÃO CONCEITUAL DA QUESTÃO TEMÁTICA

O marco inicial da oncogenômica remonta à descoberta dos oncogenes virais na década de 1960. O Rous Sarcoma Virus e seu gene *src* revelaram que a transformação neoplásica podia ser induzida por uma sequência genética específica. Posteriormente, descobriu-se que muitos desses genes virais tinham homólogos humanos — os proto-oncogenes — que, quando mutados, se tornavam oncogênicos.

Nos anos 1980 e 1990, o isolamento dos genes supressores tumorais RB1 e TP53 redefiniu a compreensão da carcinogênese como um processo de acúmulo progressivo de mutações. O lançamento do Projeto Genoma Humano (2001) e do The Cancer Genome Atlas (TCGA, 2006) permitiu mapear, de modo sistemático, as alterações genéticas em diferentes tumores humanos.

Atualmente, a oncogenômica constitui a base científica da medicina de precisão, um modelo terapêutico que substitui a padronização populacional pela individualização do tratamento.

FUNDAMENTOS MOLECULARES DA ONCOGÊNESE

O câncer é uma doença genética e epigenética complexa. O processo de transformação maligna decorre da instabilidade genômica, definida como a incapacidade das células de manterem a integridade do DNA. As mutações podem ocorrer em três grandes classes de genes:

1. Oncogenes — promovem proliferação celular quando ativados de modo anormal (RAS, BRAF, HER2).
2. Genes supressores tumorais — freiam o ciclo celular; sua inativação remove barreiras ao crescimento (TP53, RB1, PTEN).
3. Genes de reparo do DNA — responsáveis por corrigir erros genéticos; sua deficiência aumenta mutações secundárias (BRCA1/2, MLH1).

Além disso, modificações epigenéticas, como metilação aberrante de promotores e acetilação de histonas, modulam a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA, conferindo plasticidade adaptativa às células tumorais.

EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO SOCIOECONÔMICO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o câncer é responsável por mais de 10 milhões de mortes anuais. No Brasil, o INCA estima cerca de 720 mil novos casos por ano para o triênio 2023–2025. A oncogenômica tem o potencial de reduzir significativamente esses números, ao promover diagnóstico precoce e terapias mais eficazes.

Contudo, o custo das terapias-alvo e dos testes genéticos ainda limita o acesso. O preço médio de um painel genético NGS ultrapassa R\$ 3.000, e medicamentos como trastuzumabe e pembrolizumabe podem ultrapassar R\$ 20 mil mensais. Essa disparidade reforça a necessidade de políticas públicas que integrem a oncogenômica aos sistemas universais de saúde, garantindo equidade tecnológica.

TÉCNICAS LABORATORIAIS E MODELOS EXPERIMENTAIS

A base metodológica da oncogenômica está nas tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS). Esses sistemas realizam milhões de leituras simultâneas do DNA, permitindo identificar mutações pontuais, inserções, deleções, amplificações e rearranjos cromossômicos.

Entre as principais aplicações destacam-se:

- Painéis de genes direcionados (Targeted Panels) — analisam 50 a 500 genes clinicamente relevantes.
- Exoma (WES) — cobre todas as regiões codificantes (~1% do genoma).
- Genoma completo (WGS) — fornece uma visão integral, incluindo regiões não codificantes e regulatórias.

Modelos pré-clínicos, como organoides tumorais, xenotransplantes em camundongos imunodeficientes e edição gênica via CRISPR-Cas9, permitem testar terapias e estudar a resistência tumoral em contextos fisiológicos controlados.

A combinação dessas metodologias compõe a chamada oncogenômica translacional, que transforma a pesquisa básica em aplicação clínica.

BIOINFORMÁTICA E INTEGRAÇÃO MULTI-ÔMICA

A imensa quantidade de dados produzidos pelas plataformas genômicas exige o uso de algoritmos complexos. Ferramentas como OncoKB, cBioPortal e The Cancer Immunome Atlas permitem correlacionar mutações específicas com fenótipo clínico e prognóstico.

A integração entre genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica — denominada multi-ômica — representa a abordagem mais completa para compreender a heterogeneidade tumoral. Por exemplo, dois tumores de mama com o mesmo subtipo histológico podem ter perfis moleculares completamente distintos, exigindo terapias diferenciadas. A oncogenômica, portanto, rompe a lógica do “um tratamento para todos”.

BIOMARCADORES/ MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Os biomarcadores são os pilares da oncogenômica clínica. Eles orientam o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento personalizado.

- EGFR e ALK em câncer de pulmão → definem uso de inibidores de tirosina quinase.
- HER2 em câncer de mama → orienta uso de trastuzumabe e pertuzumabe.
- BRCA1/2 em mama e ovário → indicam terapia com inibidores de PARP.
- PD-L1 e MSI-H → determinam resposta a imunoterapia.

