



GENÉTICA E GENÔMICA DO CÂNCER

Profa. Dra. Vanessa S. Silveira

Departamento de Genética - FMRP-USP

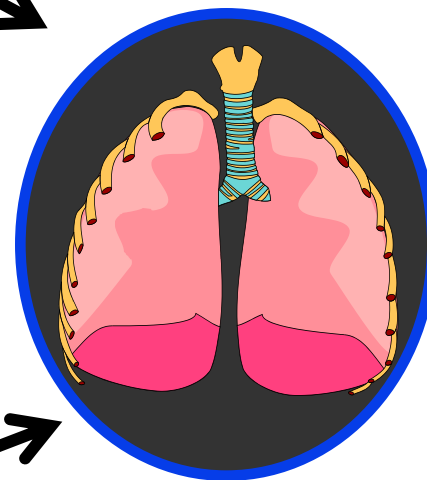
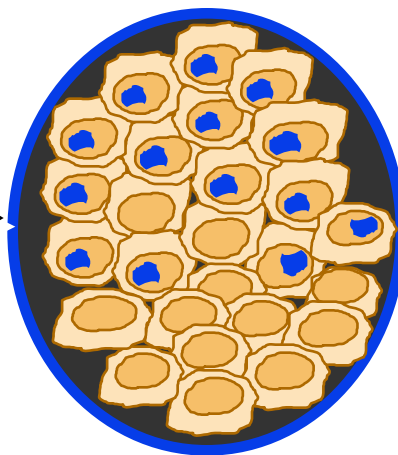
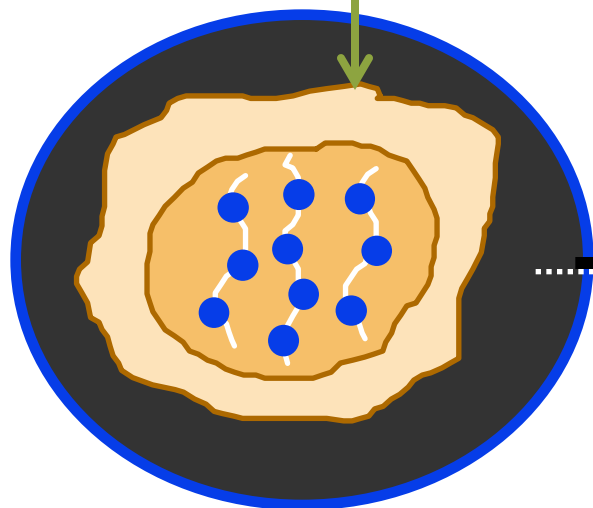
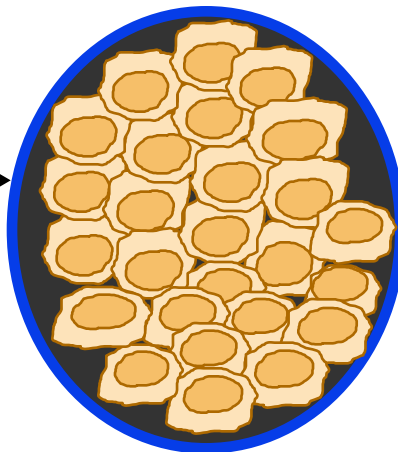
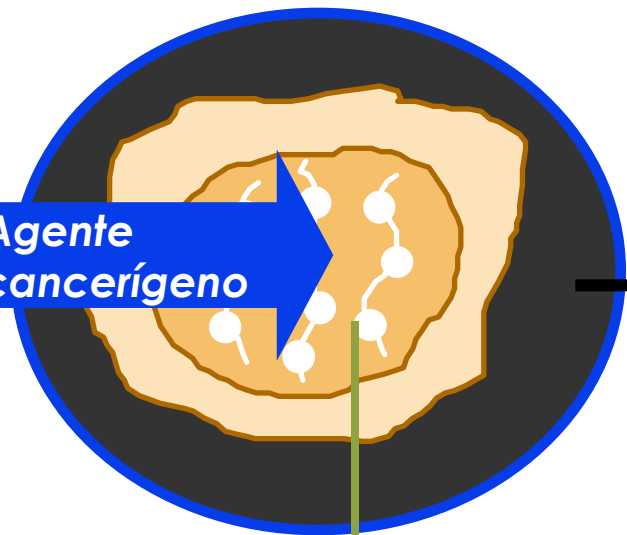


■ O que é o Câncer???

Célula

Tecido

**Agente
cancerígeno**

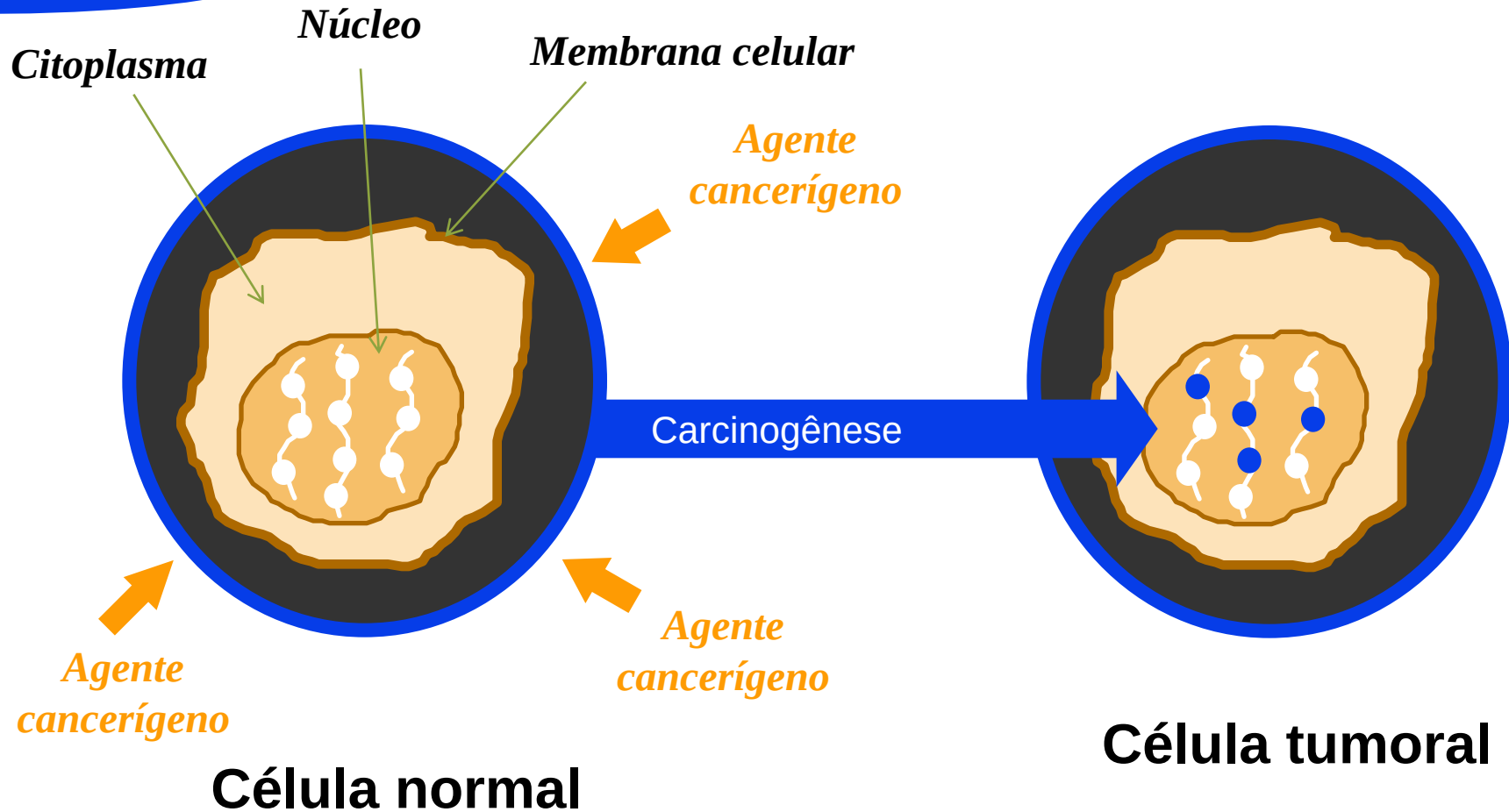


Órgão

**Célula
cancerígena**

**Tecido
infiltrado**

Como surge o câncer?



