

Mutação e reparo

Prof. David De Jong

Depto. de Genética

Registros dos tempos de Darwin dão conta do aparecimento repentino de variedades novas entre animais domesticados.

De Vries (1910) chamou a estas grandes alterações de **MUTAÇÕES**

Conseqüências das mutações

- Na linhagem germinativa
- Somática – após a concepção

■ Falhas ocorridas durante a replicação do material genético ou o surgimento de lesões, espontâneas ou induzidas, podem resultar em **mutações** e estas, por sua vez, podem causar uma série de **consequências danosas** às células e aos organismos.

- Mutações são alterações hereditárias no genoma.
- As mutações representam a principal *fonte de diversidade genética* que, em conjunto com a seleção natural, permite que os *organismos se adaptem* às contínuas mudanças no ambiente, sendo portanto um elemento benéfico e fundamental para qualquer espécie viva na natureza.

Classificação das mutações

- **Somática:** incide em células somáticas e suas descendentes geradas por mitose.



- **Germinativa:** incide em células da linhagem germinativa, pode afetar a prole do indivíduo.



Classificação das mutações

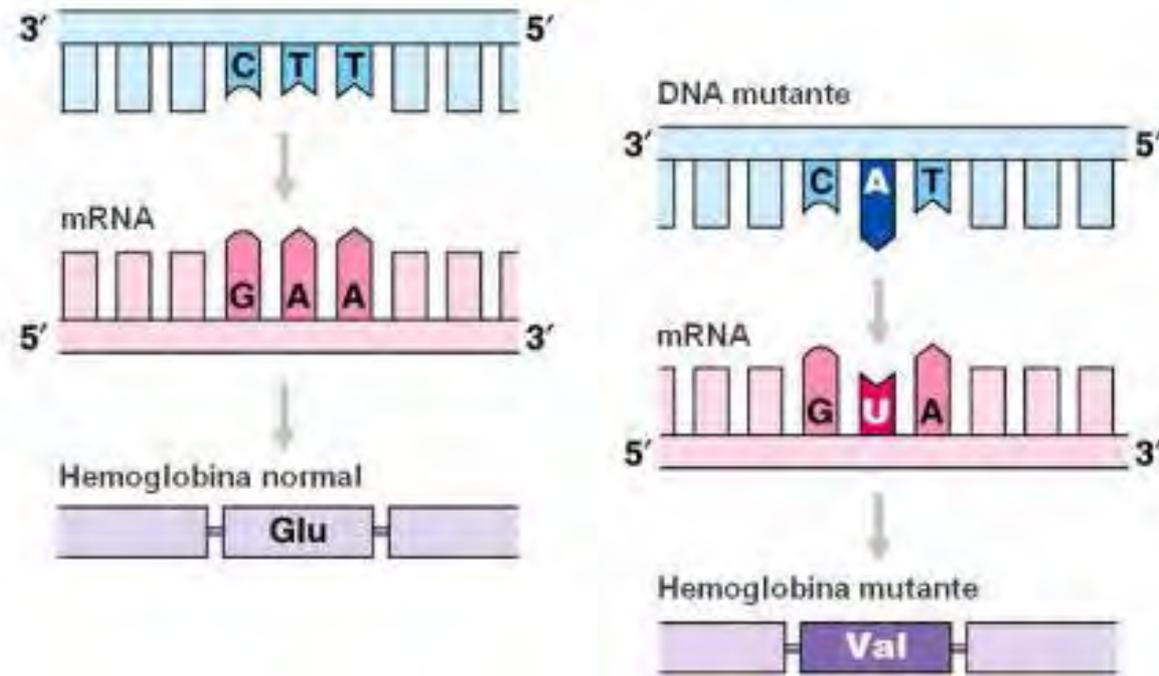
- Quanto à localização no genoma:
 - Podem incidir em **regiões codificantes**: genes estruturais, alteram a composição de aminoácidos de proteínas e sua função afetando o metabolismo ou estrutura da célula.
 - Podem incidir em **regiões reguladoras**: ex. promotores de genes, alterando a sua expressão
 - Podem incidir em **regiões sem função definida** e assim ter efeitos neutros

Classificação das mutações

- Quanto à extensão da alteração no genoma
 - ✓ Gênicas ou pontuais;
 - ✓ Cromossômicas;
 - ✓ Genômicas.

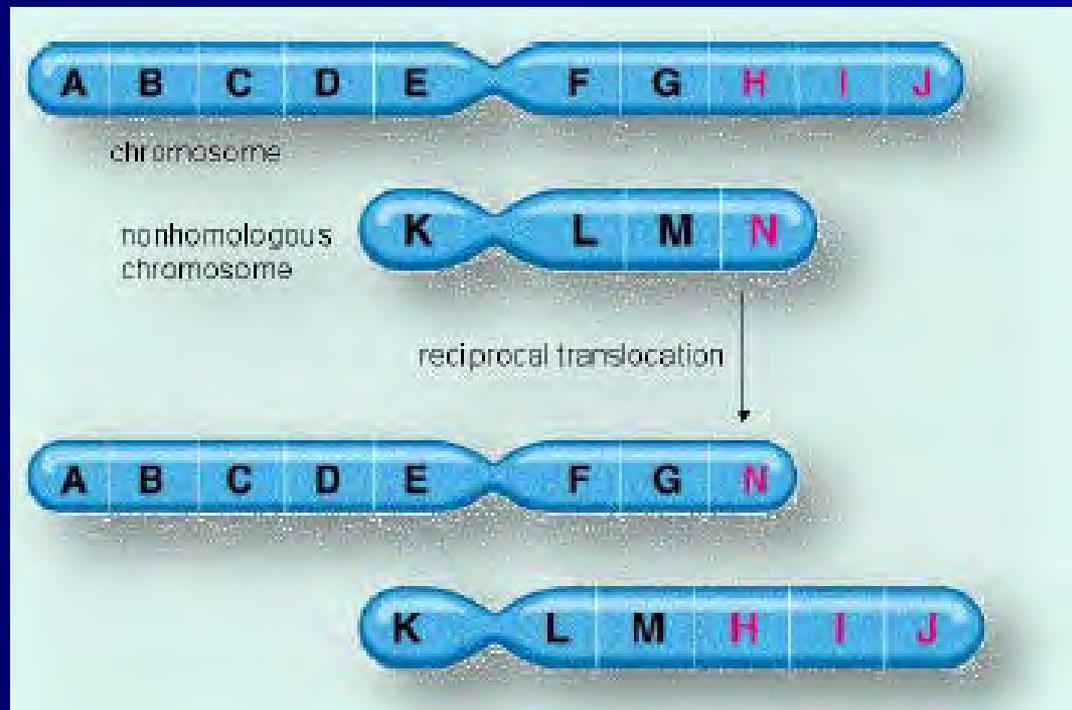
Classificação das mutações

- **Gênicas ou pontuais**: afetam um ou poucos pares de base, ex. trocas de base, adições e deleções.



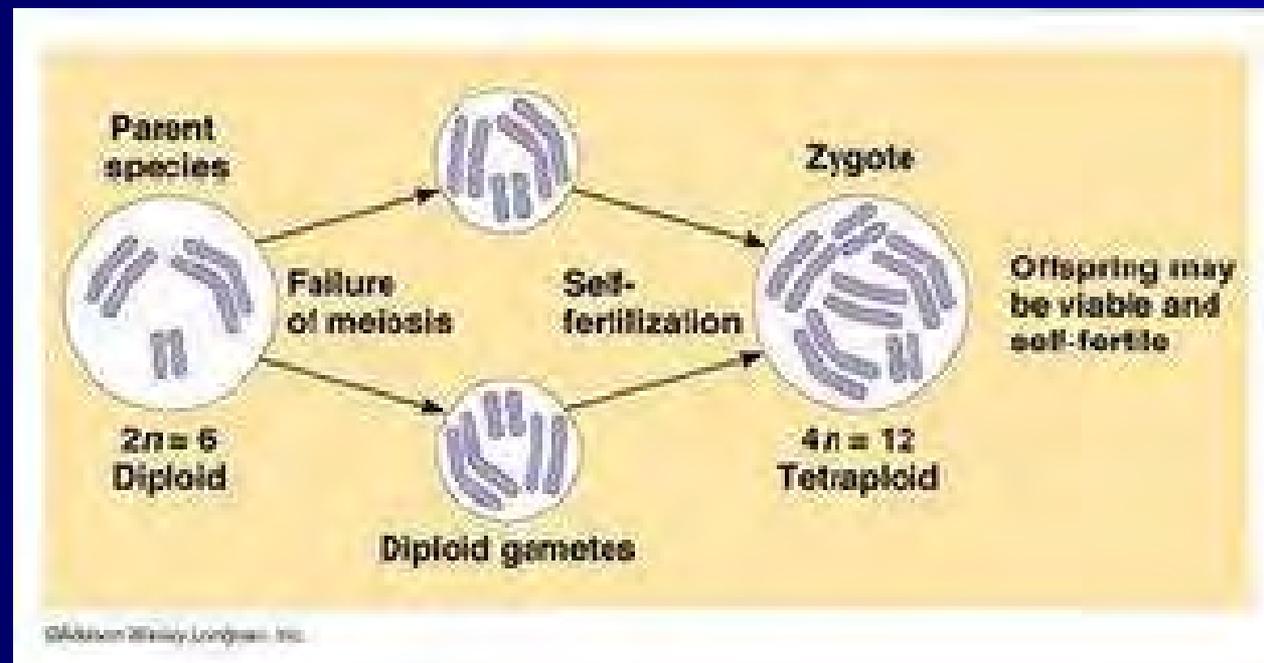
Classificação das mutações

- **Cromossômicas:** afetam a estrutura dos cromossomos e a expressão de muitos genes, ex. inversões, translocações, deleções



Classificação das mutações

- **Genômicas**: afetam todo o genoma, ex. duplicações do genoma, poliploidias em vegetais

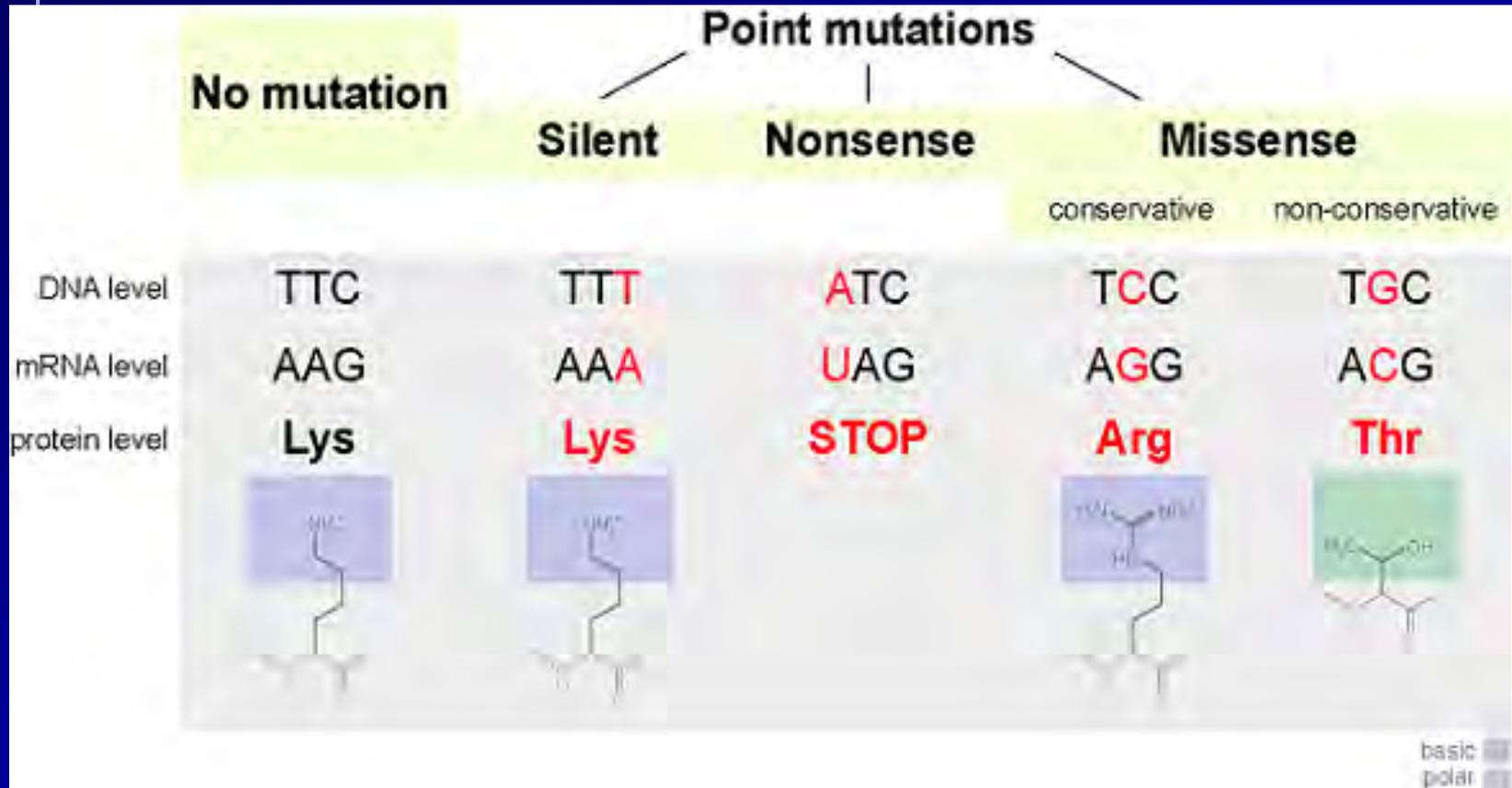


Classificação das mutações

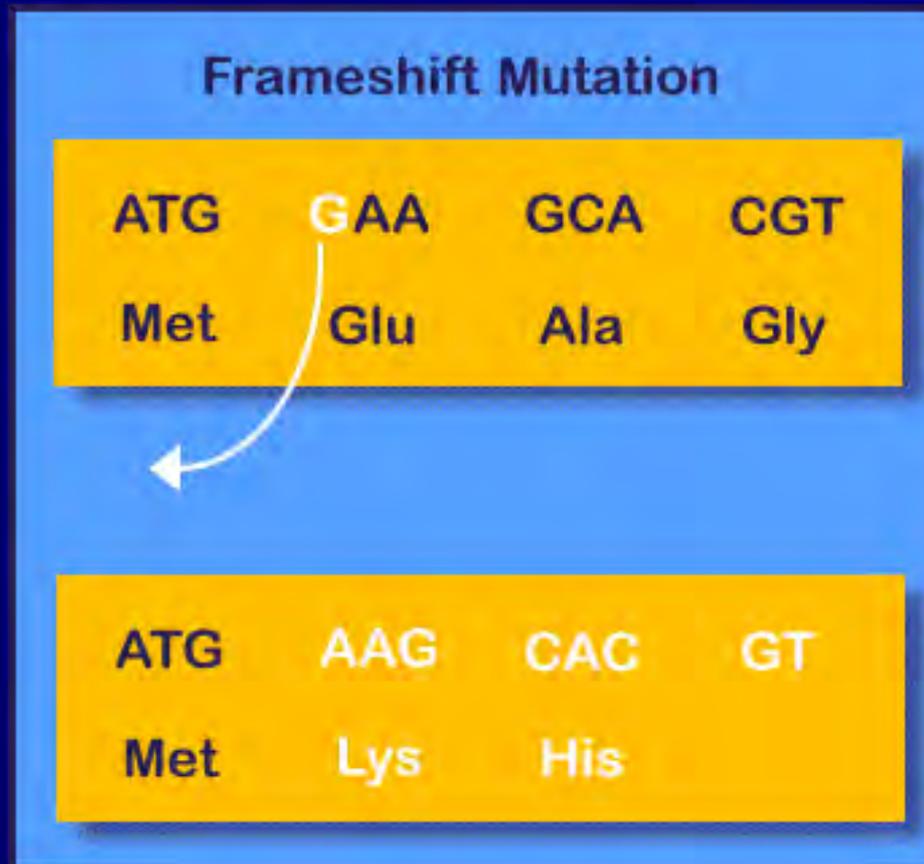
- **mutações *sem sentido*** – troca de um códon que codifica um aminoácido por um códon de parada (UAG, UAA, UGA);
- **mutações *neutras*** – troca de um aminoácido por outro de propriedades semelhantes sem comprometimento da função da proteína codificada;
- **mutações *silenciosas*** - troca de bases sem uma correspondente troca de aminoácido;
- **Troca de referencial de leitura** (frameshift): adição ou deleção de pares de base em número diferente de 3 ou múltiplo de 3.

Neutra, sem sentido, sentido trocado

Silent, Nonsense, Missense



Troca de referencial de leitura



Mutações espontâneas devido a erros de replicação do DNA

- Erro na incorporação de bases durante a replicação do DNA.
- Pareamento incorreto no momento da replicação
- Incorporação de tautômeros na replicação de DNA
 - Tautômeros: formas raras das bases com propriedades de pareamento diferentes.
- Se não for corrigido por mecanismos de reparo, no momento da próxima replicação levam a mutação pontual tipo troca de base.

Mutações induzidas

- Ocorrem por exposição das células a agentes químicos, físicos ou biológicos que elevam a taxa de mutação basal da população
- Efeito dose resposta: exposição ao agente x taxa de mutação
- Agentes mutagênicos químicos
- Agentes físicos
- Agentes biológicos

Mutações induzidas por agentes químicos

- Análogos de base: ex. 5 bromo uracil (5BrU)
- Incorporado no lugar da base normal pela DNA pol no momento da replicação
- Formas ionizadas com propriedades de pareamento alternativas
- Se não forem corrigidas por mecanismos de reparo causam mutação pontual tipo troca de base

Mutações induzidas por agentes químicos

- Agente intercalante
 - Ex. benzopireno (fumaça de cigarro)
- Intercala entre pares de base do DNA, pode formar ligações covalentes com as bases, impede a replicação
- É acionada resposta celular para síntese de DNA, porém com menor fidelidade, coloca qualquer par de base na fita nova

Mutações induzidas por Radiações

- Radiação Ionizante (raios X, raios gamas, e raios cósmico).
- Radiação não-ionizante (Luz ultravioleta)
 - Radiação UV: lesão comum - dímeros de pirimidina
 - Na fita molde durante a replicação causam erros de pareamento, incorporação de bases erradas.
 - Se não forem corrigidas por mecanismos de reparo causam mutação pontual tipo troca de base.