Além disso, o uso da biópsia líquida vem revolucionando o acompanhamento do câncer. A detecção de DNA tumoral circulante (ctDNA) no sangue permite monitorar resposta terapêutica, detectar recidiva precoce e identificar resistência molecular — sem necessidade de nova biópsia invasiva.

TERAPIAS-ALVO E FARMACOGENÔMICA

As terapias-alvo representam o triunfo da oncogenômica aplicada. Diferente da quimioterapia tradicional, que afeta células normais e malignas, os fármacos-alvo atuam em proteínas ou vias moleculares específicas.

O exemplo paradigmático é o imatinibe, desenvolvido para inibir a tirosina quinase anômala BCR-ABL na leucemia mieloide crônica — o primeiro medicamento baseado em uma mutação específica. Outras conquistas incluem o vemurafenibe em melanomas com mutação BRAF, o erlotinibe em tumores com EGFR e os inibidores de PARP em mutações BRCA.

A farmacogenômica complementa essa abordagem ao analisar como variações genéticas no paciente influenciam a eficácia e toxicidade dos medicamentos. Polimorfismos em CYP2D6, UGT1A1 e DPYD são determinantes na modulação de dose e na prevenção de eventos adversos graves.

ONCOGENÔMICA E MEDICINA PERSONALIZADA E TERAPÊUTICA EM QUESTÃO

A medicina personalizada é o destino natural da oncogenômica. Em vez de classificar tumores apenas por sua localização anatômica, o tratamento é guiado por sua assinatura molecular. Plataformas como FoundationOne®, Caris Molecular Intelligence® e OncoDNA® integram dados genéticos, clínicos e farmacológicos, oferecendo relatórios detalhados que sugerem opções terapêuticas específicas.

Essa abordagem permite reaproveitamento racional de drogas — por exemplo, usar uma terapia aprovada para câncer de pulmão em um tumor de cólon com mutação molecular idêntica. O futuro aponta para a integração de IA (inteligência artificial) no cruzamento de dados clínico-genéticos para prever resposta individual a medicamentos.

ASPECTOS BIOPSIKOSSOCIAIS E BIOÉTICOS

A introdução de testes genômicos levanta desafios éticos complexos. A revelação de mutações hereditárias — como BRCA e TP53 — pode gerar ansiedade e dilemas familiares. Questões de privacidade genética, consentimento informado e uso de dados em pesquisa tornam-se centrais.

No Brasil, a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD) regula o uso de informações genéticas, mas a aplicação prática ainda é limitada. É essencial garantir que a oncogenômica avance sem violar princípios de autonomia, confidencialidade e justiça distributiva.

Programas públicos devem equilibrar inovação tecnológica e equidade social, evitando que o acesso às terapias genômicas seja privilégio de poucos.

PERSPECTIVAS FUTURAS: GENÔMICA, IMUNOTERAPIA E REGENERAÇÃO

As fronteiras da oncogenômica expandem-se para além do DNA. A combinação com a imunoterapia está produzindo resultados notáveis: o perfil genético tumoral permite prever quem responderá a bloqueadores de PD-1 e CTLA-4. A edição gênica por CRISPR-Cas9 promete corrigir mutações germinativas predisponentes ao câncer, enquanto terapias com células CAR-T inauguram a era da imunogenômica.

A nanotecnologia aplicada à liberação de drogas, os chips tumorais 3D e o uso de organoides para testagem individualizada configuram uma medicina verdadeiramente personalizada, onde cada paciente se torna um modelo experimental único.

RATIFICA-SE, PORTANTO,

A oncogenômica consolidou-se como o elo entre o laboratório e o leito. Ela traduz códigos genéticos em decisões clínicas, redefine a prevenção e oferece esperança terapêutica personalizada. O futuro da oncologia será necessariamente genômico, interdisciplinar e ético. À medida que o sequenciamento se torna acessível e os algoritmos clínicos mais inteligentes, a distinção entre ciência básica e prática médica tenderá a desaparecer.

Mais do que uma área de pesquisa, a oncogenômica simboliza uma mudança filosófica: compreender o câncer não apenas como uma doença de tecidos, mas como uma expressão de sistemas biológicos complexos — e, portanto, passível de ser reprogramada.

REFERÊNCIAS

Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31–46.

The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of human cancers. *Nature.* 2013;502:333–339.

Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature.* 2009;458(7239):719–724.

Garraway LA, Lander ES. Lessons from the cancer genome. *Cell.* 2013;153(1):17–37.

Bailey MH et al. Comprehensive characterization of cancer driver genes and mutations. *Cell.* 2018;173:371–385.

Hamerschlag N, Pasquini R. *Genômica e Medicina Personalizada em Oncologia.* São Paulo: Atheneu; 2024.

INCA. *Estimativa 2025: Incidência de Câncer no Brasil.* Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2024.

Frampton GM, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test. *J Clin Oncol.* 2013;31(15):e21534.

Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321–330.

Brasil. *Diretrizes Nacionais para Medicina de Precisão em Oncologia.* Brasília: Ministério da Saúde; 2024.