TRÊS ESTÁGIOS DE EVOLUÇÃO

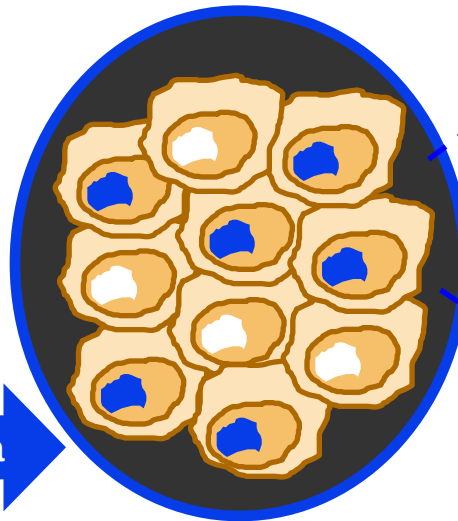
Célula tumoral



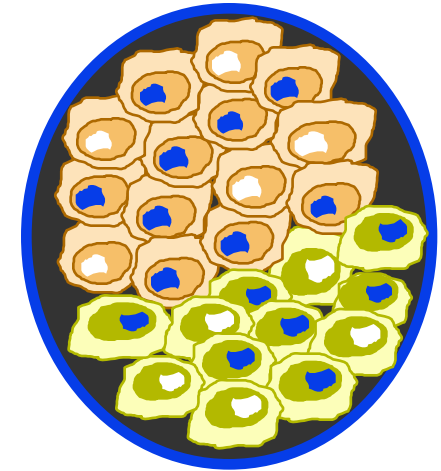
1

Multiplicação acelerada

Tecido alterado
Tumor

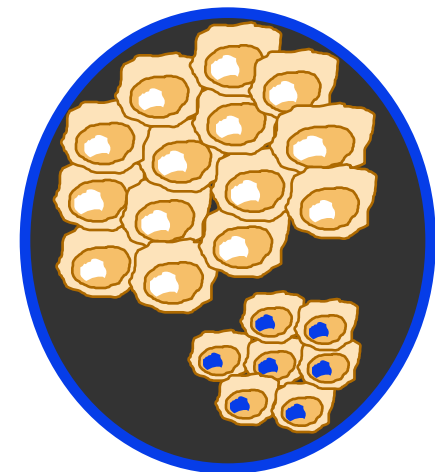


2



Desprendem-se
Metástase

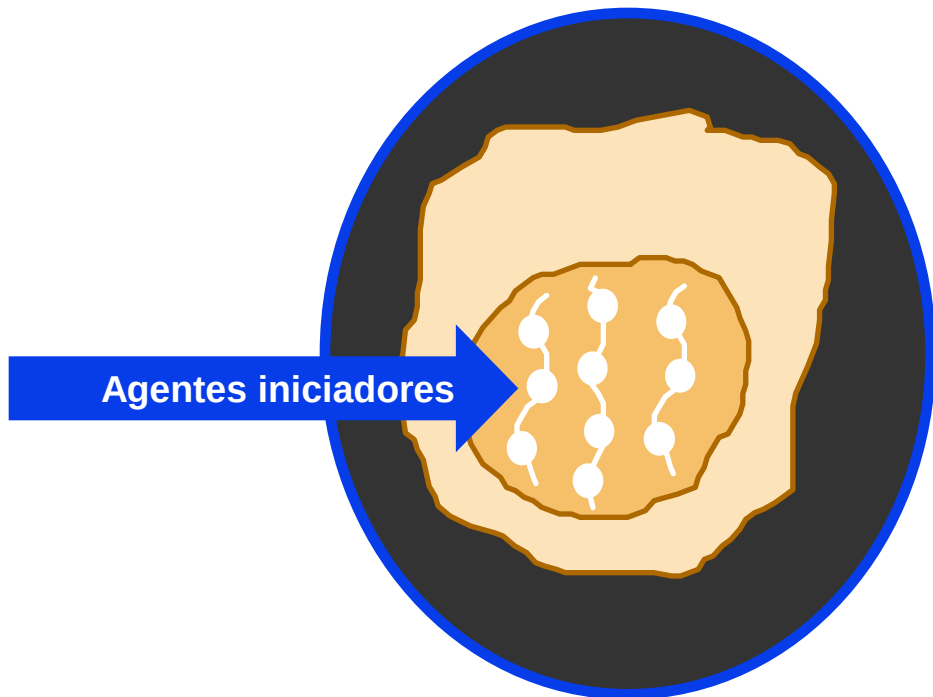
3



Estágios 1 e 2

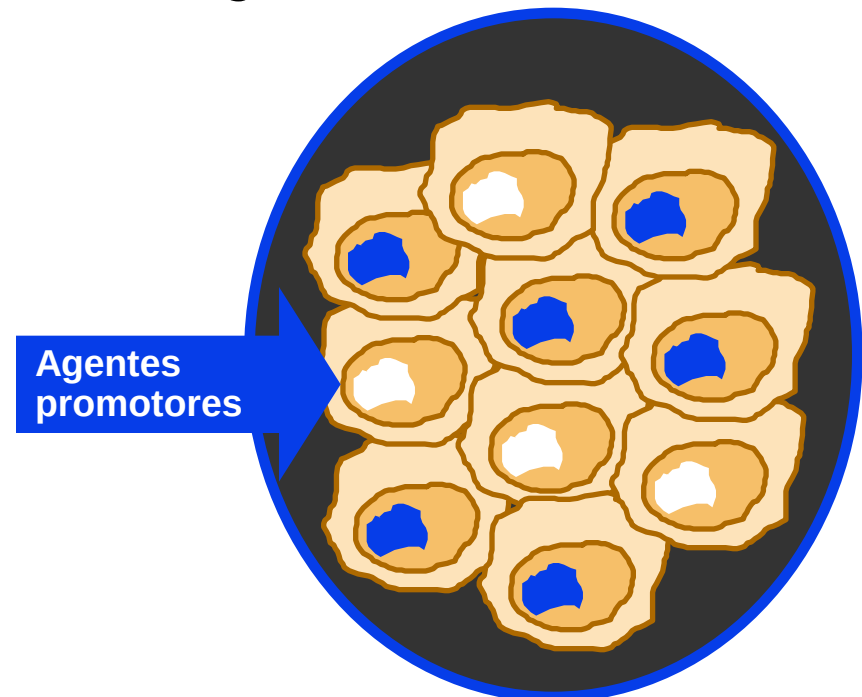
1 Iniciação

A célula sofre ação dos agentes cancerígenos iniciadores, que alteram a estrutura do DNA



2 Promoção

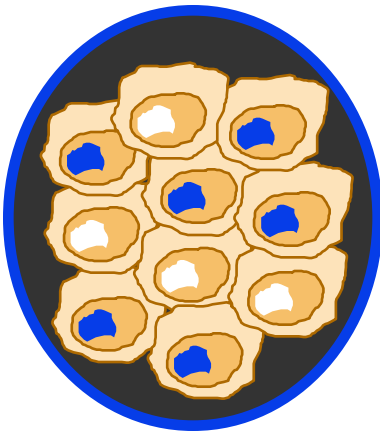
A célula alterada continua a sofrer ação de agentes que estimulam a sua multiplicação (agentes promotores) e transforma-se em células malignas ou cancerosas