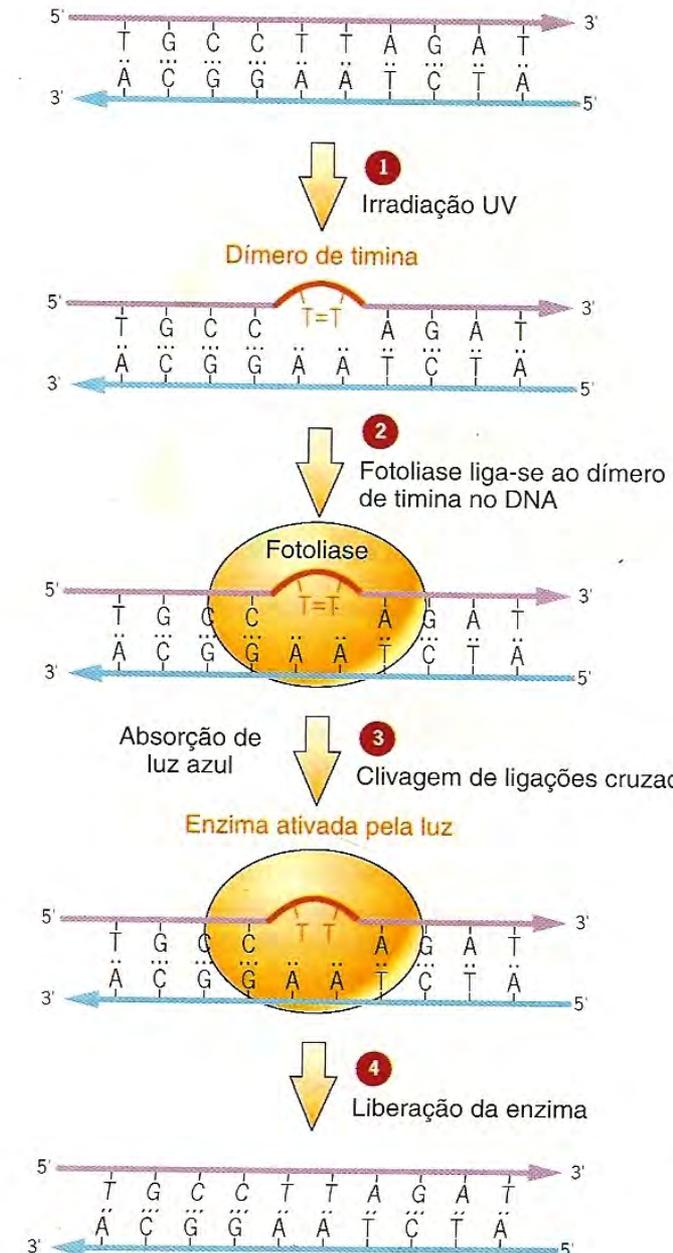
Mecanismos de reparo do DNA

- Reparo Dependente de Luz
- Reparo por Excisão
- Reparo de Mau Pareamento
- Reparo Pós-replicação

Todos estes reparos são encontrados em *E. coli*. Os mamíferos parecem possuir todos os mecanismos de reparo encontrado em *E. coli* exceto a fotorreativação.

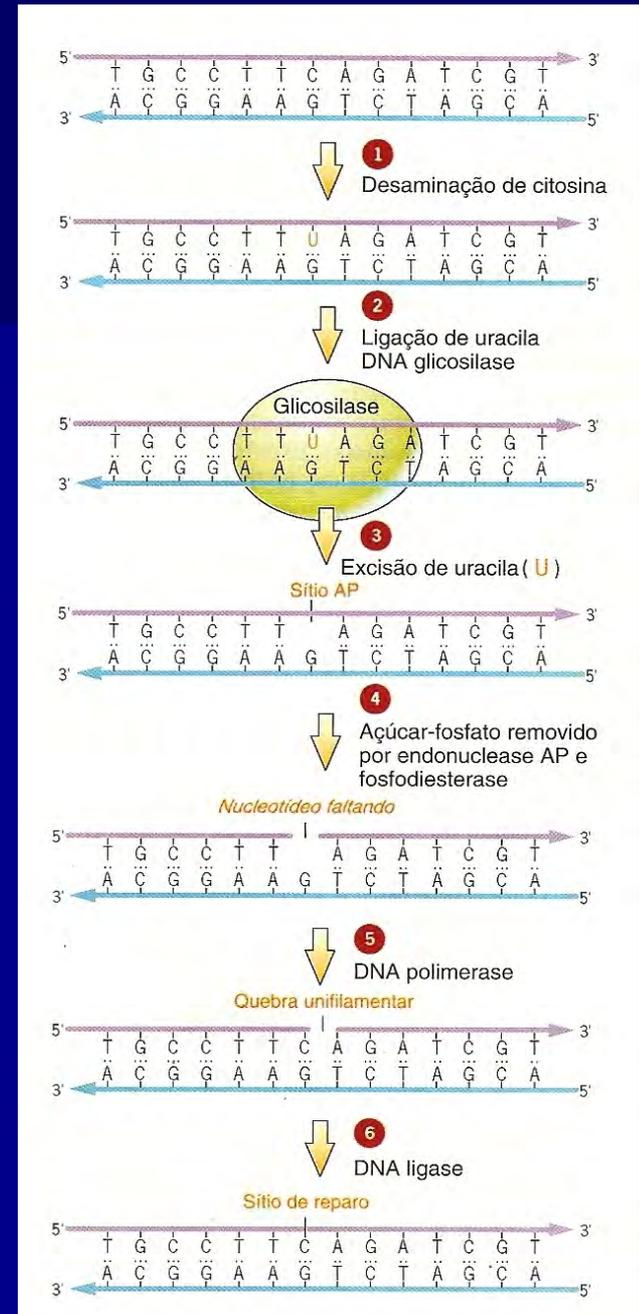
Reparo Dependente de Luz

Clivagem de ligações cruzadas de dímeros de timina pela fotoliase ativada por luz. As setas indicam a polaridade oposta dos filamentos complementares do DNA



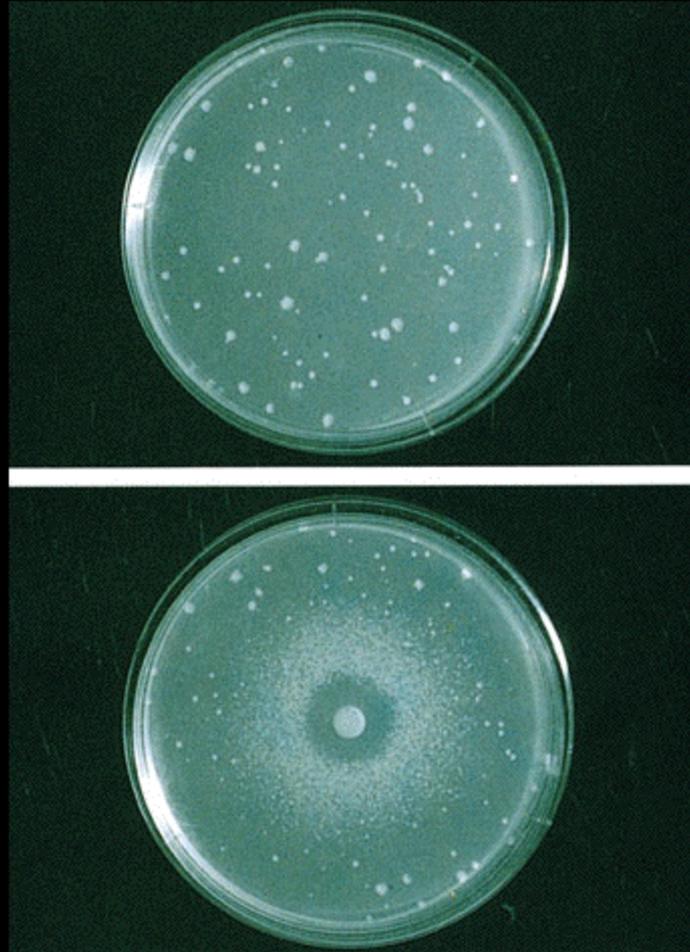
Reparo por Excisão

O reparo por excisão de base via DNA glicosilase.

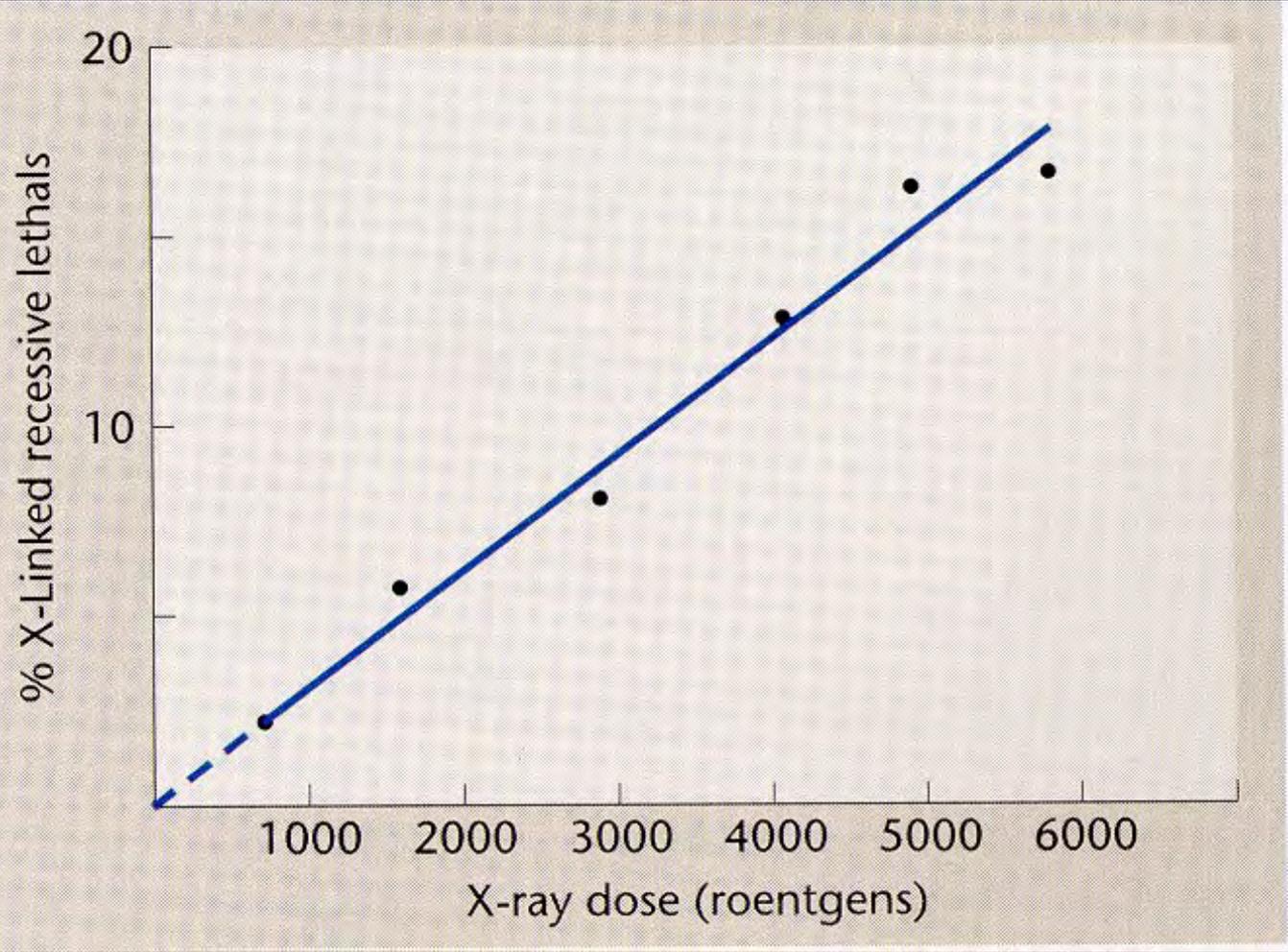


COMO DETECTAR

AS MUTAÇÕES



Teste de Ames



PRECISÃO DA RÉPLICA

O processo de réplica normalmente é de extrema precisão. Excesso de mutações é evitado com rigorosa seleção de nucleotídios e “revisão” molecular.

A cada 10 milhões de bases é introduzida uma mutação (uma a cada milhão de bases inviabilizaria a sobrevivência da espécie humana).

DNA polimerase se move a 20 pb/seg.

CAUSAS DE MUTAÇÃO

Depurinação

Perda de purina - 10000/dia

Desaminação

100 x/dia: C, A ou G → U (no DNA)
que pareia com A no ciclo seguinte.

Exposição à UV.

UV provoca dímeros de pirimidina.
Mais comuns: TT

Exposição a radiação ionizante

MECANISMO DE REPARO

Enzimas reparadoras reconhecem o filamento recém-sintetizado que contém a base incorreta e a substituem por uma base correta.

Mais de 99,9% dos erros de replicação são corrigidos

MECANISMO DE REPARO

Correção durante a replicação. “Edição” pela DNA polimerase.

As polimerases removem a base errada imediatamente anterior ao ponto de réplica (atividade exonucleásica 3'-5').

Correção após a replicação dirigida por metila.

DNA recém sintetizado não é metilado. O sistema de reparo considera como molde a cadeia metilada.

DEFEITOS HEREDITÁRIOS DE ENZIMAS REPARADORAS

Xeroderma pigmentoso

Ataxia-telangiectasia,

Anemia de Fanconi

Síndrome de Bloom.

TIPOS DE MUTAÇÕES

Qualquer alteração permanente da seqüência de DNA independente de seu efeito sobre o fenótipo

- somáticas e germinativas
- pontuais (troca de um par de bases).
- inserções/deleções
- mutações ‘dinâmicas’

TIPOS DE MUTAÇÕES

Mutação pontual

3'-CGTAAATCTATACGTATCGTACGTACGTA-5'
5'-GCATTTAGATATGCATAGCATGCATGCAT-3'
5'-GCATTTAGATATGCATTGCATGCATGCAT-3'
3'-CGTAAATCTATACGTAACGTACGTACGTA-5'

Deleção/Inserção

3'-CGTAAATCTATACGTACGTACT-5'
5'-GCATTTAGATATGCATGCATGA-3'
5'-GCATTTAGATATGCCCTGAAAGTCATGCATG-3'
3'-CGTAAATCTATACGGGGACTTTCAGTACGTAC-5'

Inversão

3'-CGTAAATCTATACGTACGTACGTACGTA-5'
5'-GCATTTAGATATGCATGCATGCATGCAT-3'
5'-GCATTTAGATAACGTACGTTGCATGCAT-3'
3'-CGTAAATCTATTGCATGCAACGTACGTA-5'

Repetição *in tandem*

3'-CGTAAATCTAGGTGTCGTCTACTAAAG-5'
5'-GCATTTAGATCCACAGCAGATGATTTTC-3'
5'-GCATTTAGATCCACAGCAGCAGCAGCAGATGTTTC-3'
3'-CGTAAATCTAGGTGTCGTGTCGTGTCGTCTACAAAG-5'

TIPOS DE MUTAÇÕES

Mutação pontual

3'-CGTAAATCTATACGTA T CGTACGTACGTA-5'
5'-GCATTTAGATATGCAT A GCATGCATGCAT-3'
5'-GCATTTAGATATGCAT C GCATGCATGCAT-3'
3'-CGTAAATCTATACGTA G CGTACGTACGTA-5'

Deleção/Inserção

3'-CGTAAATCTATACGTACGTACT-5'
5'-GCATTTAGATATGCATGCATGA-3'
5'-GCATTTAGATATGC CCCTGAAAGTCATGCATG-3'
3'-CGTAAATCTATACGGGGACTTTTCAGTACGTAC-5'

Inversão

3'-CGTAAATCTATACGTACGTACGTACGTA-5'
5'-GCATTTAGATATGCATGCATGCATGCAT-3'
5'-GCATTTAGATAACGTACGTTGCATGCAT-3'
3'-CGTAAATCTATTGCATGCAACGTACGTA-5'

Repetição *in tandem*

3'-CGTAAATCTAGGTGTCGTCTACTAAAG-5'
5'-GCATTTAGATCCA CAGCAGATGATTTTC-3'
5'-GCATTTAGATCCA CAGCAGCAGCAGCAGATGTTTC-3'
3'-CGTAAATCTAGGTGTCGTTCGTTCGTCTACAAAG-5'

TIPOS DE MUTAÇÕES

Deleção/Inserção

3'-CGTAAATCTATACGTACGTACT-5'

5'-GCATTTAGATATG

TACGTAC-3'

5'-CATTAGATATGC CCCTGAAAGTC ATGCATG-3'

3'-CGTAAATCTATAC GGGGACTTTCA TACGTAC-5'

Mutação puntual

3'-CGTAAATCTATACGTATCGTACGTACGTA-5'
5'-GCATTTAGATATGCATAGCATGCATGCAT-3'
5'-GCATTTAGATATGCATTGCATGCATGCAT-3'
3'-CGTAAATCTATACGTAACGTACGTACGTA-5'

Inversão

3'-CGTAAATCTATACGTACGTACGTACGTA-5'
5'-GCATTTAGATA TGCATGCATGCATGCAT-3'
5'-GCATTTAGATA ACGTACGTTGCATGCAT-3'
3'-CGTAAATCTATTGCATGCAACGTACGTA-5'

Repetição *in tandem*

3'-CGTAAATCTAGGTGTCGTCTACTAAAG-5'
5'-GCATTTAGATCCA CAGCAG ATGATTTTC-3'
5'-GCATTTAGATCCA CAGCAGCAGCAGCAG ATGTTTC-3'
3'-CGTAAATCTAGGTGTCGTCTCGTCTACAAAG-5'

TIPOS DE MUTAÇÕES

Inversão

3'-CGTAAATCTAT ACGTACGT ACGTACGTA-5'
5'-GCATTTAGATA TGCATGCA TGCATGCAT-3'
5'-GCATTTAGATA ACGTACGT TGCATGCAT-3'
3'-CGTAAATCTAT TGCATGCA ACGTACGTA-5'

Mutação puntual

3'-CGTAAATCTATACGTATCGTACGTACGTA-5'
5'-GCATTTAGATATGCATAGCATGCATGCAT-3'
5'-GCATTTAGATATGCATTGCATGCATGCAT-3'
3'-CGTAAATCTATACGTAACGTACGTACGTA-5'

Deleção/Inserção

3'-CGTAAATCTATACGTACGTACT-5'
5'-GCATTTAGATATGCATGCATGA-3'
5'-GCATTTAGATATGCCCTGAAAGTCATGCATG-3'
3'-CGTAAATCTATACGGGGACTTTTCAGTACGTAC-5'

Repetição *in tandem*

3'-CGTAAATCTAGGTGTCGTCTACTAAAG-5'
5'-GCATTTAGATCCA CAGCAGATGATTTTC-3'
5'-GCATTTAGATCCA CAGCAGCAGCAGCAGATGTTTC-3'
3'-CGTAAATCTAGGTGTCGTCTCGTCTACAAAG-5'

TIPOS DE MUTAÇÕES

Repetição *in tandem*

3'-CGTAAATCTAGGTGTCGTCTACTAAAG-5'

5'-GCATTTAGATCCA CAGCAG ATGATTTTC-3'

5'-GCATTTAGATCCA CAGCAGCAGCAGCAG ATGTTTC-3'

3'-CGTAAATCTAGGTGTCGTCTACTAAAG-5'

Mutação pontual

3'-CGTAAATCTATACGTATCGTACGTACGTA-5'

5'-GCATTTAGATATGCATAGCATGCATGCAT-3'

5'-GCATTTAGATATGCATTGCATGCATGCAT-3'

3'-CGTAAATCTATACGTAACGTACGTACGTA-5'

Deleção/Inserção

3'-CGTAAATCTATACGTACGTACT-5'

5'-GCATTTAGATATGCATGCATGA-3'

5'-GCATTTAGATATGCCCTGAAAGTCATGCATG-3'

3'-CGTAAATCTATACGGGGACTTTTCAGTACGTAC-5'

Inversão

3'-CGTAAATCTATACGTACGTACGTACGTA-5'

5'-GCATTTAGATATGCATGCATGCATGCAT-3'

5'-GCATTTAGATAACGTACGTTGCATGCAT-3'

3'-CGTAAATCTATTGCATGCAACGTACGTA-5'

EFEITOS DA MUTAÇÃO

◎ SILENCIOSA

não muda a seqüência de amino ácidos

◎ SENTIDO TROCADO

muda um único amino ácido

◎ SEM SENTIDO

produzem um dos três códon finalizadores no mRNA
(UAA, UAG ou UGA)

EFEITOS DA MUTAÇÃO: DELEÇÕES/INSERÇÕES

◎ EFEITOS

mudança da matriz de leitura
promotor → diminuição síntese
mutações nos sítios de corte:

GT (doador) ou AG (acceptor)

◎ TRANSPOSONS

Seqüências *Alu*

Exemplos de distúrbios pelas seqs. *Alu*:

Neurofibromatose I

Câncer de mama

Polipose familiar

Hemofilias A e B

MUTAÇÕES DINÂMICAS (REPETIÇÕES EXPANDIDAS)

3'-CGTAAATCTAGGGTGTCTACTAAAG-5'

5'-GCATTTAGATCCACAGCAGATGATTTC-3'

5'-GCATTTAGATCCACAGCAGCAGCAGCAGATGTTTC-3'

3'-CGTAAATCTAGGGTGTCTCGTCGTCTACAAAG-5'

FREQÜÊNCIA DE NOVAS MUTAÇÕES.

Ovocitogênese : ovócito haplóide: 22 div. mitóticas e uma meiótica.

Espermatogênese

30 div. mitóticas → na puberdade, 10^9 espermatogônias (daí, 20/25 ciclos /ano); produto de centenas de divisões, dependendo da idade.

(obs. em Neurofibromatose, Acondroplasia e hemofilia A (avô materno fonte da mutação))

10^{-10} erros de replicação / divisão

MUTAÇÕES / PESSOA

Pela estimativa média de

10^{-5} a 10^{-6} / loco / geração

Considerando o genoma humano
composto por 30000 genes:

UM portador / QUATRO pessoas

DESTINO DAS NOVAS MUTAÇÕES

Uma mutação (a) neutra recém surgida tem 50% de probabilidade de não ser transmitida a cada descendente de seu portador (heterozigoto).

Isto significa que, para qualquer tamanho (n) de família, a probabilidade de a vir a desaparecer da população é $(0,5)^n$

Tam. família (n):	0	1	2	3	...	n
Prob.						
Extinção (E_n):	1,0	0,5	0,25	0,125	...	$0,5^n$

DESTINO DAS NOVAS MUTAÇÕES

$(n):$	0	1	2	...	n
$(En):$	1,0	0,5	0,25	...	$0,5^n$
Poisson $e^{-2}/n!$	e^{-2}	$2e^{-2}$	$2^2e^{-2}/2!$...	$2^n e^{-2}/n!$
$2^n e^{-2}/2!$					
Freq. esp.	0,135	0,271	0,271	...	

Multiplicando-se En por F_n para todos os tamanhos de famílias e somando todos os produtos:

$$P(\text{Extinção em 1 geração}) = 0,3679 \cong 35\%!$$

DESTINO DAS NOVAS MUTAÇÕES

Nr. ger.	P(Extinção)	Mutações sobreviventes (de 100)
1	0,37	63
3	0,63	37
7	0,79	21
31	0,94	6
127	0,99	1

Quantas restariam?

E OS POLIMORFISMOS?

POLIMORFISMO GENÉTICO:

**Um loco com dois ou mais
alelos em que a maior
Frequência não supere 99%**

**Se a tendência das novas mutações é o
desaparecimento,**

**COMO JUSTIFICAR A EXISTÊNCIA DE
TANTOS POLIMORFISMOS?**

QUADRO 1.3 O espectro de mutações patogênicas conhecidas em humanos

Tipo de mutação	Proporção (%) do total
<i>Mutações de ponto</i>	
Sentido trocado	47
Sem sentido	11
Sítio de recomposição	10
Regulatória	1
<i>Deleções e inserções</i>	
Grandes deleções	5
Pequenas deleções	16
Grandes inserções e duplicações	1
Pequenas inserções	6
<i>Outros rearranjos</i>	3

Dados obtidos do Human Gene Mutation Database (www.hgmd.org). Stenson PD, Ball EV, Mort M et al. (2003) The human gene mutation database (HGMD): atualização 2003. *Hum Mutat*, **21**, 577-581

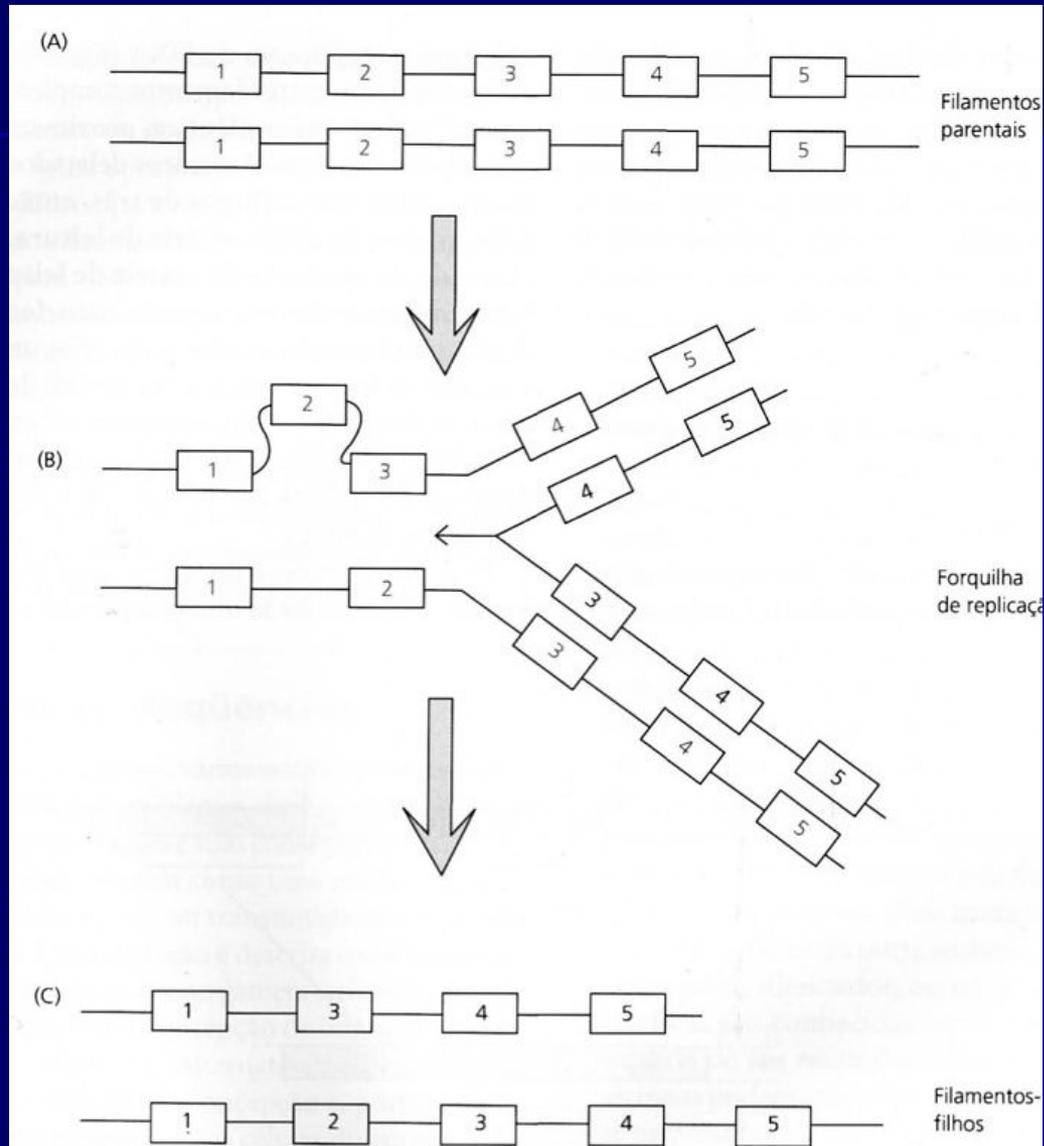
Classificação Estrutural

- Mutações de ponto
 - Silenciosas
 - Sentido trocado
 - Sem sentido
 - Regulatórias
 - Processamento de RNA

Classificação Estrutural

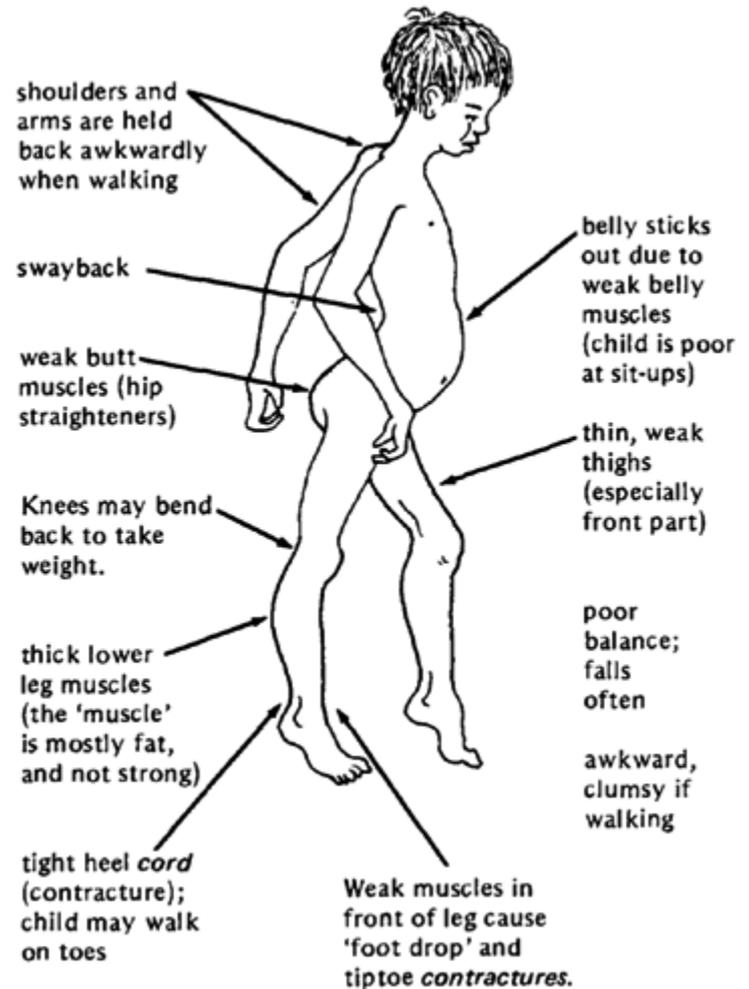
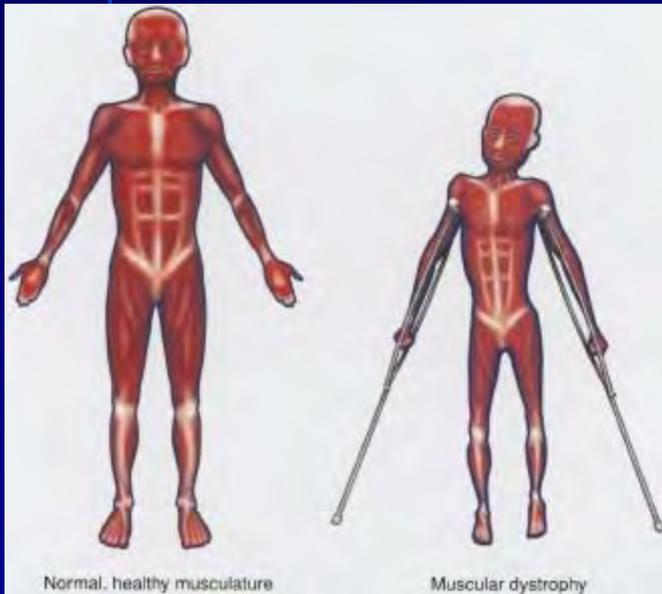
- Deleções e inserções
- Pequenas (deslizamento do DNA) –
- Mudança de matriz de leitura
- Grandes – geralmente crossing-over desigual

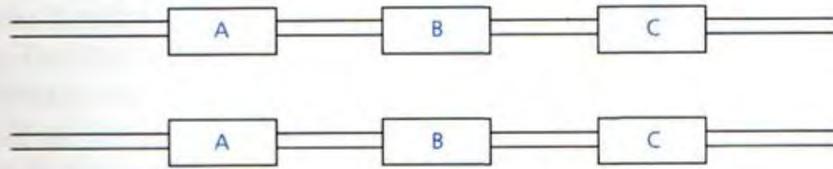
deslizamento do DNA



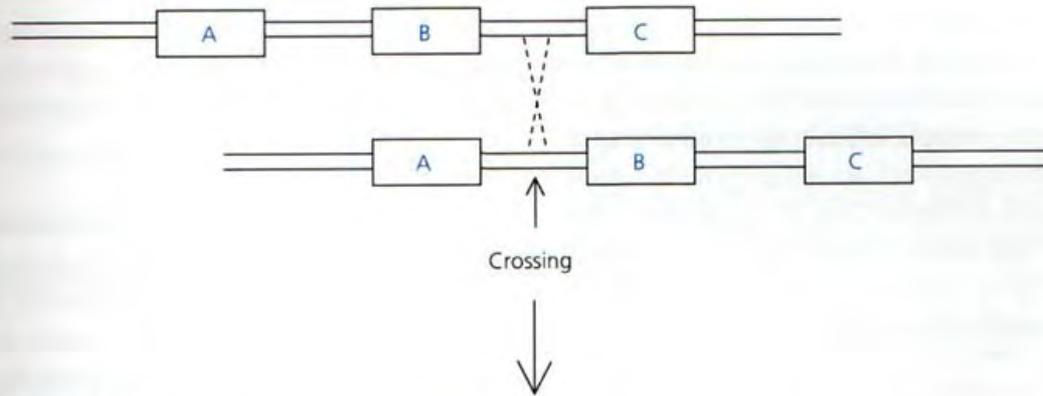
Crossing-over desigual

Distrofia muscular Duchenne

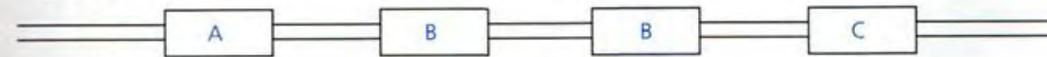




Desalinamento



Duplicação



Deleção



Replicações expandidas de trinucleotídeos (trincas) instáveis

QUADRO 1.4 Distúrbios causados por expansões de repetições de trinucleotídeos

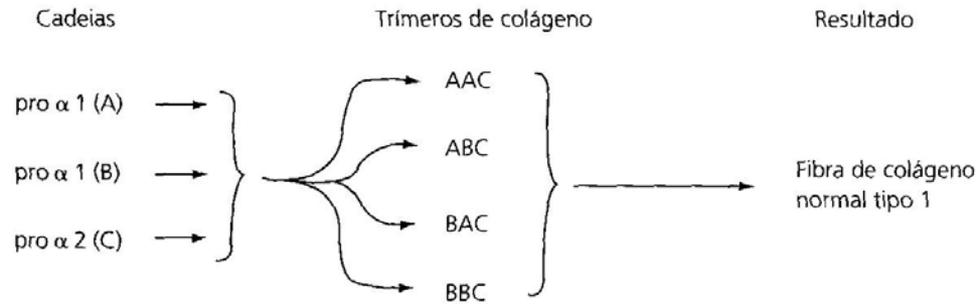
Distúrbio	MIM	Herança	Repetição	Número de repetições		
				Normal	Mutável ou pré-mutação	Mutação total
Doença de Huntington	143100	Autossômica dominante	CAG	10-25	26-35	36-120
Distrofia miotônica	160900	Autossômica dominante	CTG	5-37	50-80 (brandamente afetado)	80-2000
Ataxia de Friedreich	229300	Autossômica recessiva	GAA	6-34	36-100	100-1700
Síndrome do X frágil	309550	Ligada ao X	CGG	6-54	55-200	200-1000

Observe que, em muitos dos distúrbios de repetição de trincas, há uma faixa intermediária de tamanhos de repetição que resulta em características brandas ou em suscetibilidade a uma mutação total.