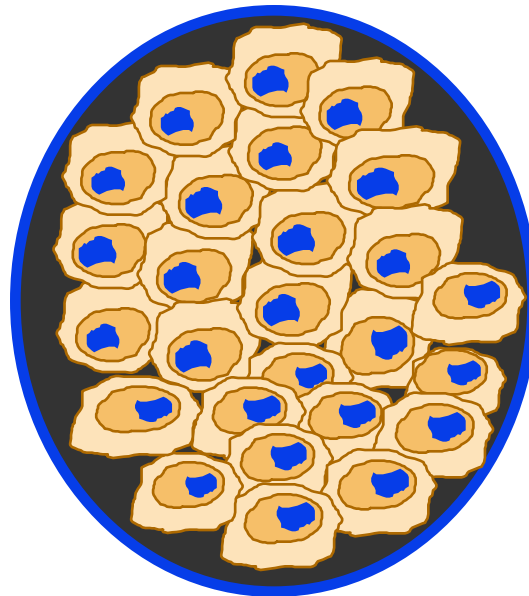
Estágio 3

3 Progressão

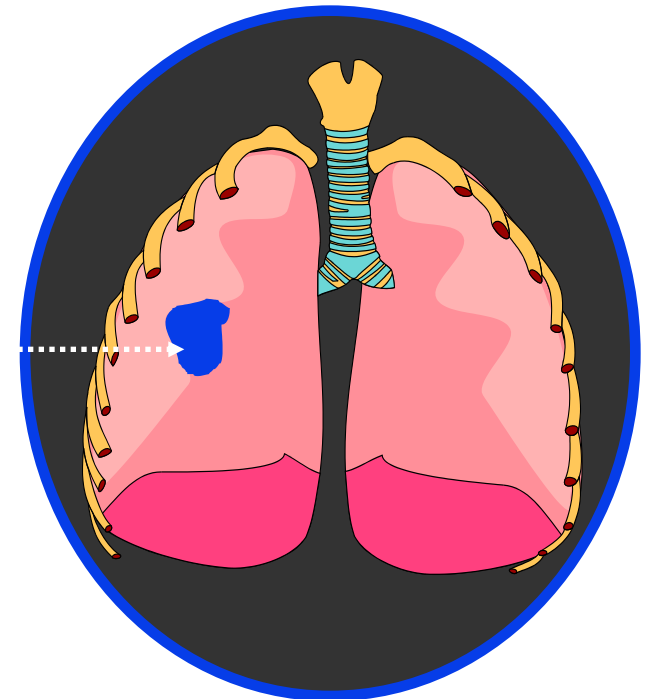
Estágio de progressão



*Multiplicação
descontrolada
das células
alteradas*



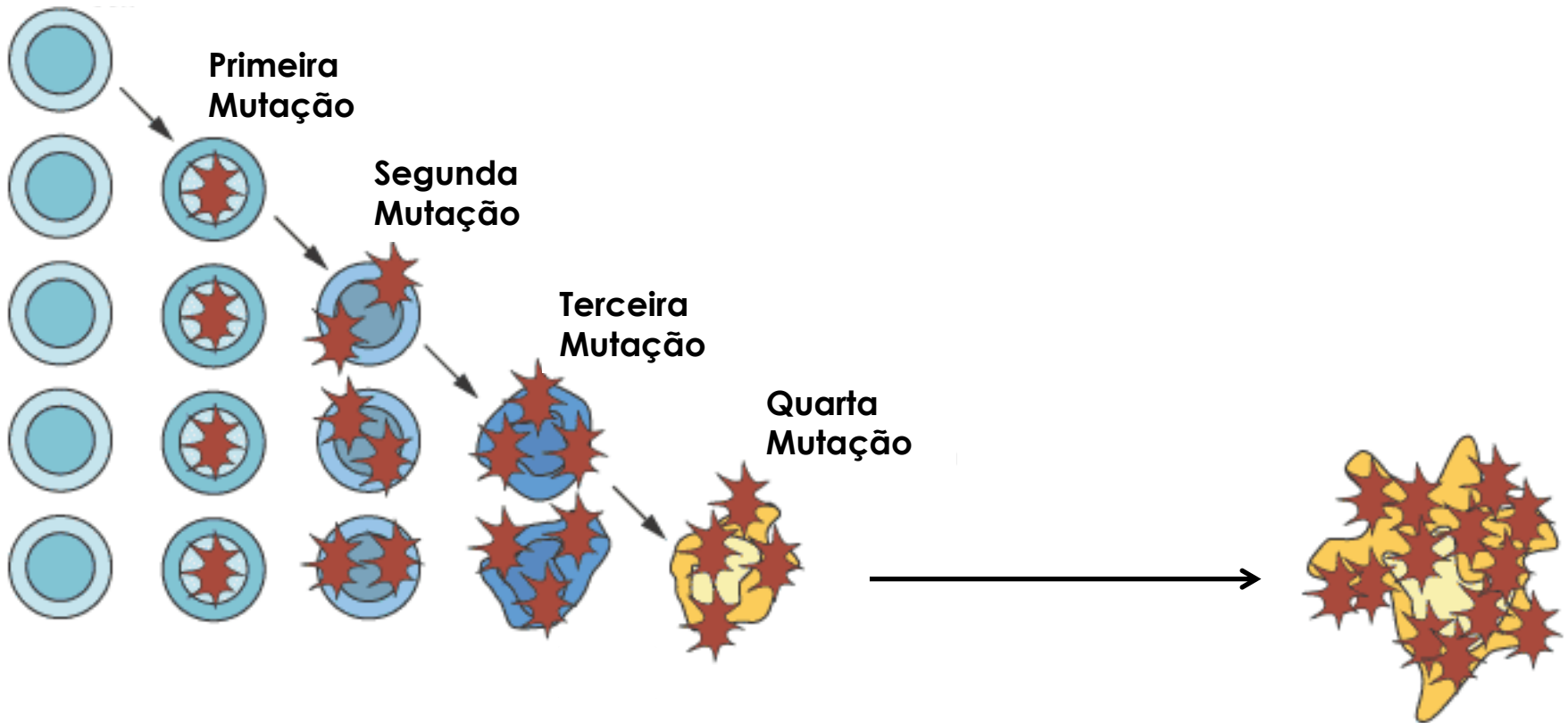
*Acúmulo de
células
cancerosas*



Tumor

Clonalidade tumoral

Célula normal



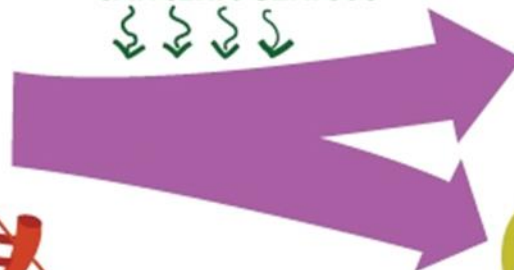
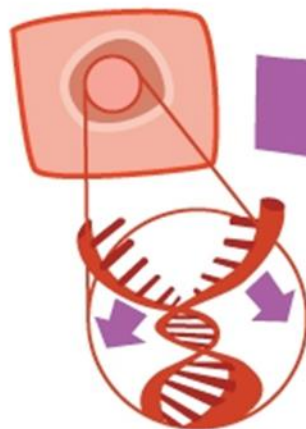
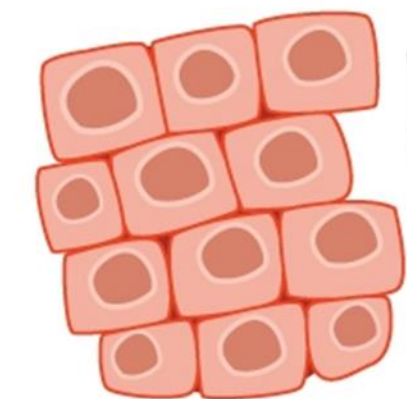
CÉLULAS MALIGNAS

1 CÉLULAS NORMAIS
Formam tecidos e órgãos

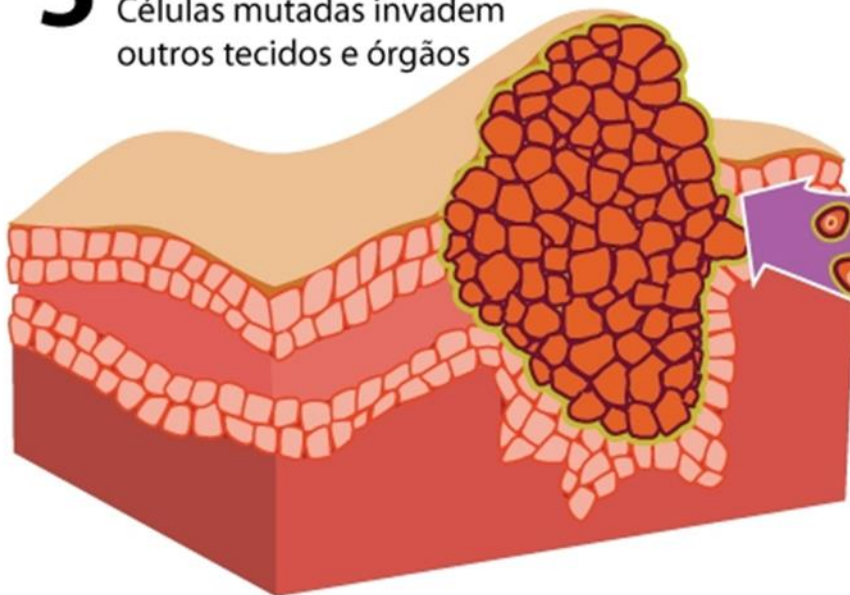
2 DIVISÃO CELULAR
Células normais crescem, se reproduzem (duplicação de DNA) e morrem

3 CÉLULA MUTADA
Célula normal pode sofrer alteração no material genético (DNA)

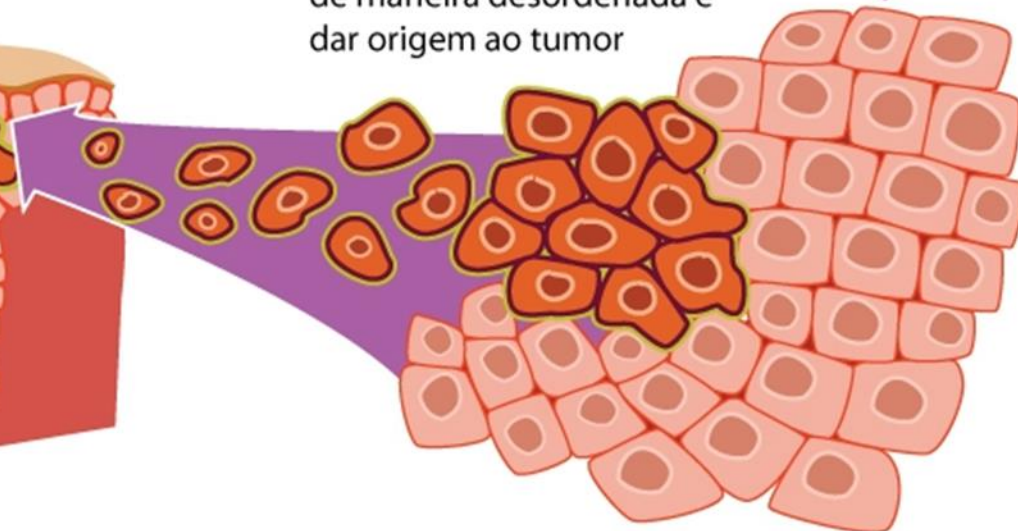
AGENTES
CANCERIOGÊNICOS



5 O CÂNCER
Células mutadas invadem outros tecidos e órgãos



4 REPRODUÇÃO CELULAR
Célula mutada pode se dividir de maneira desordenada e dar origem ao tumor



Tumores - classificação

De acordo com o tecido e o tipo celular de origem

Células epiteliais



CARCINOMAS

**Tecido conjuntivo
ou muscular**



SARCOMAS

Tumores - classificação

Tecido linfático



LINFOMAS

**Células da glia
do sistema nervoso**



GLIOMAS

**Órgãos
hematopoiéticos**



LEUCEMIAS

Epidemiologia

- Principal causa de morte entre 45-60 anos
- Incidência no Brasil em 2014 (INCA)
 - 126.290 mortes
 - 402.190 casos novos



Brasil (Consolidado)

Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária* (TABELA 1)

Localização Primária da Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	68.800	70,42	17.540	82,93	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	57.120	56,09	19.170	80,67
Colo do Útero	-	-	-	-	15.590	15,33	4.530	19,20
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	16,79	4.000	18,93	10.930	10,75	3.080	13,06
Cólon e Reto	15.070	15,44	4.860	22,91	17.530	17,24	5.650	23,82
Estômago	12.870	13,19	2.770	13,07	7.520	7,41	2.010	8,44
Cavidade Oral	11.280	11,54	2.220	10,40	4.010	3,92	1.050	4,32
Laringe	6.870	7,03	1.460	6,99	770	0,75	370	1,26
Bexiga	6.750	6,89	1.910	8,91	2.190	2,15	730	2,97
Esôfago	8.010	8,18	1.460	6,76	2.770	2,70	540	0,00
Ovário	-	-	-	-	5.680	5,58	2.270	9,62
Linfoma de Hodgkin	1.300	1,28	410	5,72	880	0,83	420	8,64
Linfoma não Hodgkin	4.940	5,04	1.490	6,87	4.850	4,77	1.680	7,06
Glândula Tireoide	1.150	1,15	470	1,76	8.050	7,91	2.160	9,08
Sistema Nervoso Central	4.960	5,07	1.240	5,81	4.130	4,05	1.370	5,81
Leucemias	5.050	5,20	1.250	5,78	4.320	4,24	1.250	5,15
Corpo do Útero	-	-	-	-	5.900	5,79	2.690	11,24
Pele Melanoma	2.960	3,03	950	4,33	2.930	2,85	1.150	4,57
Outras Localizações	37.520	38,40	9.070	42,86	35.350	34,73	8.590	36,49
Subtotal	203.930	208,77	51.100	241,30	190.520	187,13	58.710	248,46
Pele não Melanoma	98.420	100,75	19.650	92,72	83.710	82,24	22.540	95,26
Todas as Neoplasias	302.350	309,53	70.750	334,08	274.230	269,35	81.250	343,85

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Distribuição - BRASIL

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma* (FIGURA 1)

Localização primária	casos novos	%	Homens	Mulheres	Localização primária	casos novos	%
Próstata	68.800	22,8%			Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%			Cólon e Reto	17.530	6,4%
Cólon e Reto	15.070	5,0%			Colo do Útero	15.590	5,7%
Estômago	12.870	4,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Cavidade Oral	11.280	3,7%			Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Esôfago	8.010	2,6%			Estômago	7.520	2,7%
Laringe	6.870	2,3%			Corpo do Útero	5.900	2,2%
Bexiga	6.750	2,2%			Ovário	5.680	2,1%
Leucemias	5.050	1,7%			Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%			Leucemias	4.320	1,6%