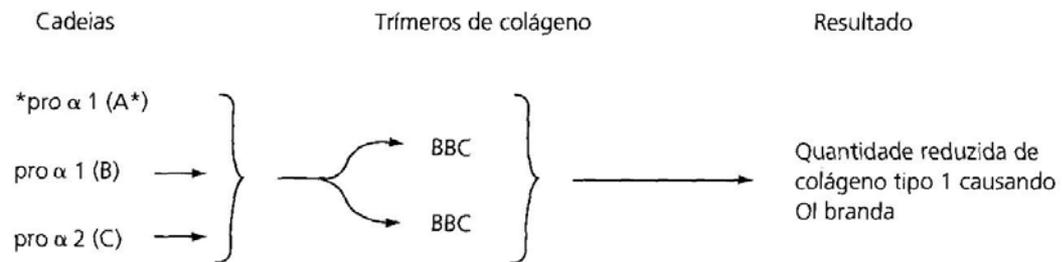
Classificação funcional

- Perda de função
- Ganho de função - efeito dominante negativo
- - efeito do produto do alelo mutante interfere no produto normal – do gene normal
- Exemplo – osteogênese imperfeita

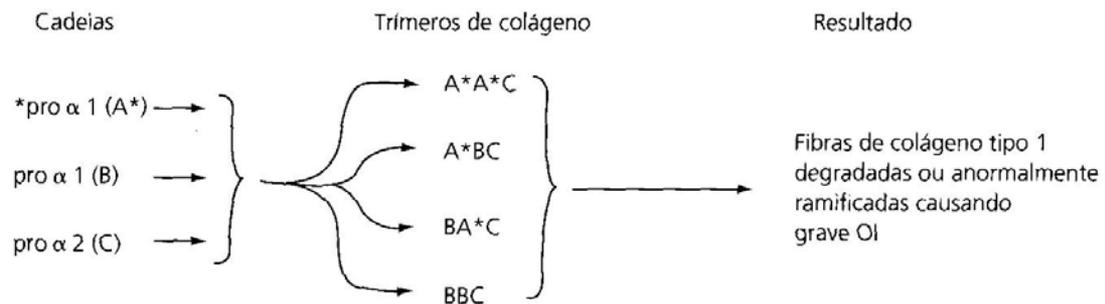
Síntese normal



Mutação com efeito de perda de função

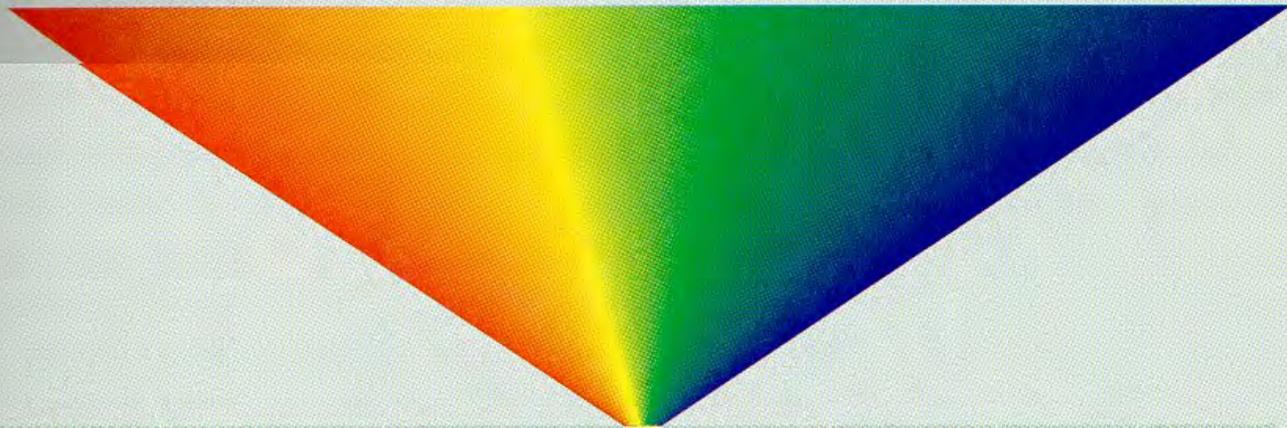


Mutação com efeito dominante negativo



Visible spectrum (wavelength)

750 nm 700 nm 650 nm 600 nm 550 nm 500 nm 450 nm 380 nm



Radio waves

Microwaves

Infrared

UV

X-rays

Gamma rays

Cosmic rays

10^3 m

10^9 nm
(1 m)

10^6 nm

10^3 nm

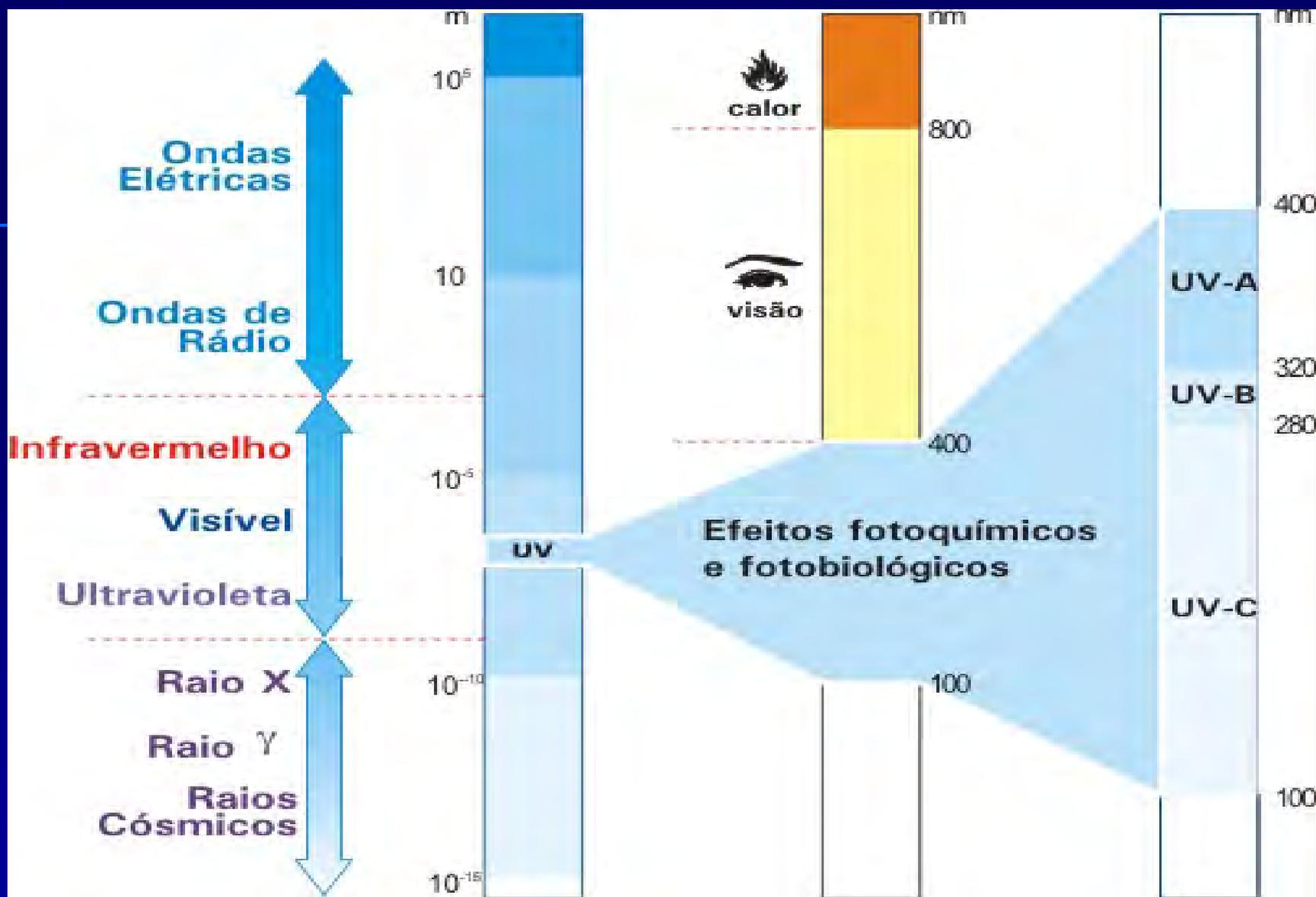
1 nm

10^{-3} nm

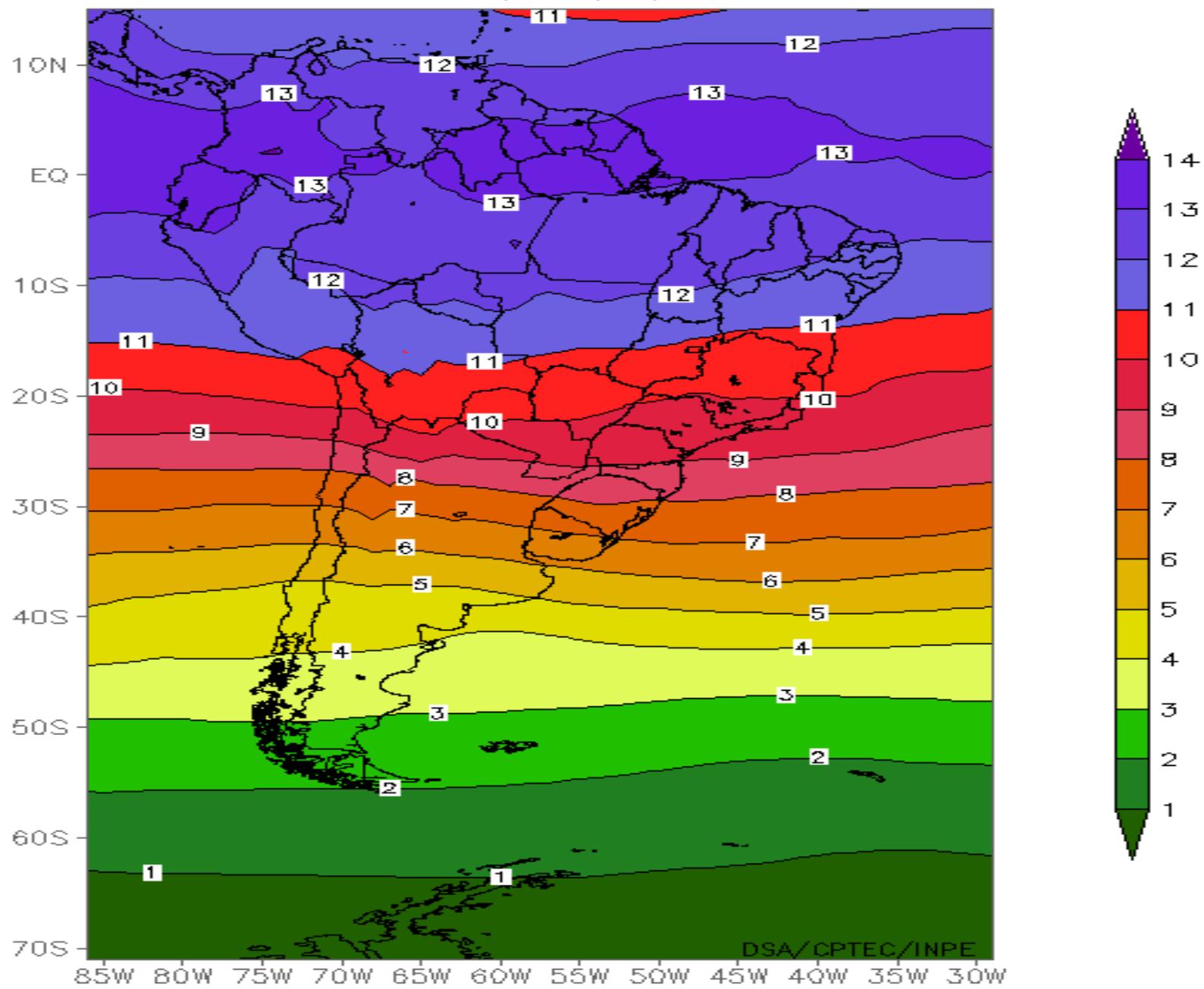
10^{-5} nm

Decreasing wavelength

Increasing energy



Indice Ultravioleta (IUUV) para 02APR2005





baixo

baixo

moderado

moderado

moderado



ALTO

ALTO



MUITO ALTO

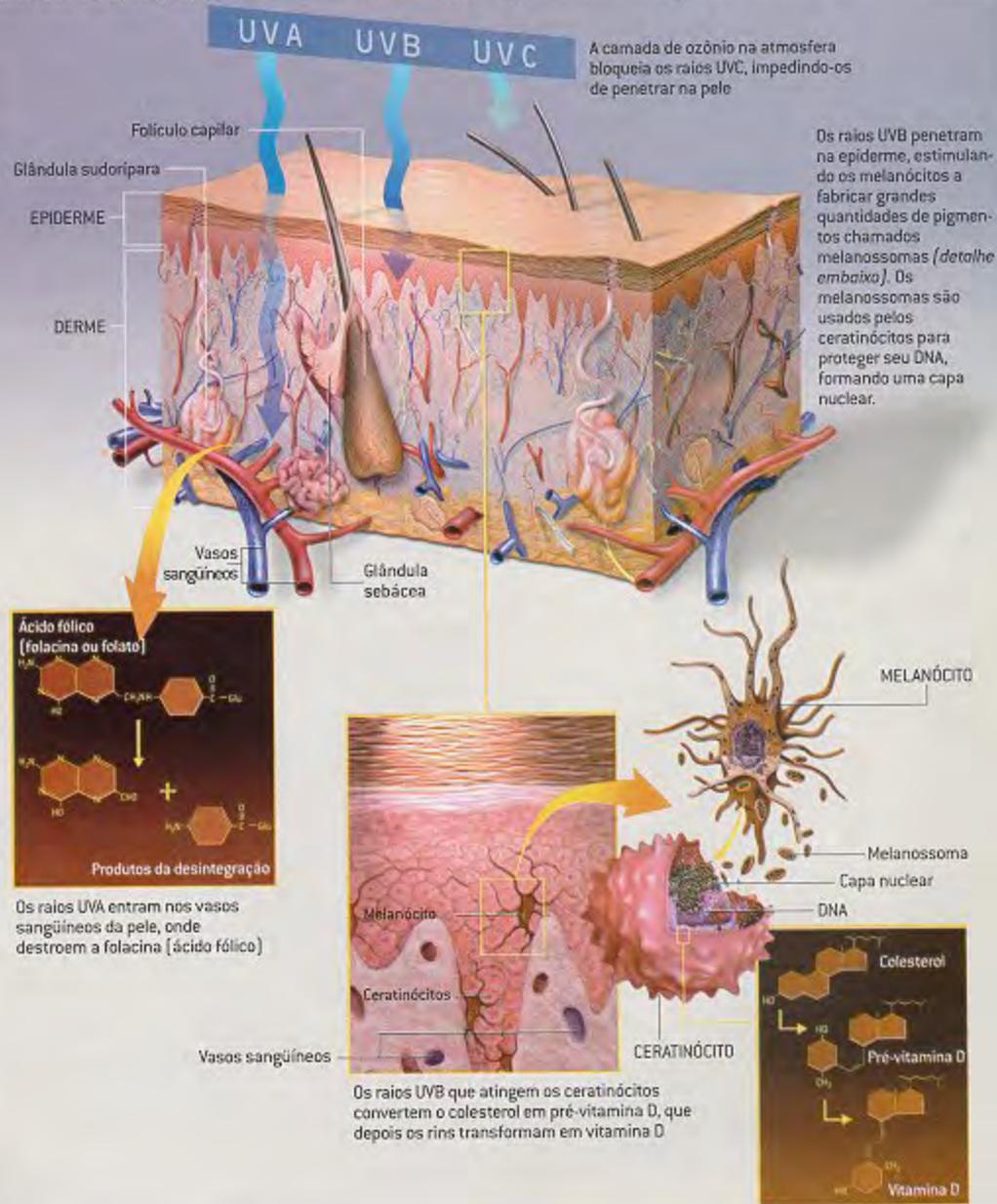


E X T R E M O

A PELE AO SOL

Os raios ultravioletas (UV) do Sol são uma mistura de bênção e maldição: estimulam a produção de vitamina D, mas destroem a folacina e podem lesar o DNA, causando câncer. Os melanócitos – células que

produzem pigmentos – protegem o organismo contra a lesão do DNA e a destruição da folacina. Mas os ceratinócitos precisam de uma boa quantidade de raios UV para fabricar a vitamina D. – N.G.J. e G.C.



VITAMINA D

- Raios UVB atingem ceratinócitos: Colesterol – pré Vitamina D
- Rins: Pré vitamina D – Vitamina D
- Relaciona-se com a absorção de Cálcio e Fosfato
- Raquitismo: Falta de Vitamina D (Ossos descalcificados)

CÁLCIO

- Necessário para a mulher:
 - Gravidez
 - Amamentação
 - Menopausa (Regulação hormonal)
- Mulheres tornam-se mais suscetíveis à Osteoporose após Menopausa

Porque as mulheres são mais claras?

- Pele escura filtra UVB e dificulta produção de Vitamina D
- Mulheres têm maior necessidade de cálcio que os homens (gravidez e amamentação)

MELANINA

- Tirosina – Dopa – Dopaquinona – Indol 5,6 quinona – Melanina
- Raios UVB estimulam melanócitos a produzir melanossomas
- Melanossomas formam capa em torno do DNA dos ceranócitos

FOLACINA – ACIDO FOLICO

- Função: Relaciona-se com a síntese de DNA
- Rápida proliferação celular durante a reprodução (gametas)
- Previne defeitos no Tubo Neural durante o desenvolvimento
- Fontes: Levedura, Fígado e Vegetais Folhosos

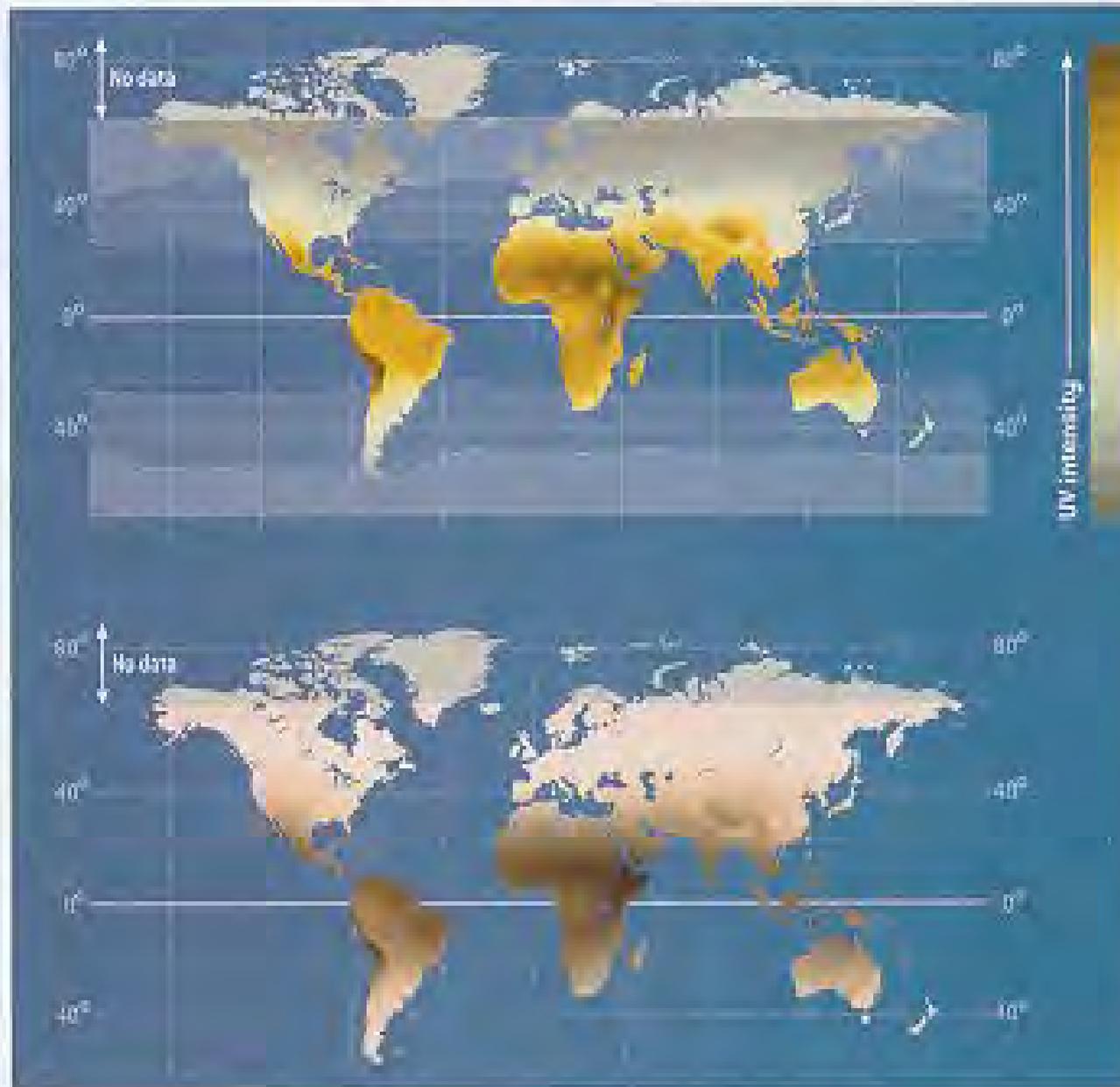
Pele e Migração

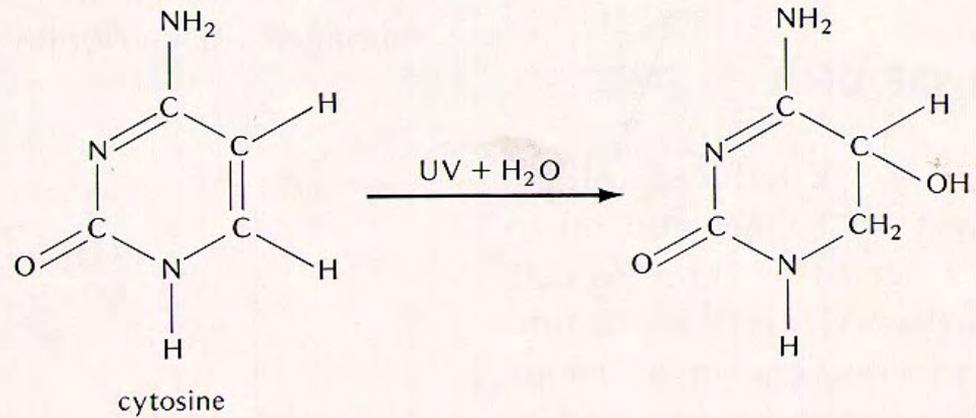
A pele de povos que habitaram certas áreas durante milênios adaptou-se para permitir a produção de vitamina D, ao mesmo tempo em que protege as reservas de folacina. Os tons de pele de imigrantes mais recentes vão levar milhares de anos para se adaptar, deixando indivíduos de pele branca vulneráveis ao câncer de pele e as pessoas de pele escura com perigo de sofrer de deficiência de vitamina D.