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Câncer

DOENÇA GENÉTICA

- Fatores genéticos
- Fatores epigenéticos
- Fatores ambientais

Fatores ambientais

relação entre fatores ambientais e ocorrência de câncer

fonte: UICC

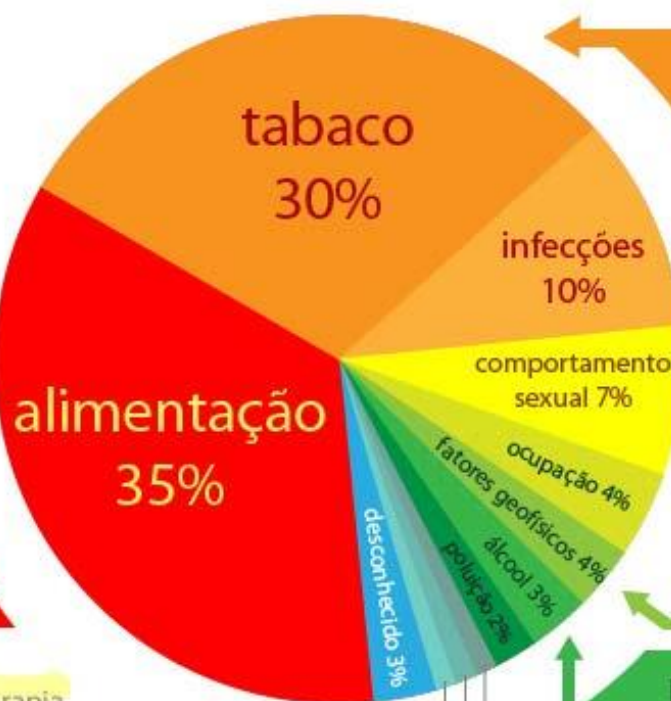
você sabia?

80% a 90% dos casos de câncer podem ser evitados através de mudanças de hábitos.

Apenas 10% a 20% dos cânceres são familiares ou genéticos.

menos gorduras
fast-food
refrigerantes

mais frutas
legumes
verduras



não fume!

vacine-se contra o HPV

use preservativos sempre

proteja-se do sol

beba com moderação



OncoVita e
Cediatron

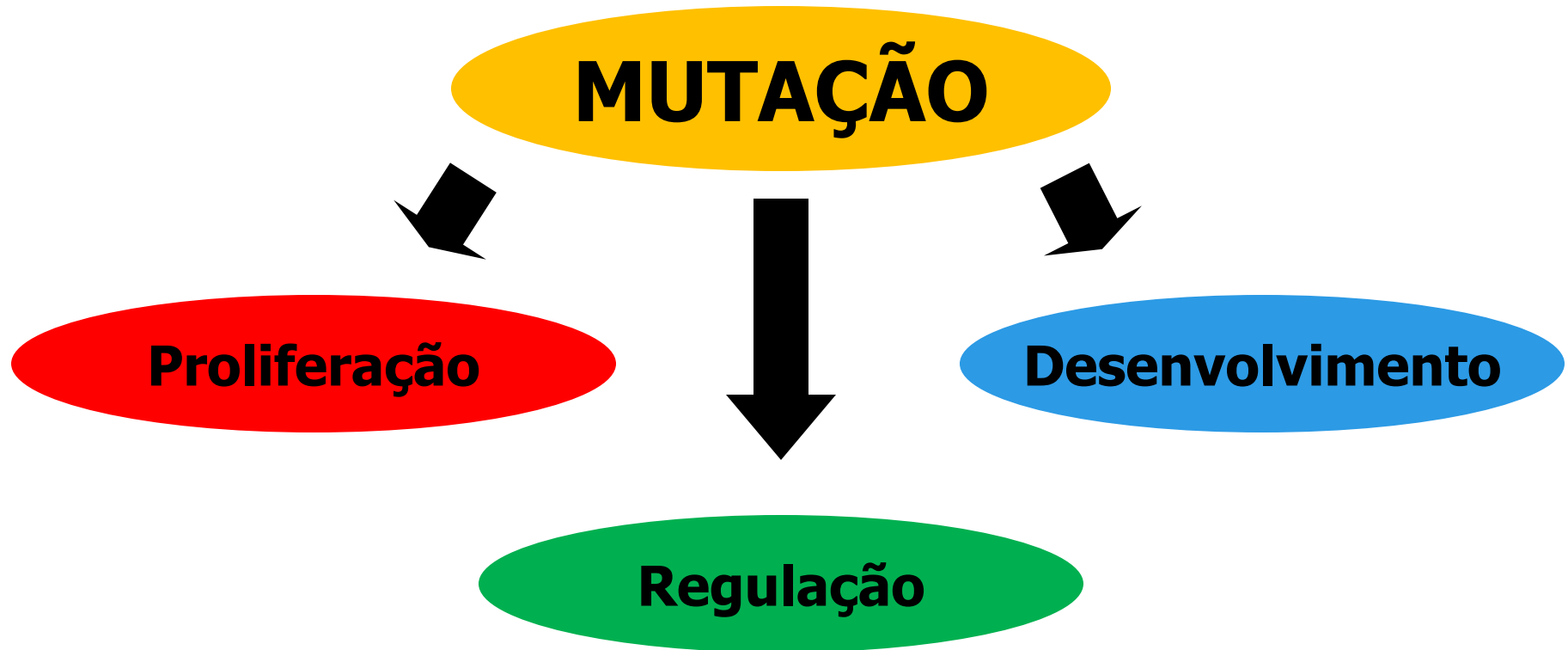
Oncologia e Quimioterapia
em Botafogo, Campo Grande,
Tijuca e Madureira. ligue 2537 5454

Leia mais em: oncovitae.wordpress.com

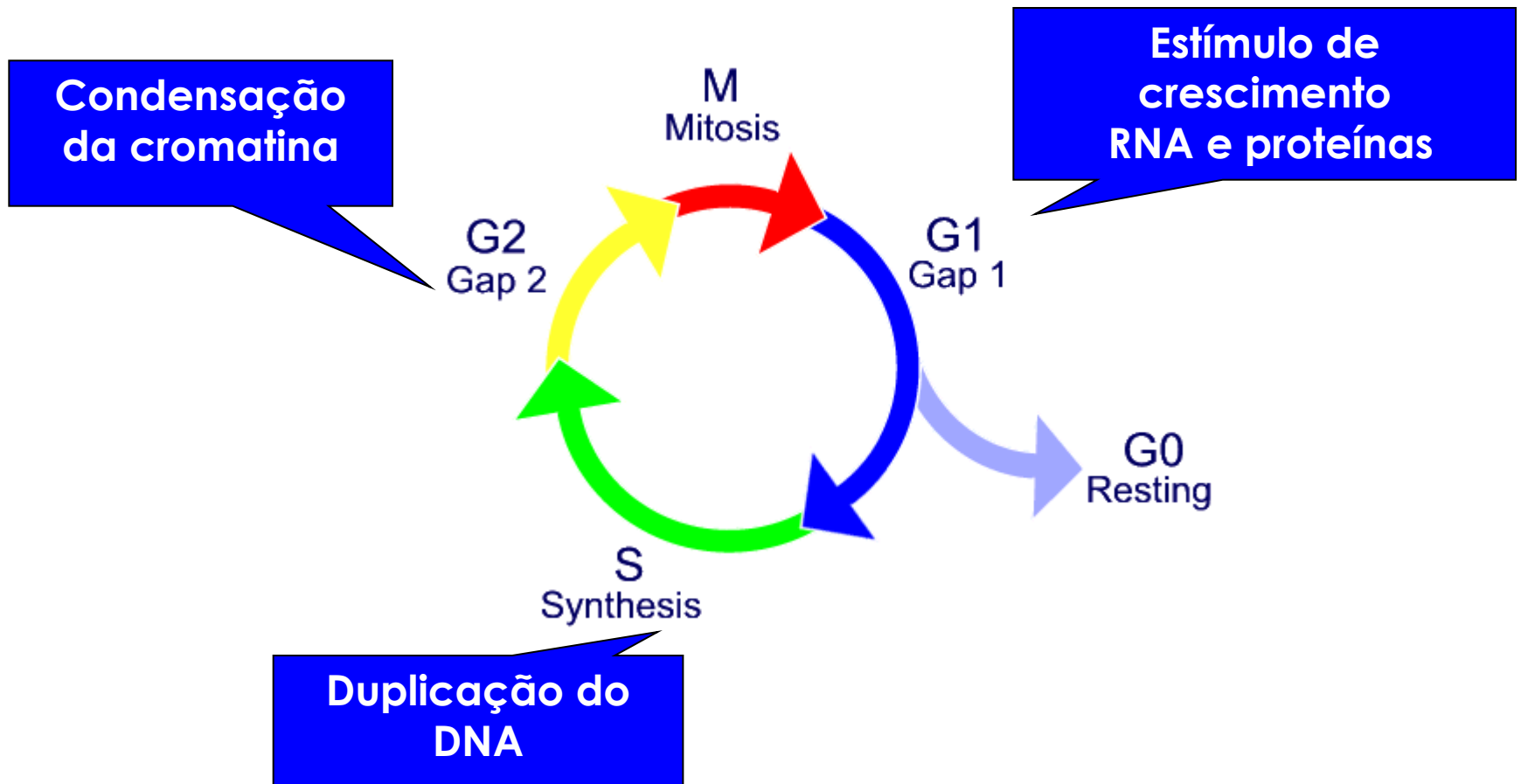
Fatores ambientais

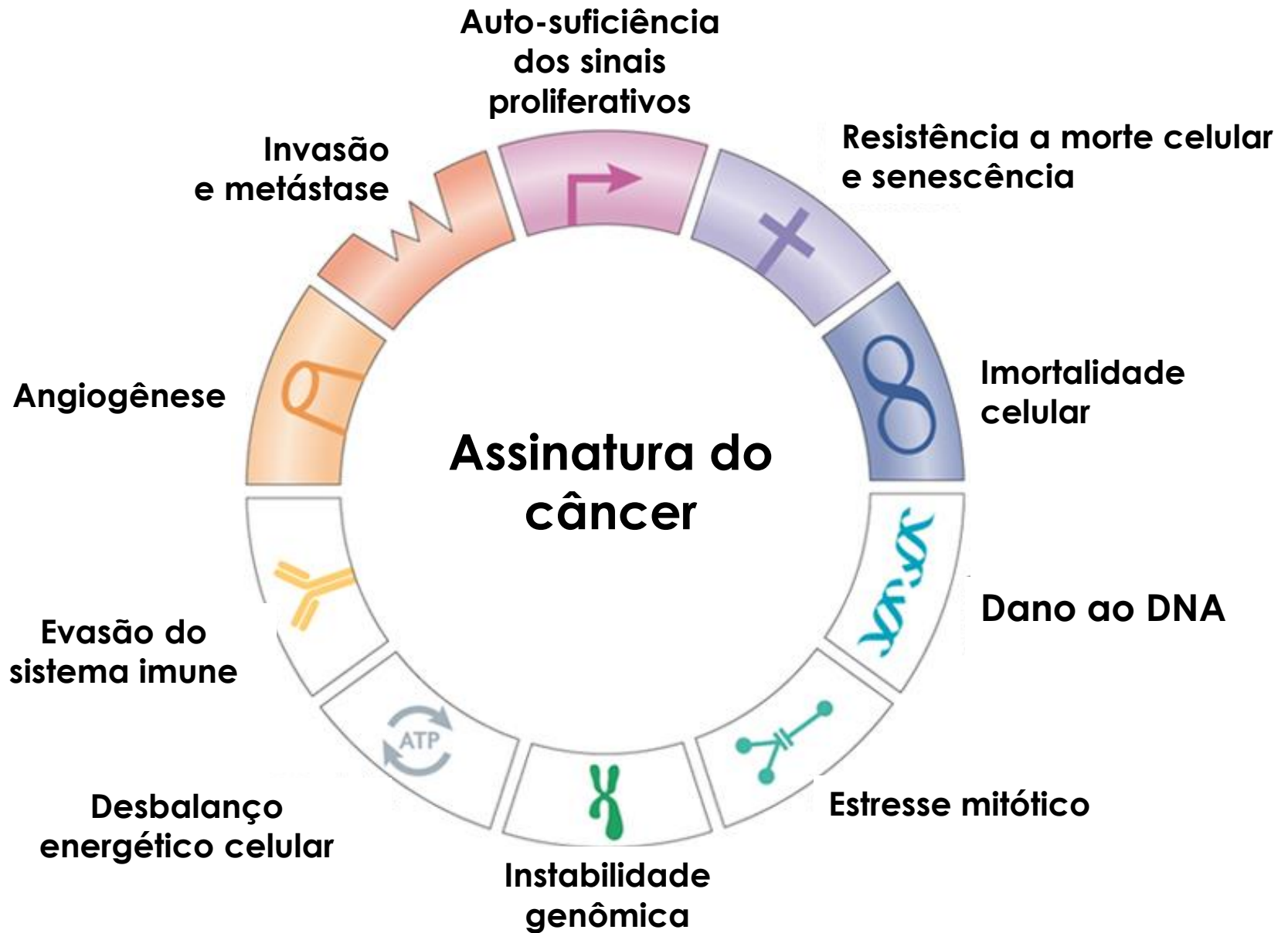
- Fumo = 50 carcinógenos
- CA tireóide & acidente radioativo em Chernobyl
- CA cólon/reto & gordura saturada e carne vermelha
- Frutas/vegetais = agentes protetores
- CA mama & estrógenos exógenos ou endógenos