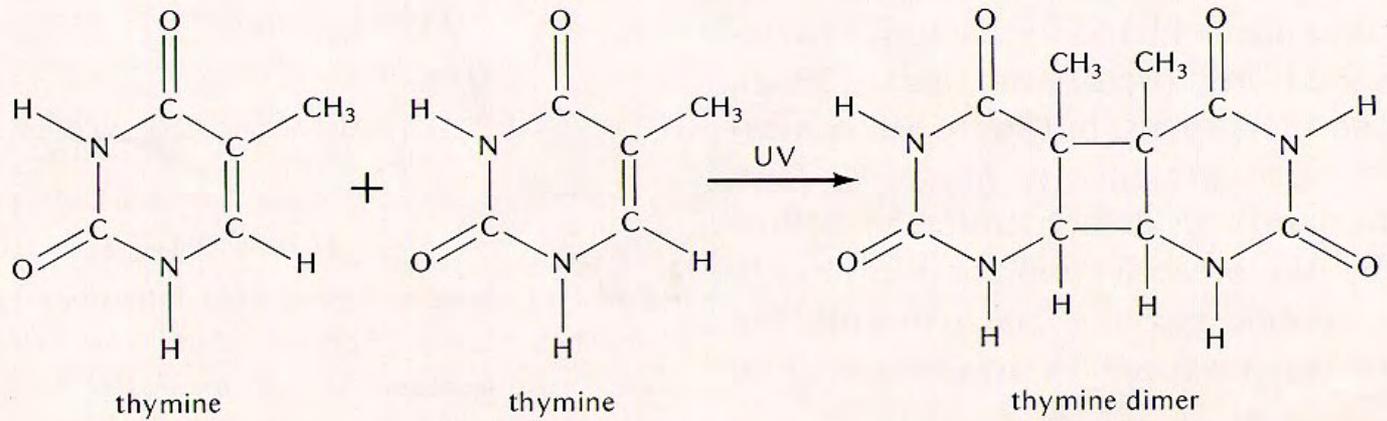
QUEM PRODUZ QUANTIDADES SUFICIENTES DE VITAMINA D?

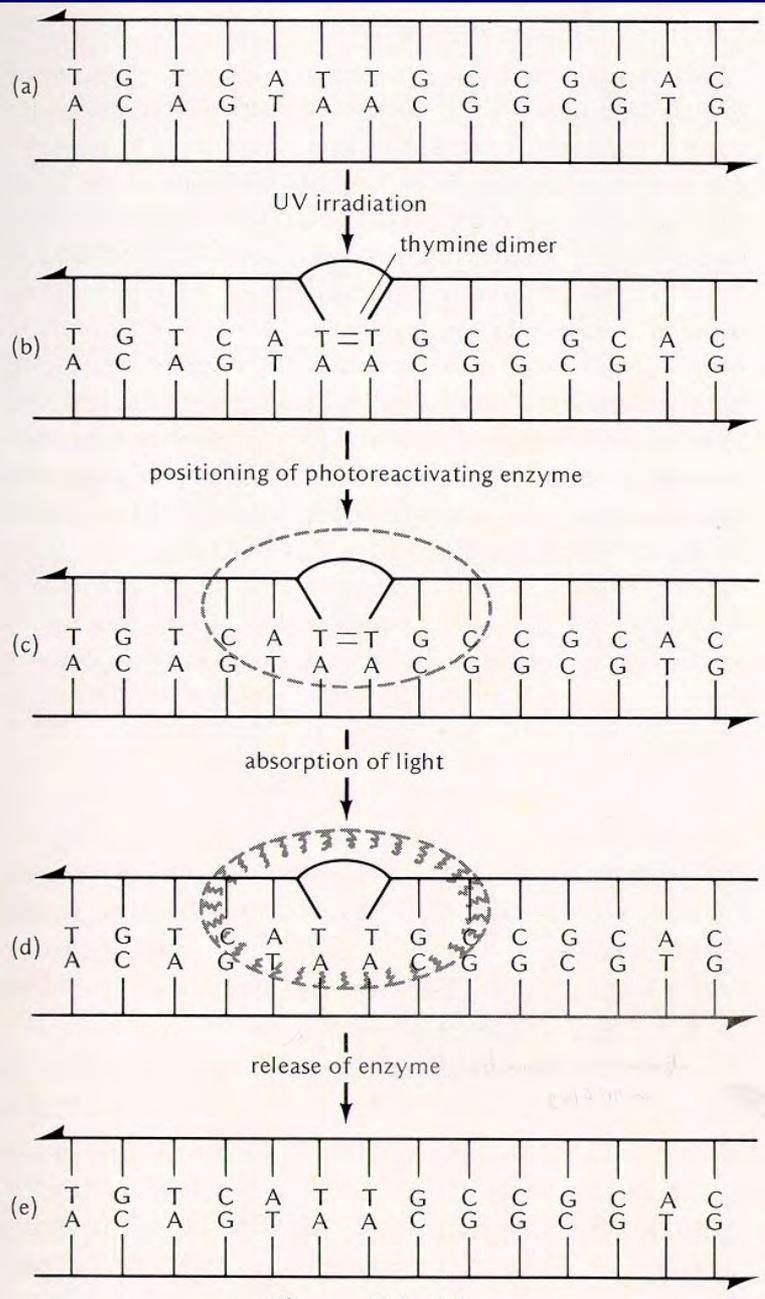
AS POPULAÇÕES QUE VIVEM nos trópicos recebem luz ultravioleta (UV) suficiente (parte superior do mapa, em laranja e vermelho) para sintetizar a vitamina D o ano todo. Mas aquelas que vivem em latitudes setentrionais ou meridionais não recebem as quantidades necessárias de radiação UV. Nas zonas temperadas (faixa clara), as pessoas não dispõem de luz UV suficiente para fabricar vitamina D durante um mês por ano; aquelas que vivem mais perto dos pólos (faixa escura) não obtêm luz UV suficiente para sintetizar a vitamina D durante a maior parte do ano. O mapa de baixo mostra a previsão das cores de pele dos seres humanos com base nas quantidades de luz UV que atingem a Terra. No Velho Mundo, a cor da pele das populações nativas em geral confirma as previsões. Mas, no Novo Mundo, a cor da pele de residentes antigos em geral é mais clara que o esperado – provavelmente por causa de sua migração recente e de fatores como a alimentação. — N.G.J. e G.C.

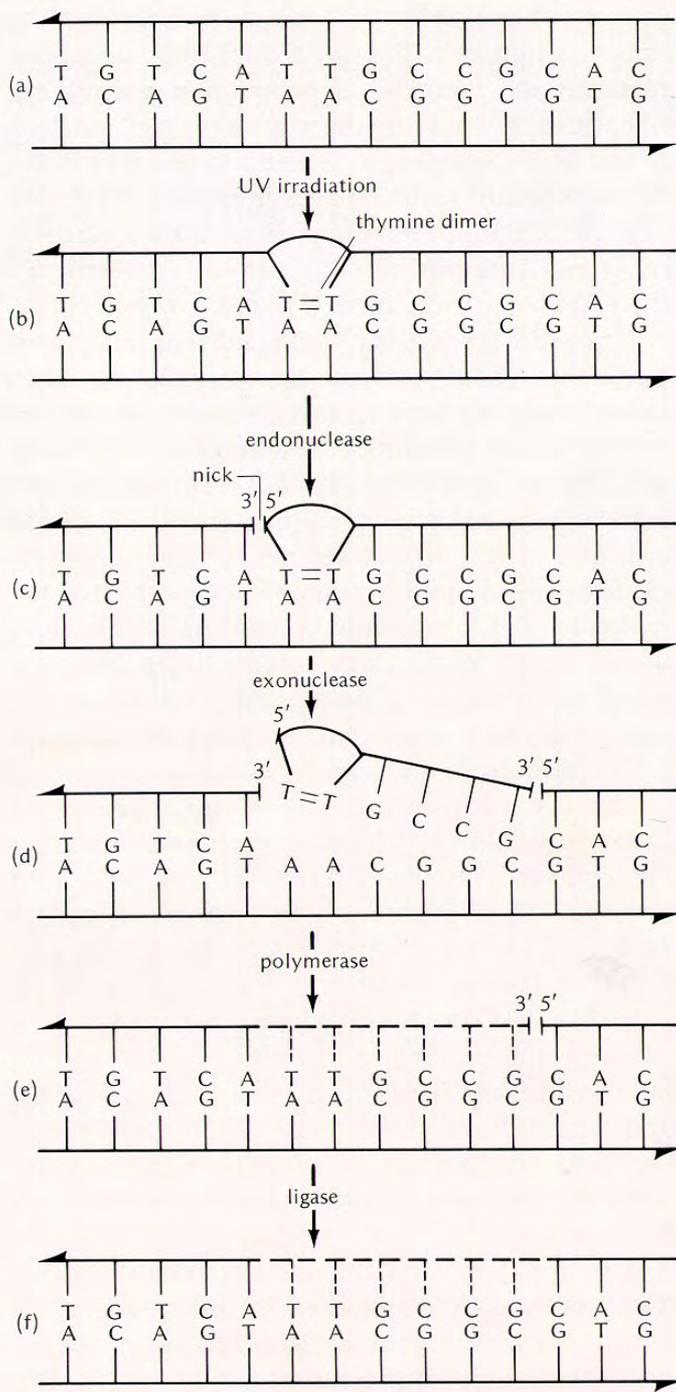




(a) Hydrolysis of cytosine









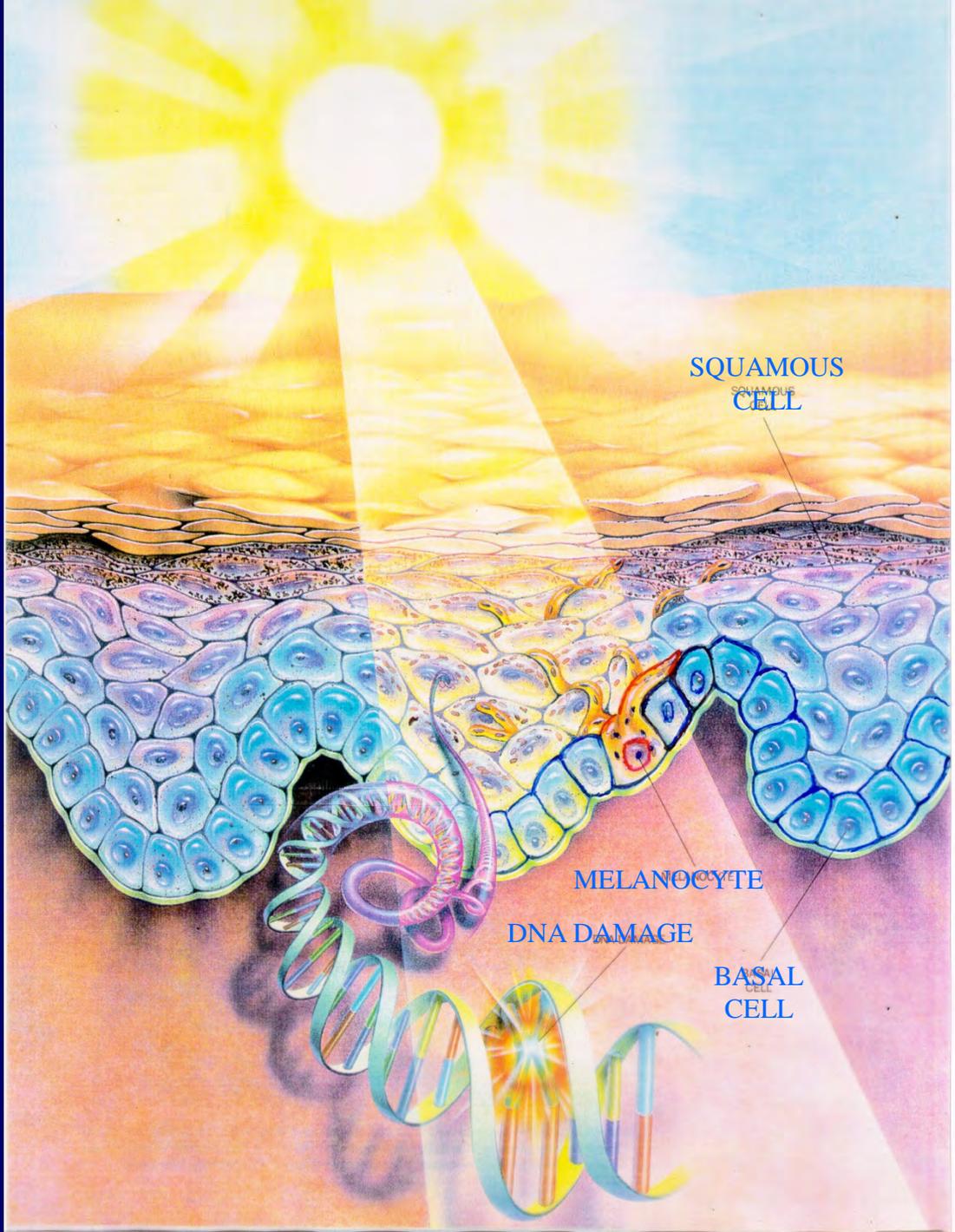
XERODERMA PIGMENTOSUM

- Autossômico recessiva
- Radiação solar danifica o material genético
- Mecanismos de reparo defeituosos
- Radicais livres não neutralizados pela Melanina
- Relaciona-se com o aumento da ocorrência de Câncer de Pele



Deficiência no mecanismo de reparo:

- Síndrome de Bloom
- Ataxia telangeitásia
- Anemia Fanconi
- Síndrome de Werner



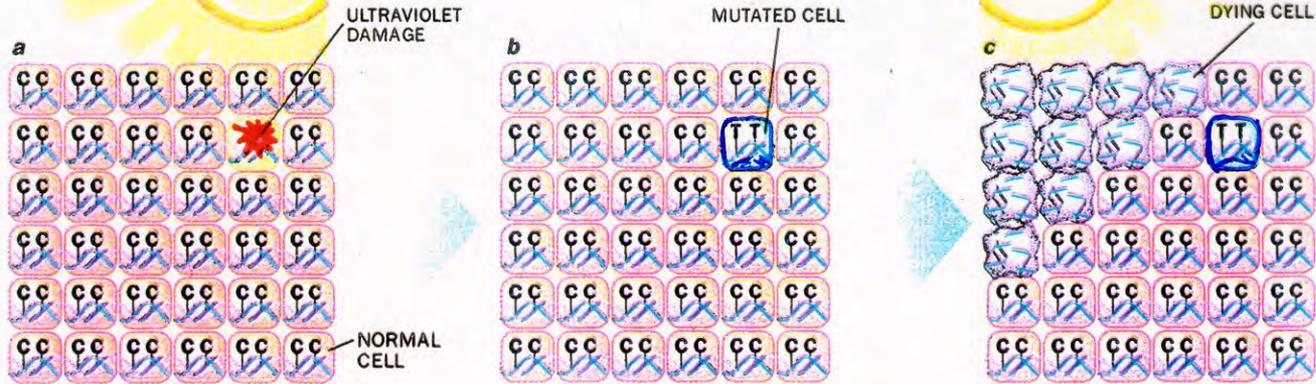
SQUAMOUS
CELL

MELANOCYTE

DNA DAMAGE

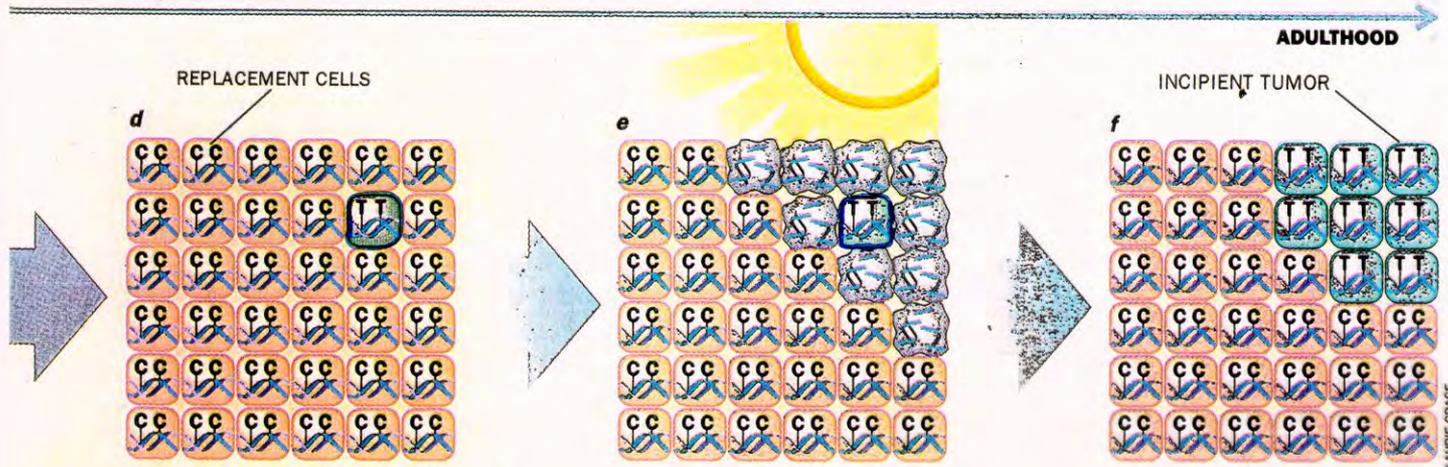
BASAL
CELL

YOUTH



GROWTH OF A NONMELANOMA SKIN TUMOR is thought to involve sunlight altering the *p53* gene in a squamous or basal cell of the skin (a). The mutation that results (b) de-

stroys the ability of genetically injured cells to delay replication until they have repaired their DNA. The *p53* mutation also prevents such cells from killing themselves when damaged beyond



repair. If sunlight later burns unaltered cells (c), massively damaged cells will commit "cellular suicide" and be replaced by cells derived from healthy skin nearby (d). But if sunlight burns tis-

sue near a *p53*-mutated cell that cannot self-destruct (e), the mutated cell may replace the dying, sunburned cells with its own progeny (f), thereby promoting growth of a tumor.

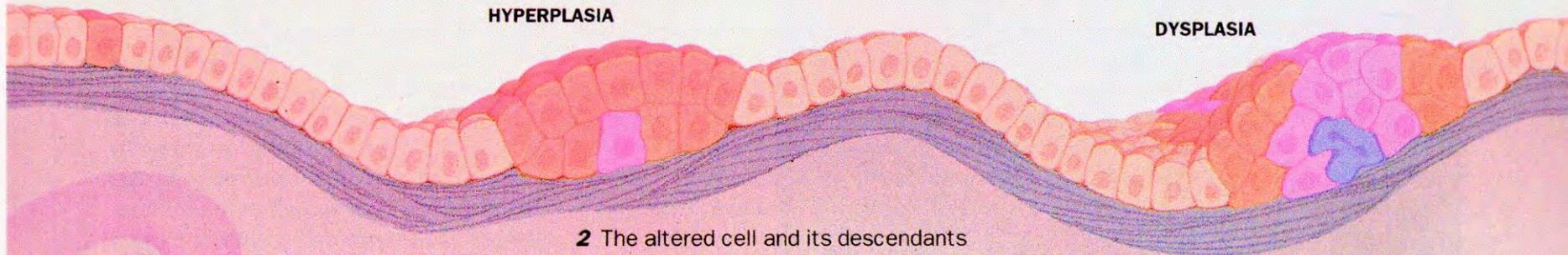
Tumor Development Occurs in Stages

The creation of a malignant tumor in epithelial tissue is depicted schematically below. Epithelial cancers are the most common malignancies and are called carcinomas. The mass seen here emerges as a result of mutations in four genes, but the number of genes involved in real tumors can vary.

GENETICALLY ALTERED CELL

HYPERPLASIA

DYSPLASIA

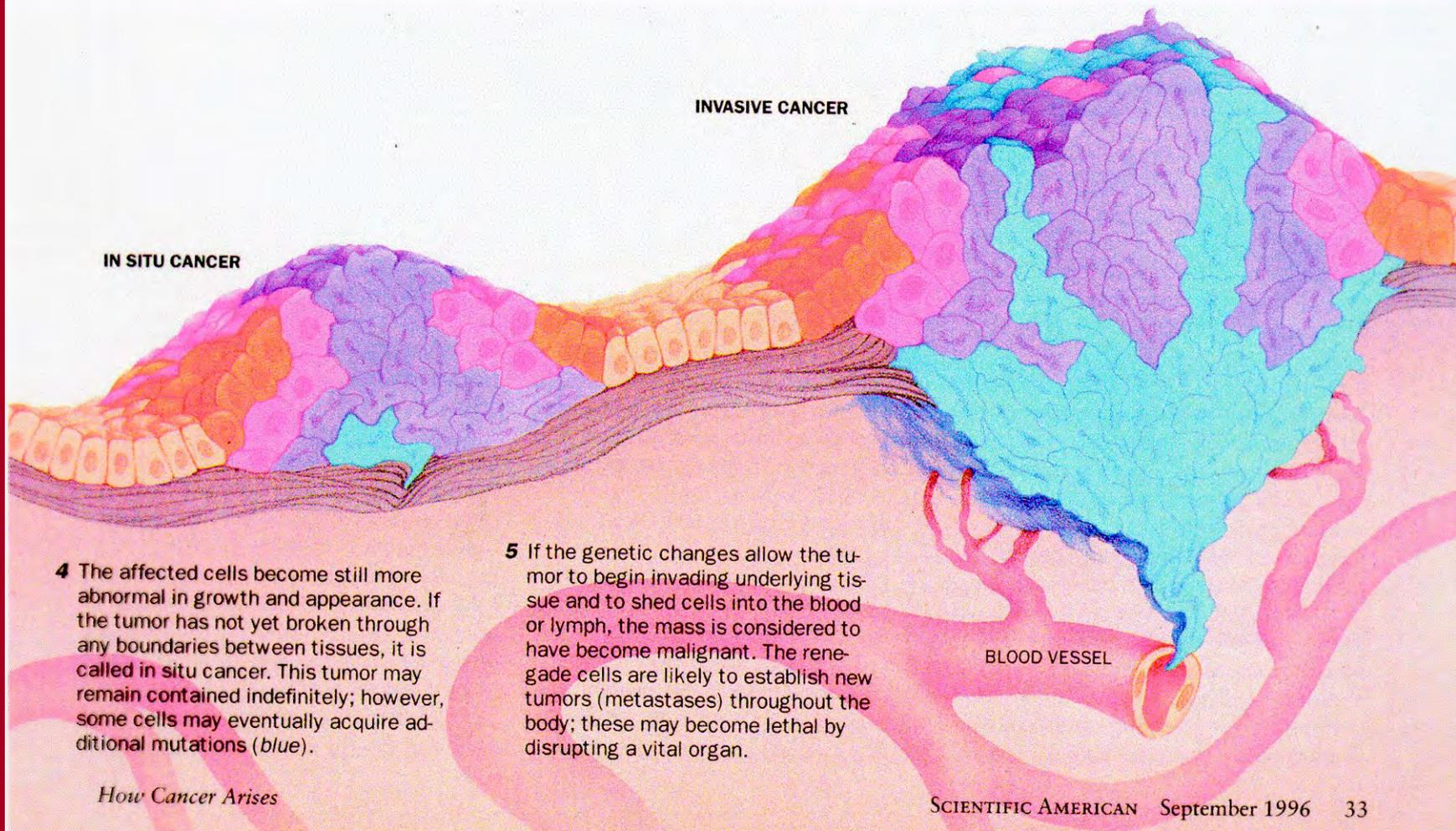


1 Tumor development begins when some cell (*orange*) within a normal population (*beige*) sustains a genetic mutation that increases its propensity to proliferate when it would normally rest.

2 The altered cell and its descendants continue to look normal, but they reproduce too much—a condition termed hyperplasia. After years, one in a million of these cells (*pink*) suffers another mutation that further loosens controls on cell growth.

3 In addition to proliferating excessively, the offspring of this cell appear abnormal in shape and in orientation; the tissue is now said to exhibit dysplasia. Once again, after a time, a rare mutation that alters cell behavior occurs (*purple*).

DANA BURNS-PIZER



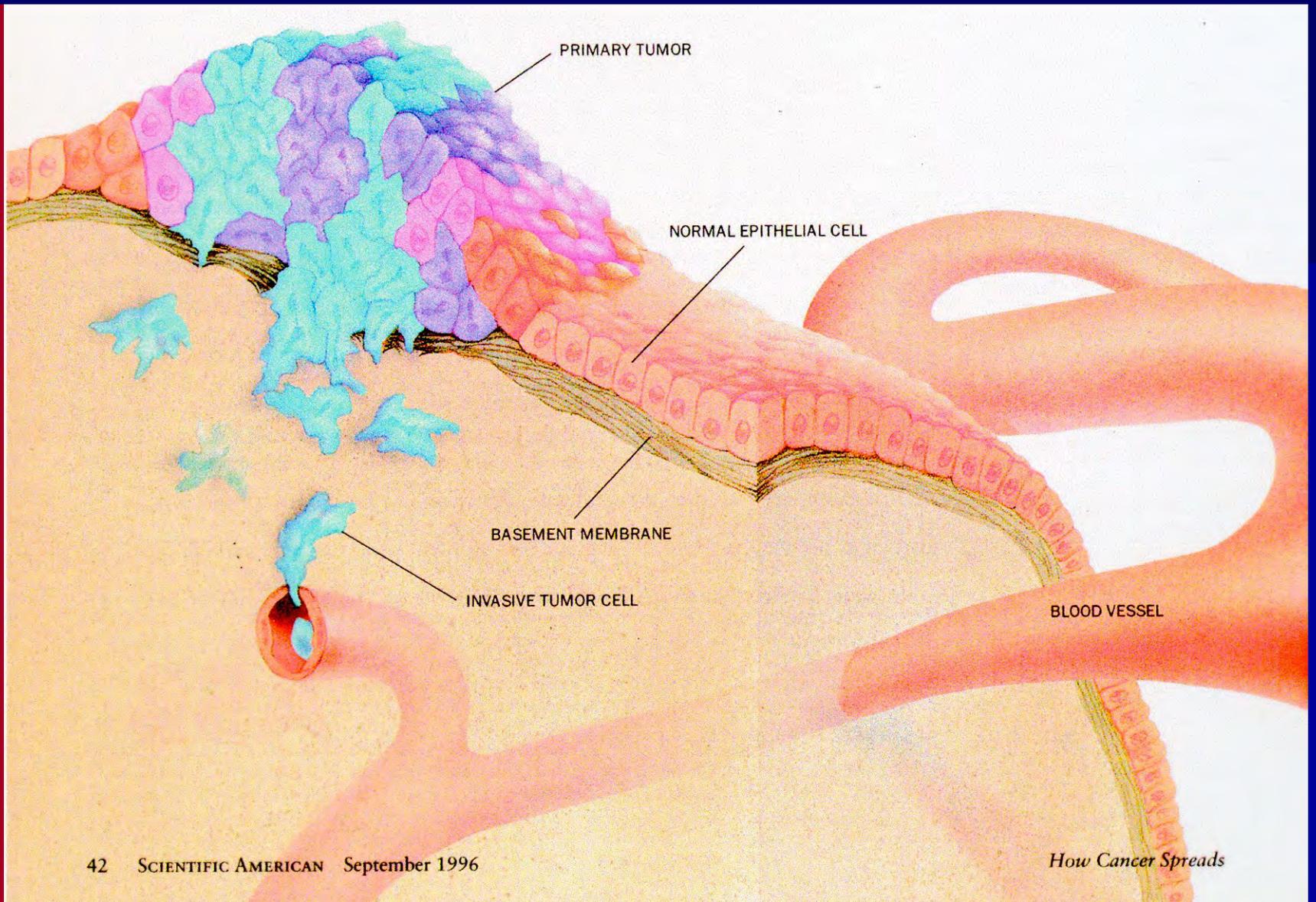
IN SITU CANCER

INVASIVE CANCER

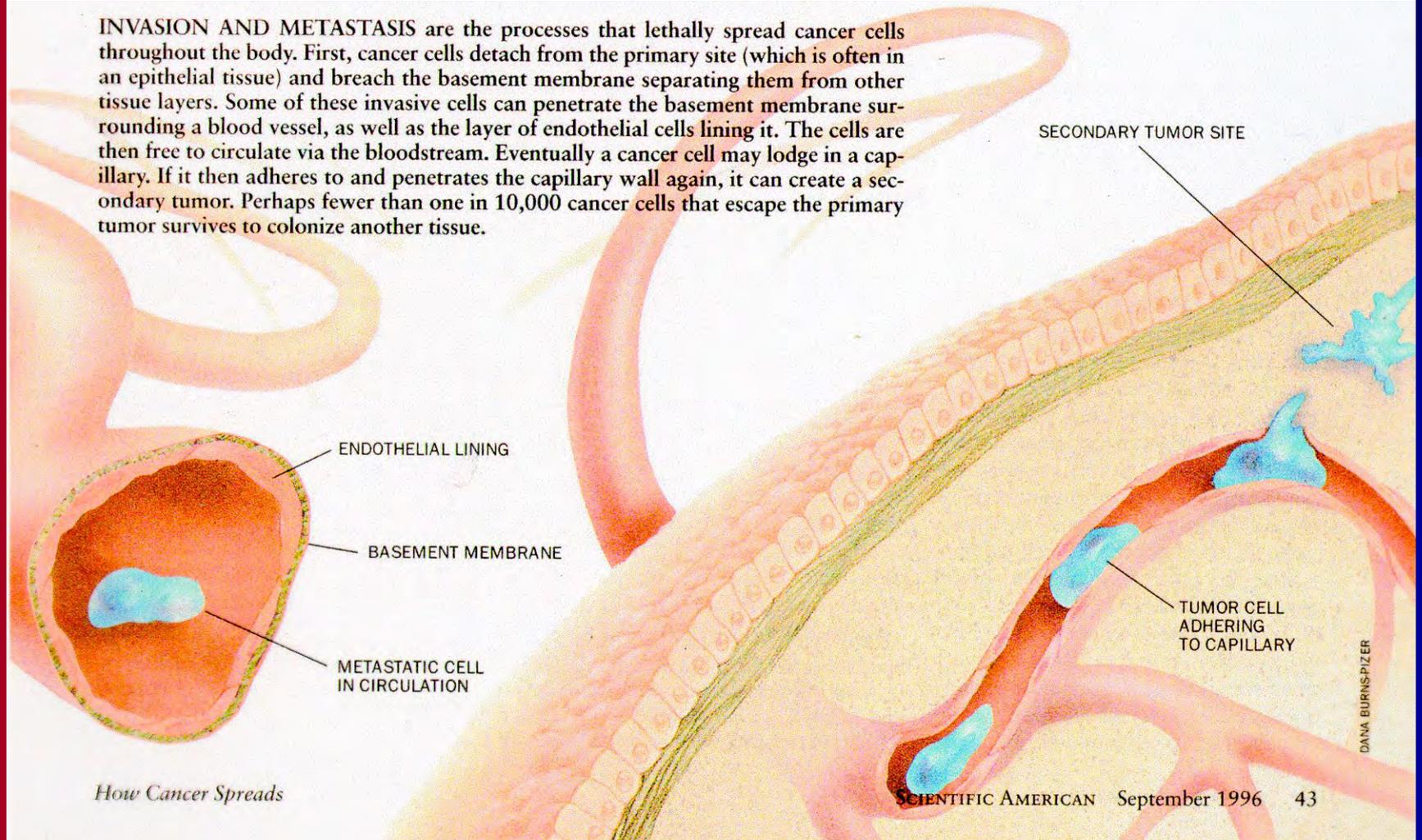
BLOOD VESSEL

4 The affected cells become still more abnormal in growth and appearance. If the tumor has not yet broken through any boundaries between tissues, it is called in situ cancer. This tumor may remain contained indefinitely; however, some cells may eventually acquire additional mutations (*blue*).

5 If the genetic changes allow the tumor to begin invading underlying tissue and to shed cells into the blood or lymph, the mass is considered to have become malignant. The renegade cells are likely to establish new tumors (metastases) throughout the body; these may become lethal by disrupting a vital organ.



INVASION AND METASTASIS are the processes that lethally spread cancer cells throughout the body. First, cancer cells detach from the primary site (which is often in an epithelial tissue) and breach the basement membrane separating them from other tissue layers. Some of these invasive cells can penetrate the basement membrane surrounding a blood vessel, as well as the layer of endothelial cells lining it. The cells are then free to circulate via the bloodstream. Eventually a cancer cell may lodge in a capillary. If it then adheres to and penetrates the capillary wall again, it can create a secondary tumor. Perhaps fewer than one in 10,000 cancer cells that escape the primary tumor survives to colonize another tissue.