Câncer – Fatores Genéticos



O ciclo celular





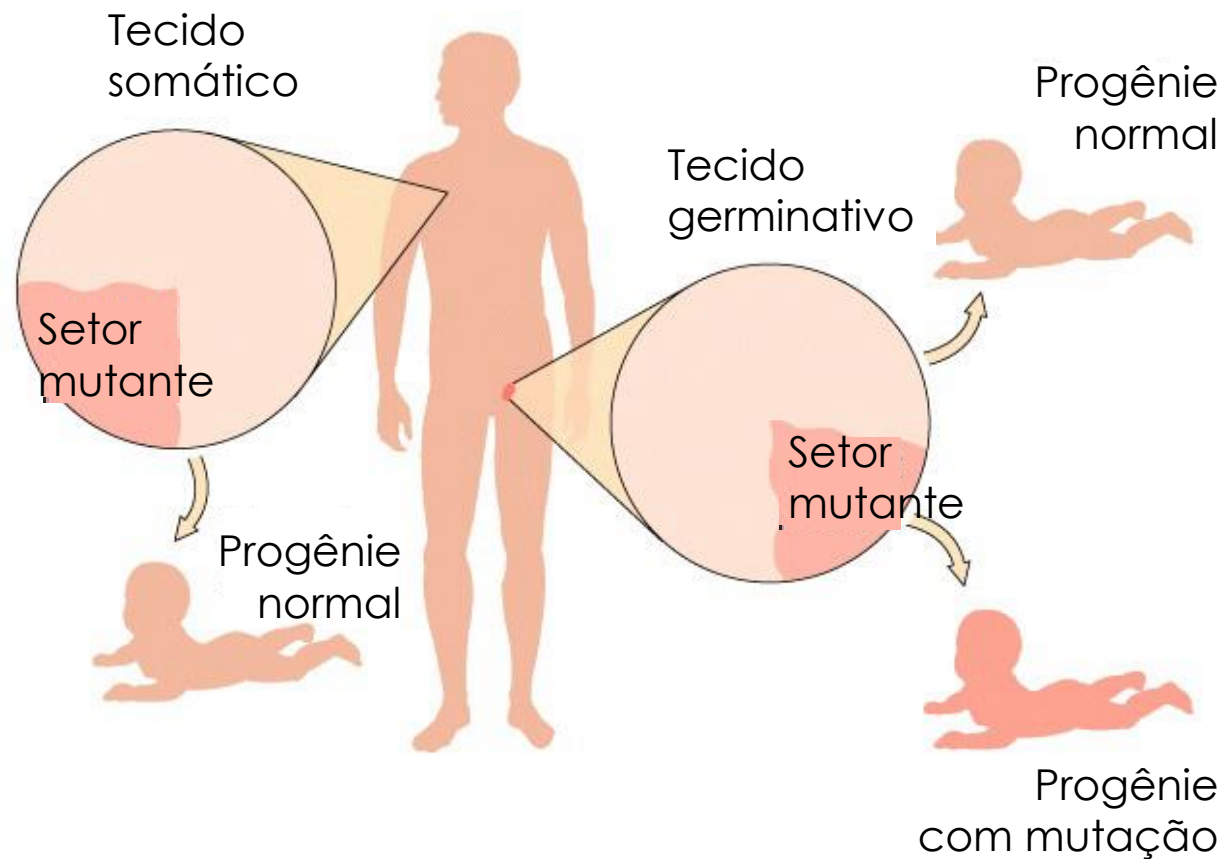
Câncer

BASE GENÉTICA

Mutações

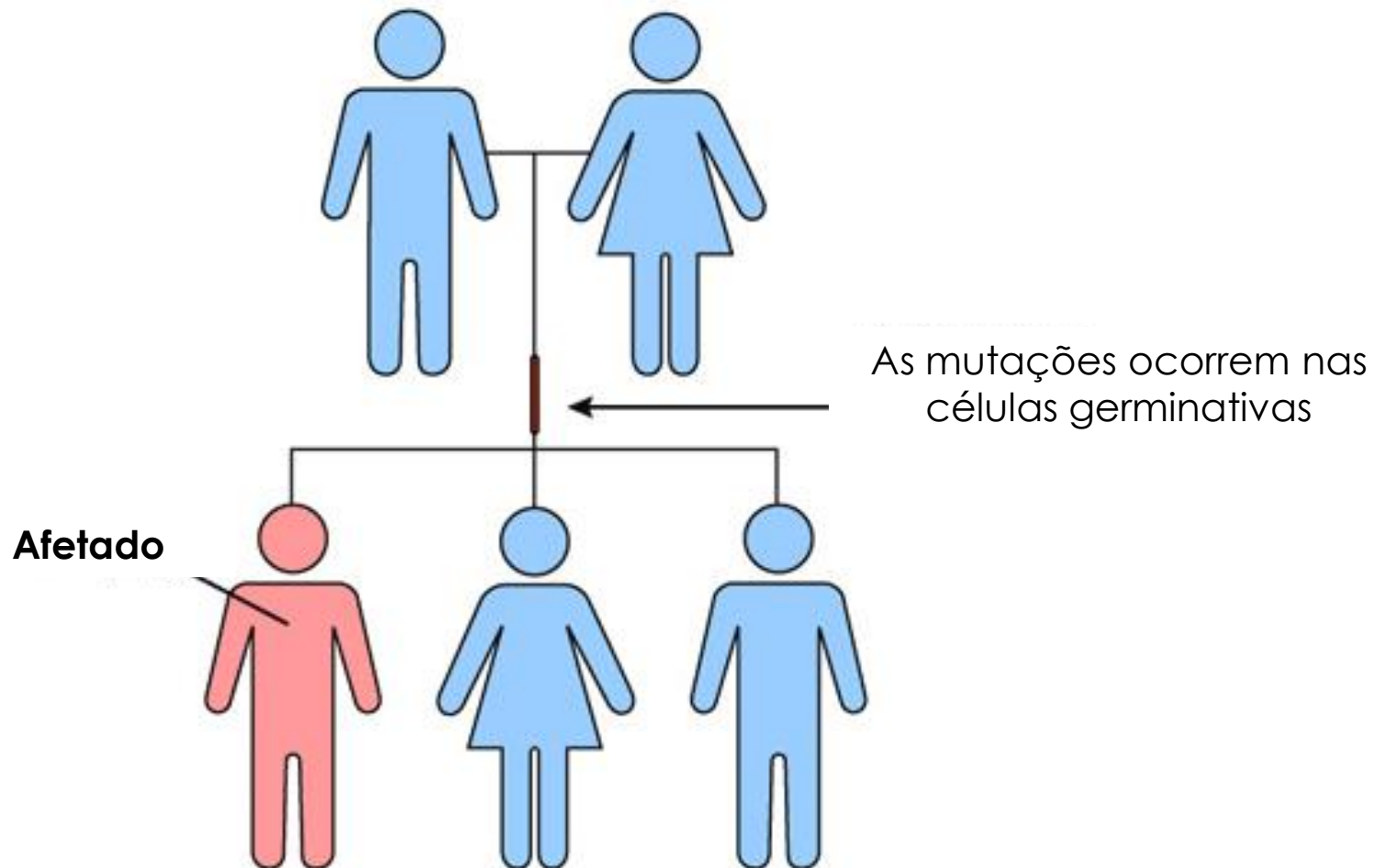
Mutações

- Somáticas: não transmissíveis
- Germinativas: herdáveis



Mutações *De Novo*

Sem histórico de câncer hereditário na família



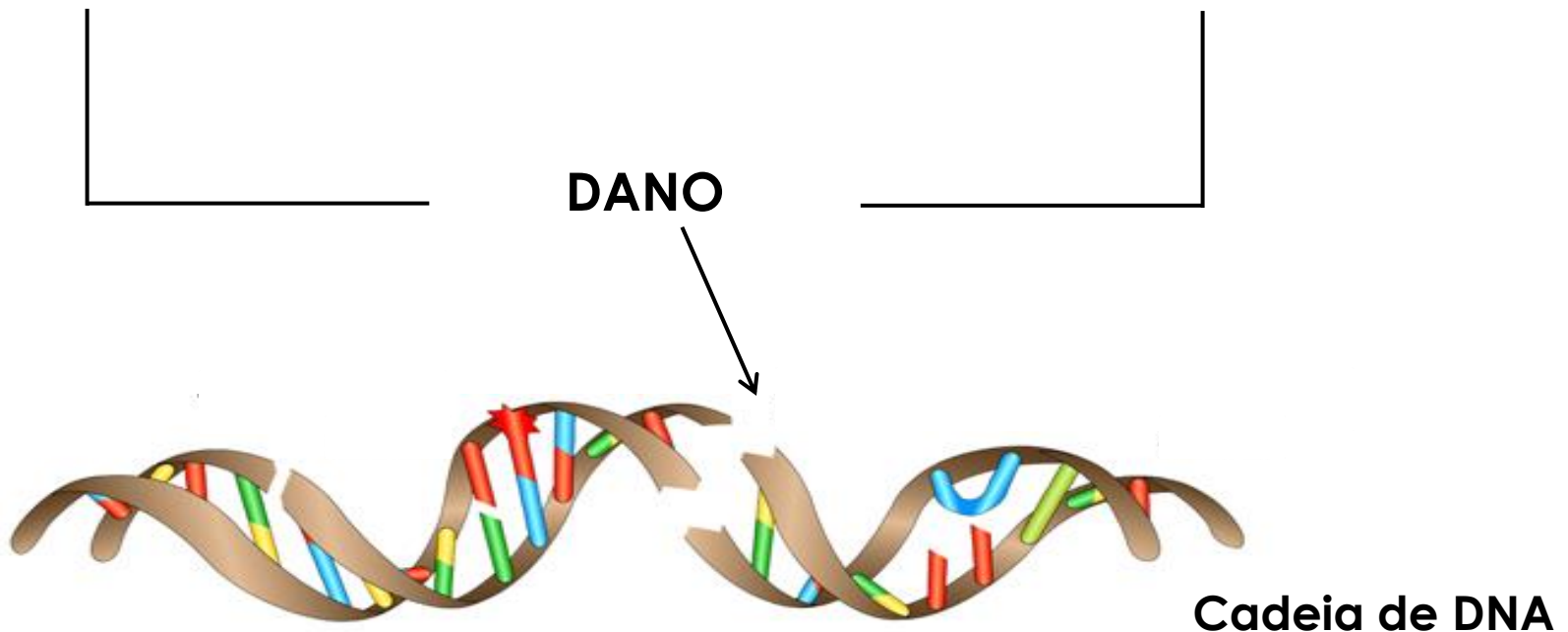
Tipos de danos ao DNA

Danos Endógenos

- Erros de incorporação de bases durante a replicação
- Estresse oxidativo, alquilação