Célula tumoral
com p53 normal

Célula tumoral
com p53 mutado

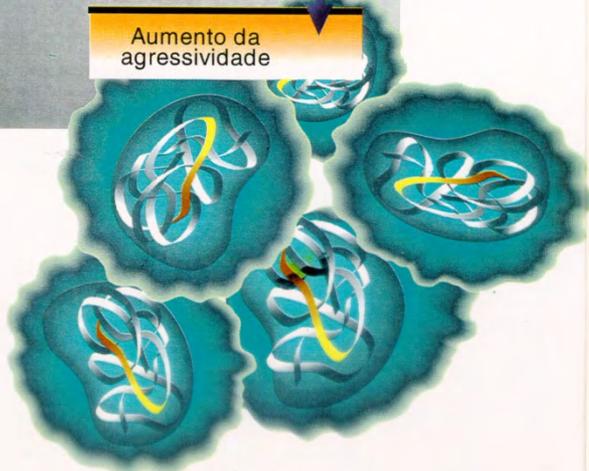


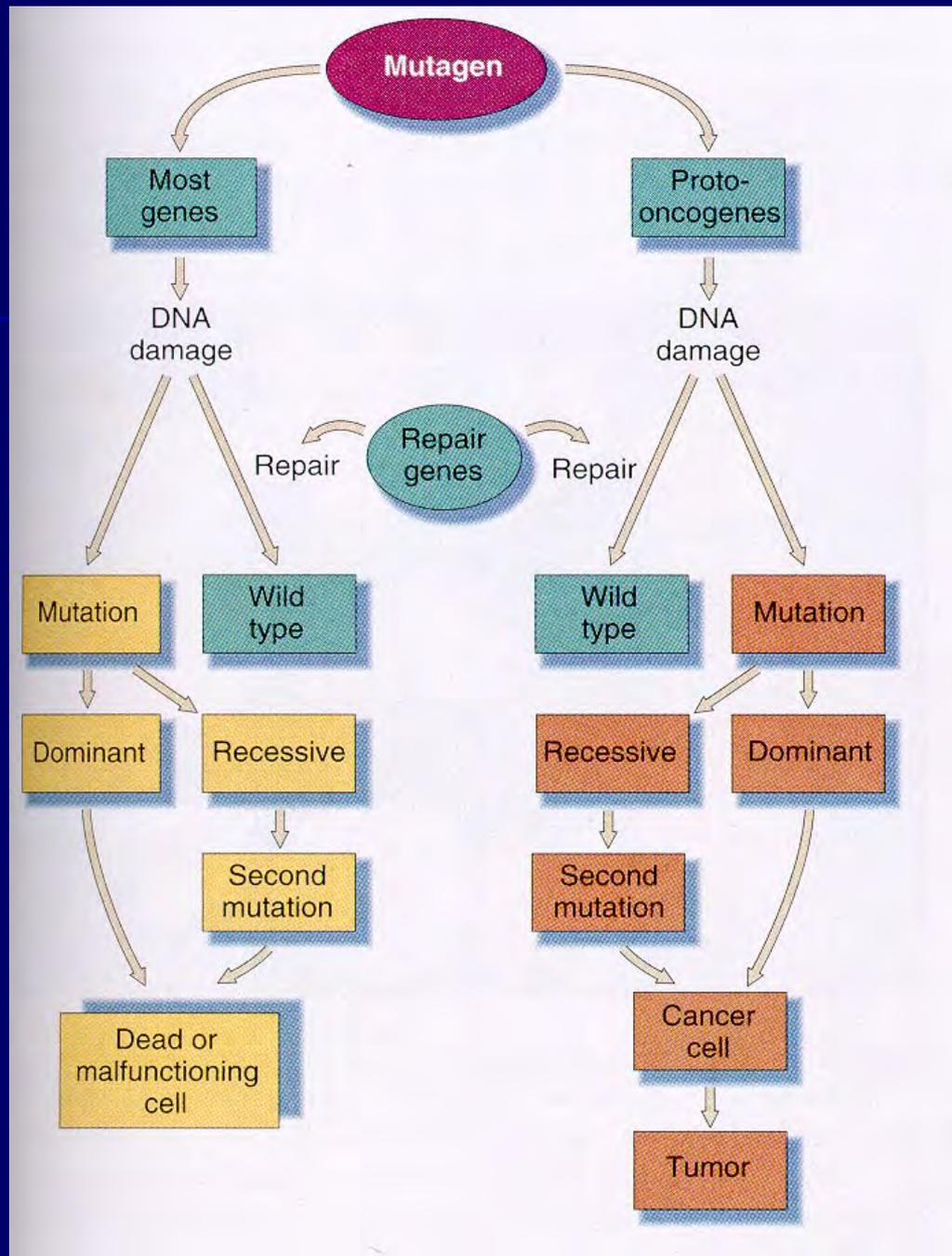
Radiações ionizantes

Alterações no DNA

Apoptose

Aumento da
agressividade





Carcinoma basocelular (CÉLULAS BASAIS)

Tumor maligno da pele

Mais freqüente – 80% casos

Não dá metástases

Pode ser invasivo – nariz, olhos

Tratamento cirúrgico

Criocirurgia – nitrogênio líquido

CARCINOMA ESPINOCELULAR (células escamosas)

- Caroço de crescimento progressivo rápido – infiltrando em tecidos adjacentes e para cima (couve-flor)
- Ferida na superfície – pode ocorrer sangramento
- Mancha de crescimento progressivo
- Pode se disseminar através de gânglios
- Pode formar metástase



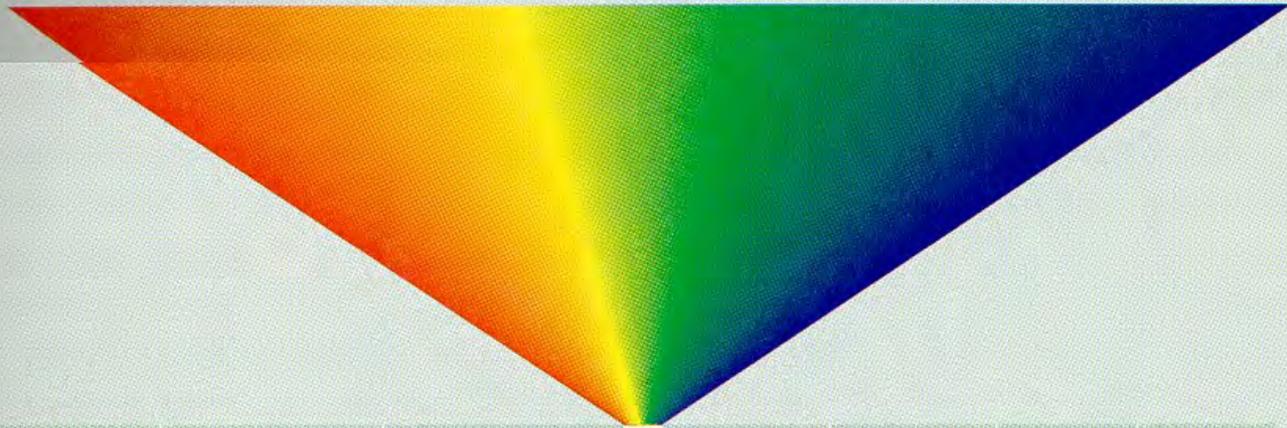
MELANOMA CUTÂNEO – MALIGNO – (MELANÓCITOS)

- Menos freqüente – é o mais perigoso
- Pinta (nevus) crescimento progressivo – com alterações **A B C D**
- Assimetria: formato irregular
- Bordas irregulares: limites externos irregulares
- Coloração variada
- Diâmetro: maior que 6 mm (lápis)

- METÁSTASE – EVOLUÇÃO RÁPIDA

Visible spectrum (wavelength)

750 nm 700 nm 650 nm 600 nm 550 nm 500 nm 450 nm 380 nm



Radio waves

Microwaves

Infrared

UV

X-rays

Gamma rays

Cosmic rays

10^3 m

10^9 nm
(1 m)

10^6 nm

10^3 nm

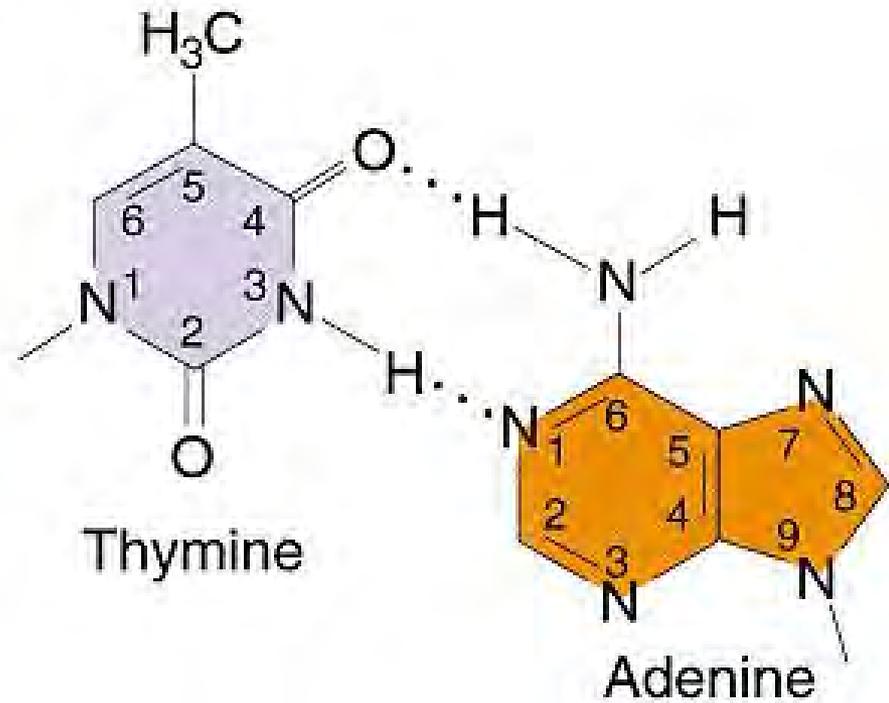
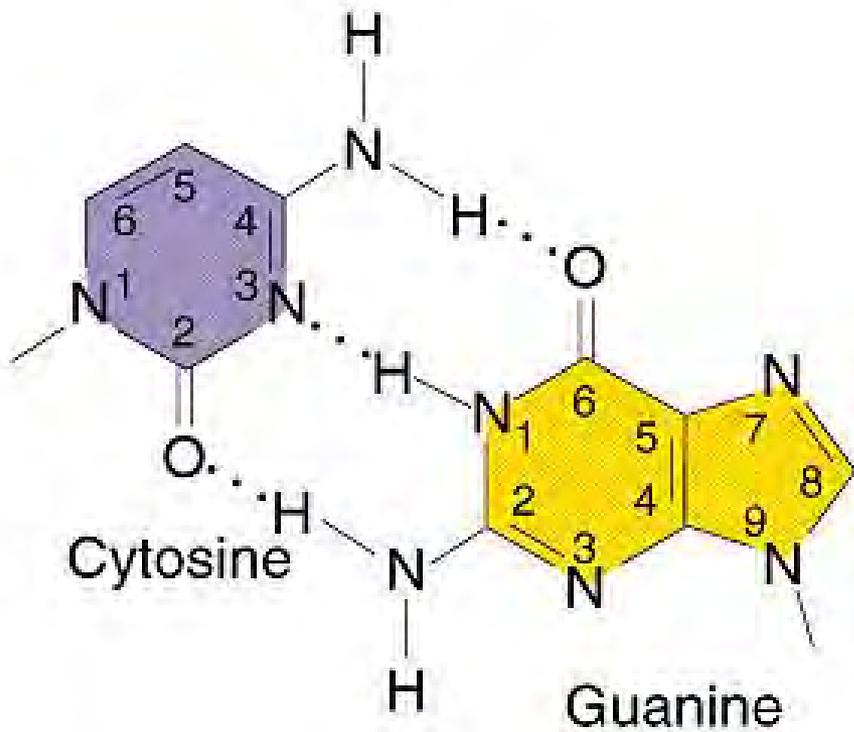
1 nm

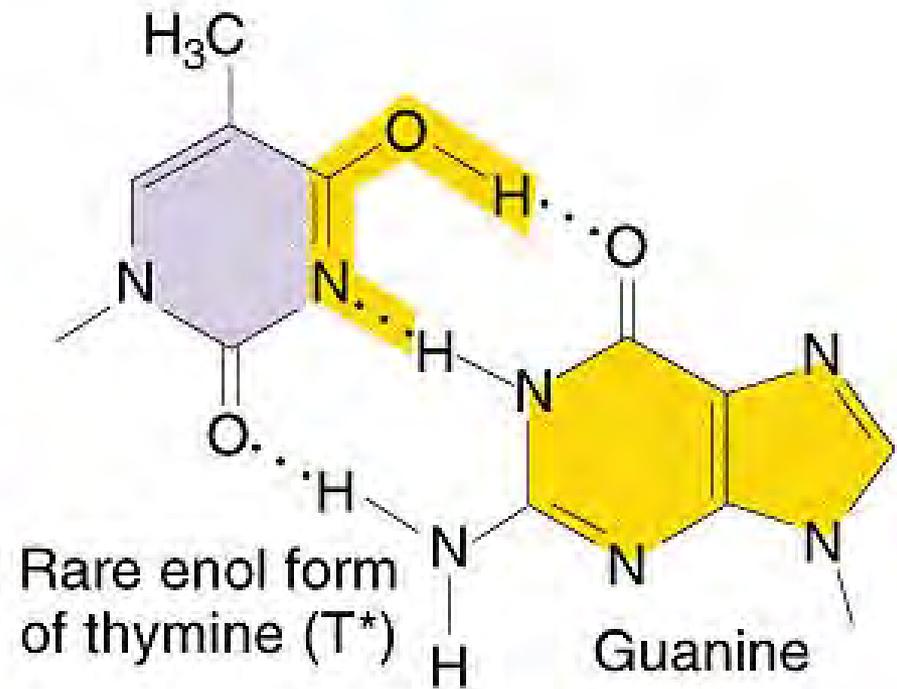
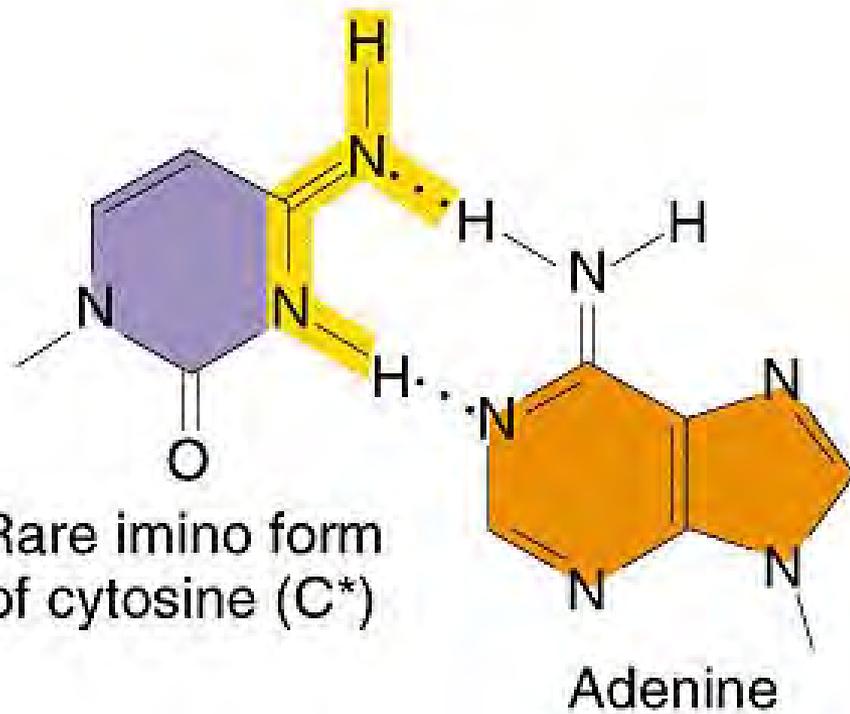
10^{-3} nm

10^{-5} nm

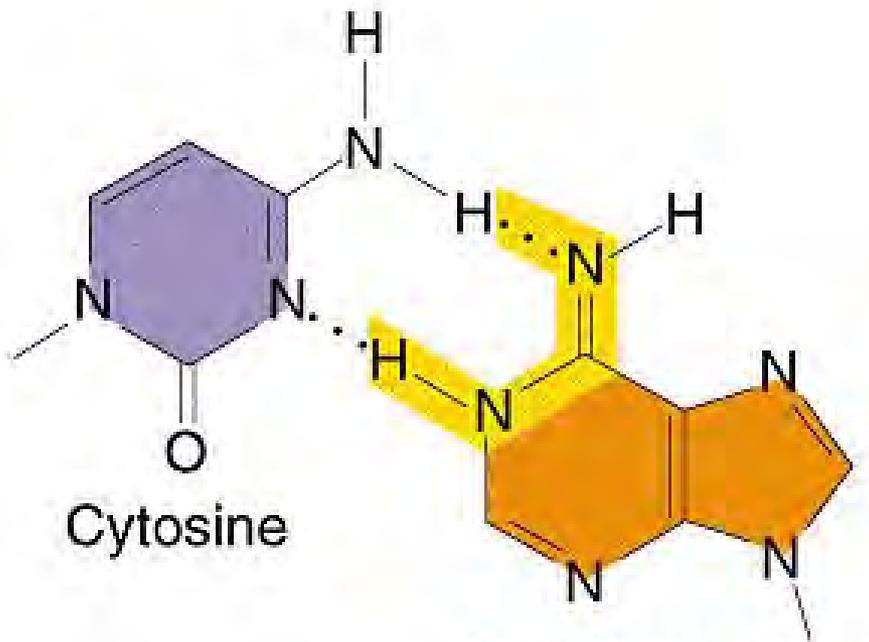
Decreasing wavelength

Increasing energy



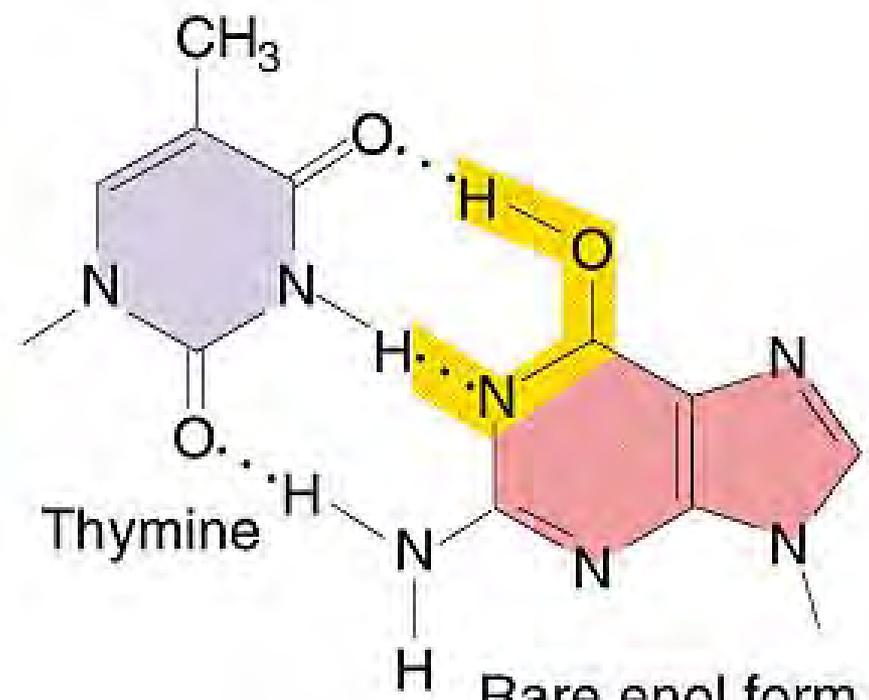


(a)



Cytosine

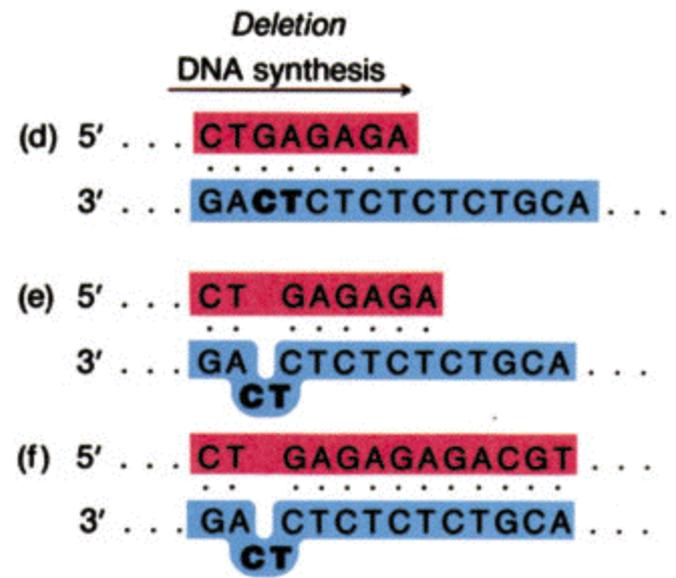
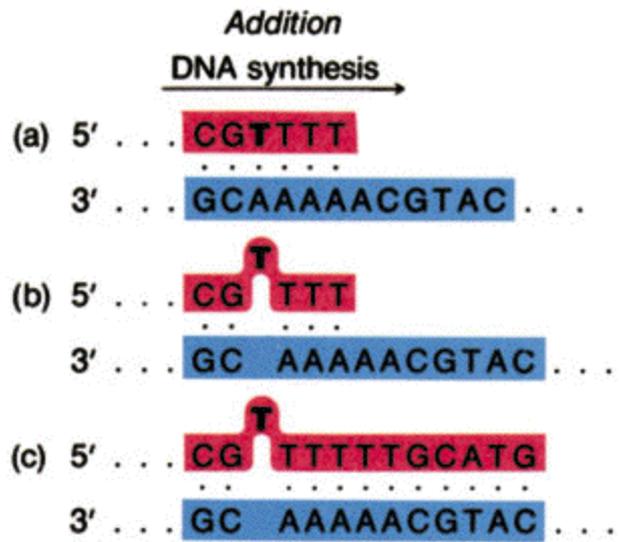
Rare imino form of adenine (A*)

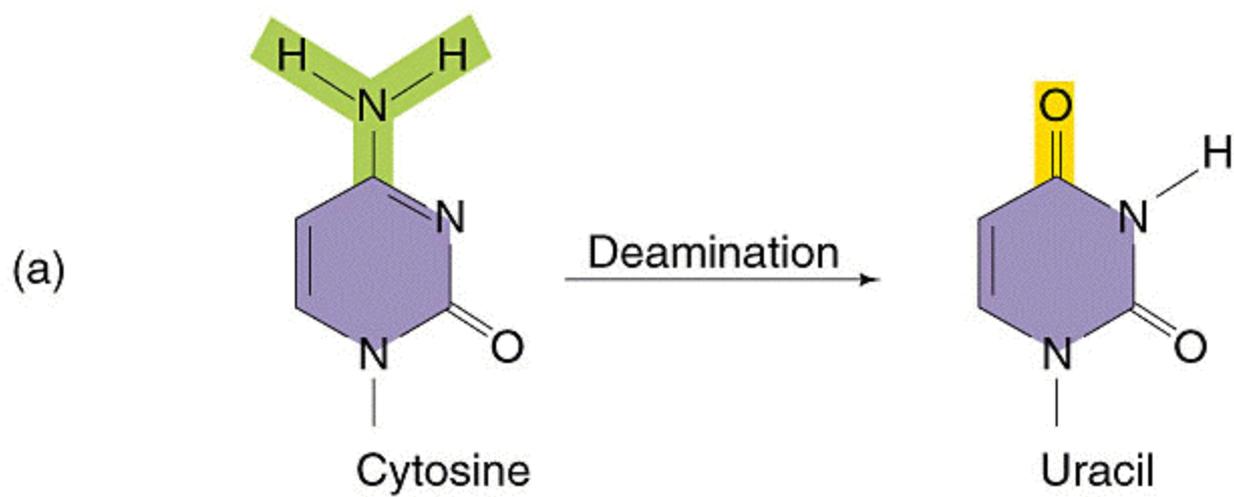


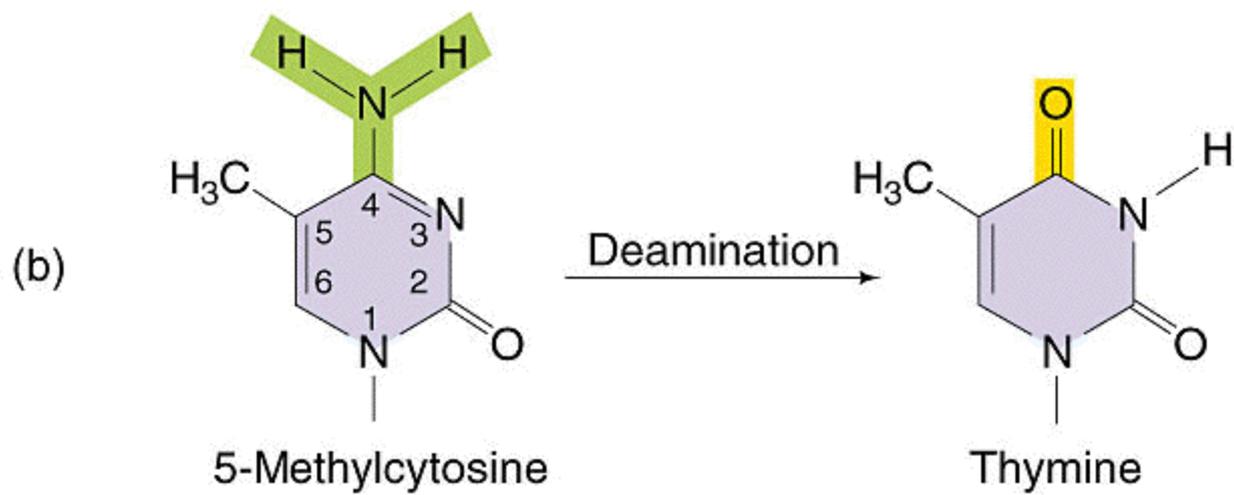
Thymine

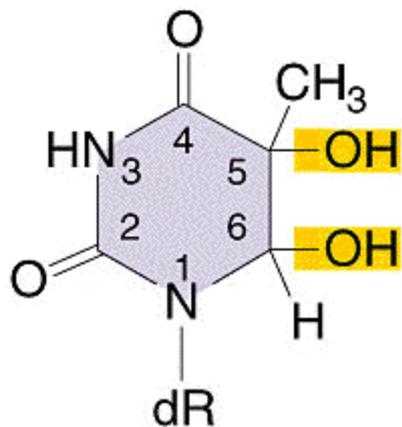
Rare enol form of guanine (G*)

(b)

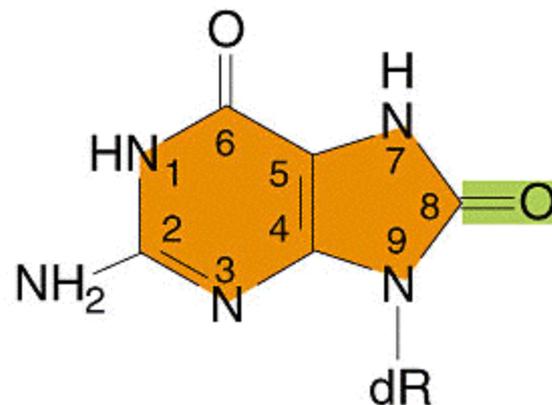






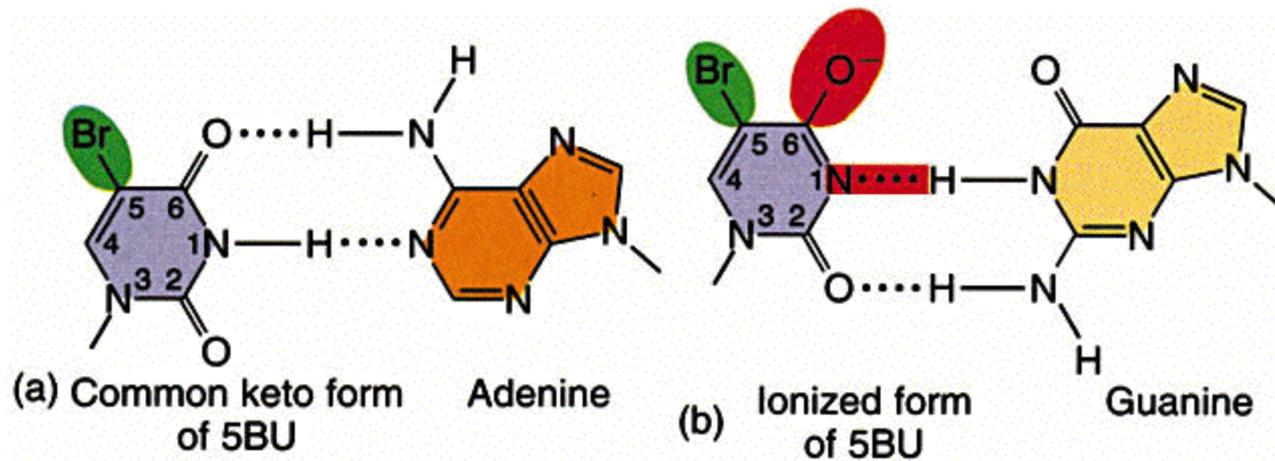


Thymidine glycol



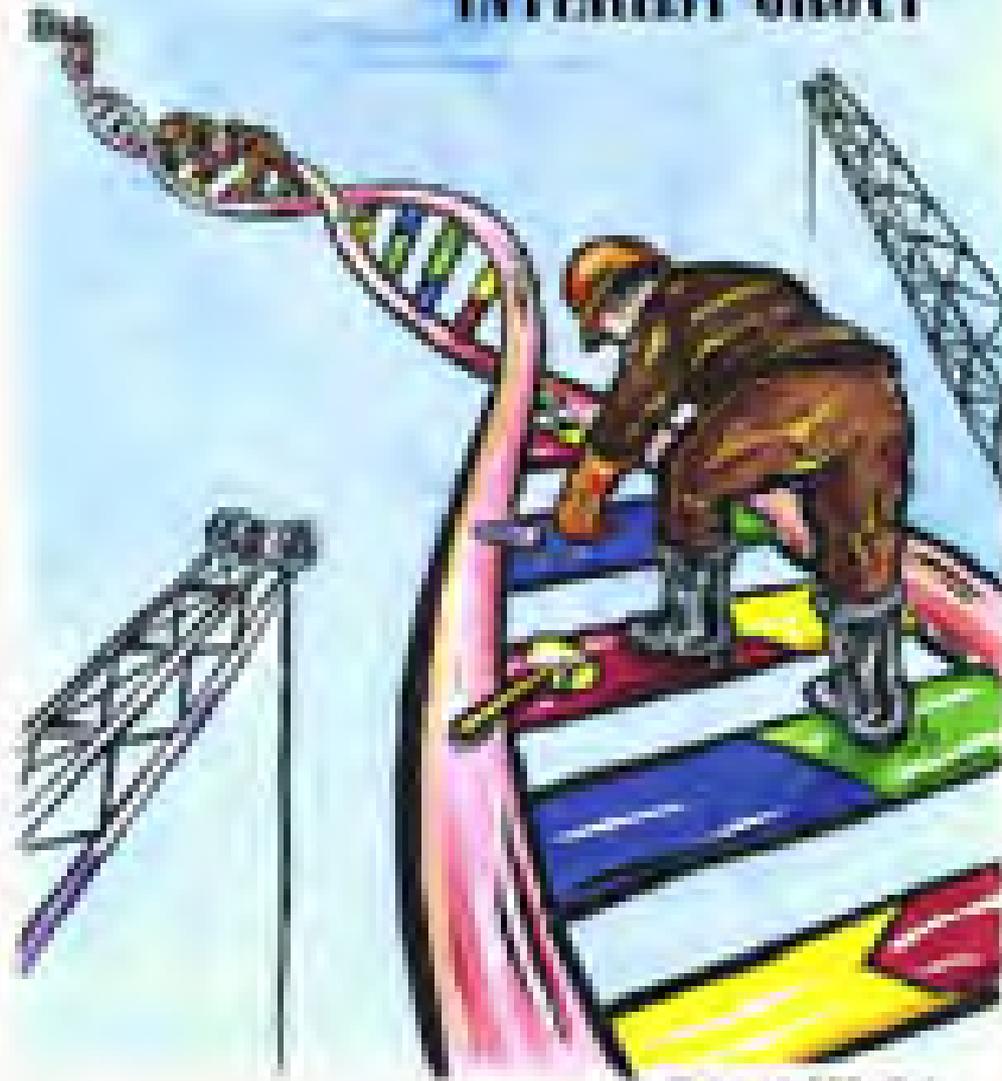
8-Oxo-7-hydrodeoxyguanosine
(8-oxodG)

Produtos de DNA danificado – radicais de oxigênio (oxygen radicals)

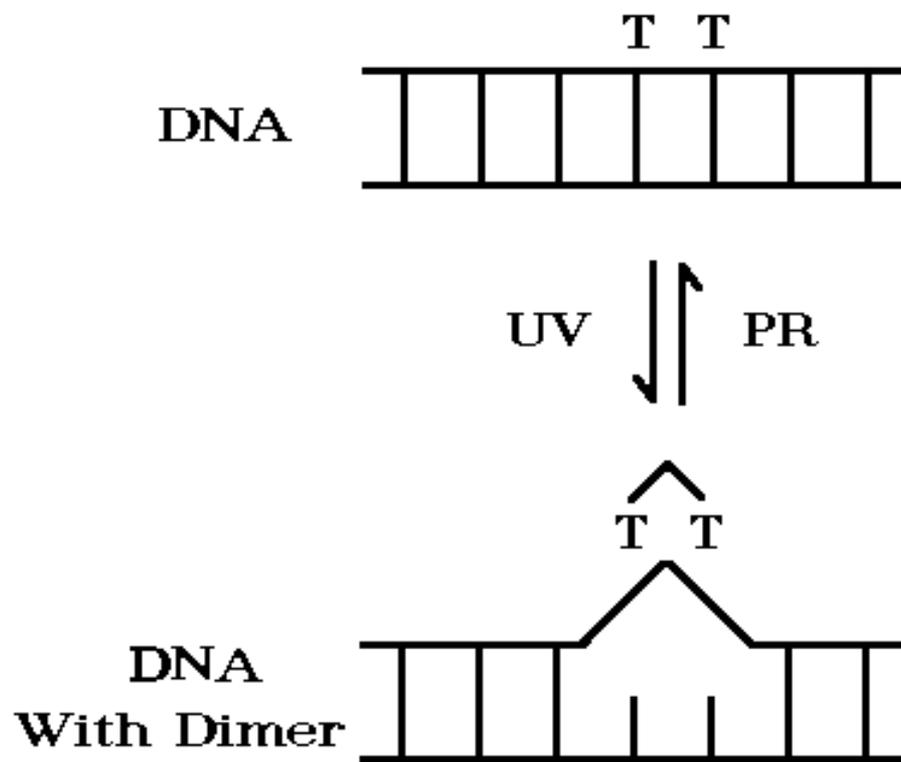


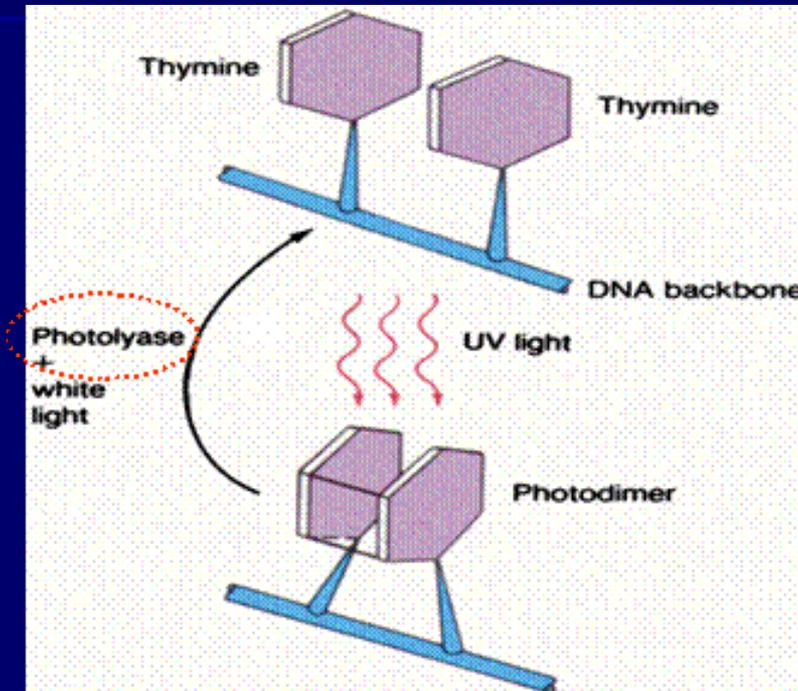
5 bromo uracil – analogo de timina

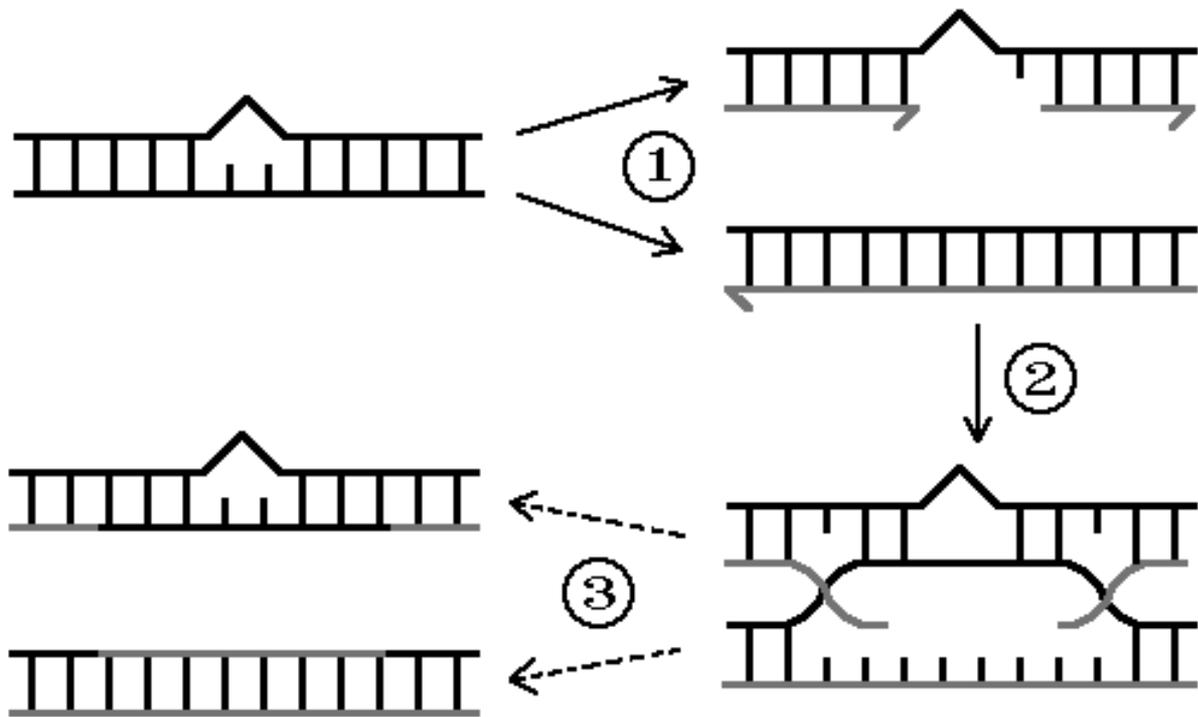
DNA REPAIR INTEREST GROUP



© 2000 by the American Society of Human Genetics







Mecanismos de Reparo

- Mutações que ocorram durante a replicação da DNA são
- concertados quando possível através de checagem pela
- DNA polimerases

- Mutações que não são concertados pela checagem são
- Concertados através de mismatched (pós replicação) reparo
- seguida pela excisão reparo

- Mutações que ocorrem espontaneamente são concertados
- através de excisão reparo (excisão de base ou de nucleotídeo)