Danos Exógenos

- Radiação ultravioleta, ionizante
- Agentes químicos



Agentes mutagênicos

**Raios X,
Radicais livre,
Agentes alquilantes**



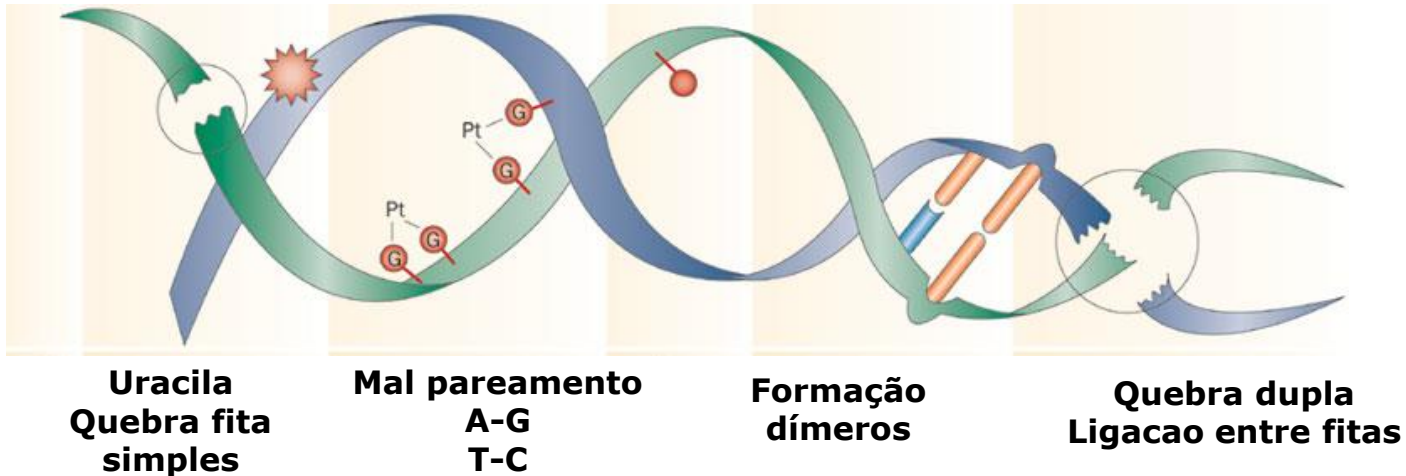
**Erros de
replicação**



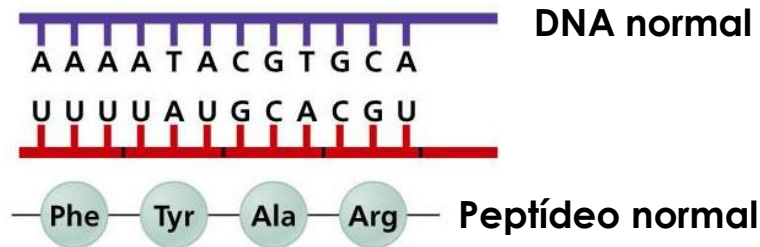
**Raios UV
Hidrocarbonetos
aromáticos**



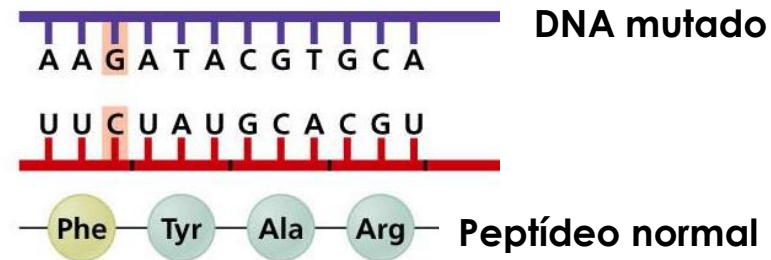
**Raios X Agentes
antitumorais**



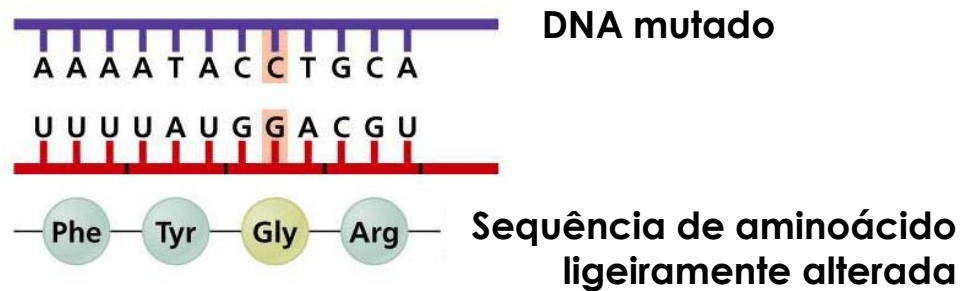
Mutações de ponto



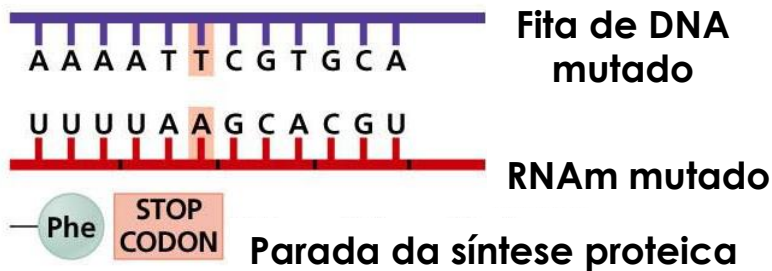
Mutação silenciosa



Mutação de sentido trocado

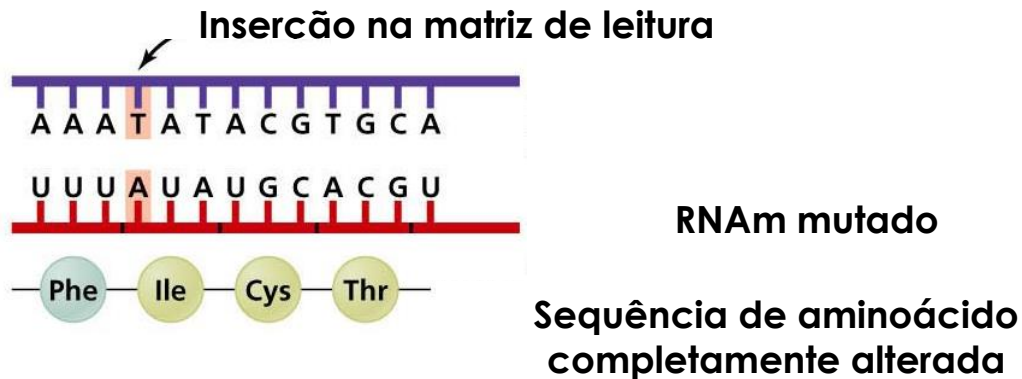


Mutações de ponto

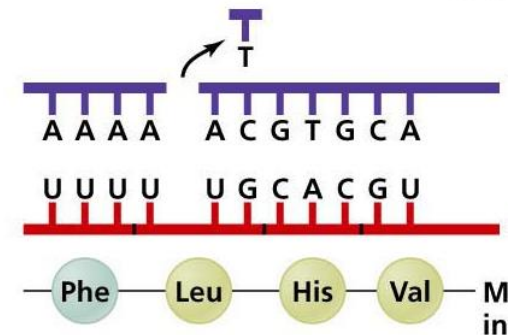


Mutação sem sentido

Mutação na matriz de leitura

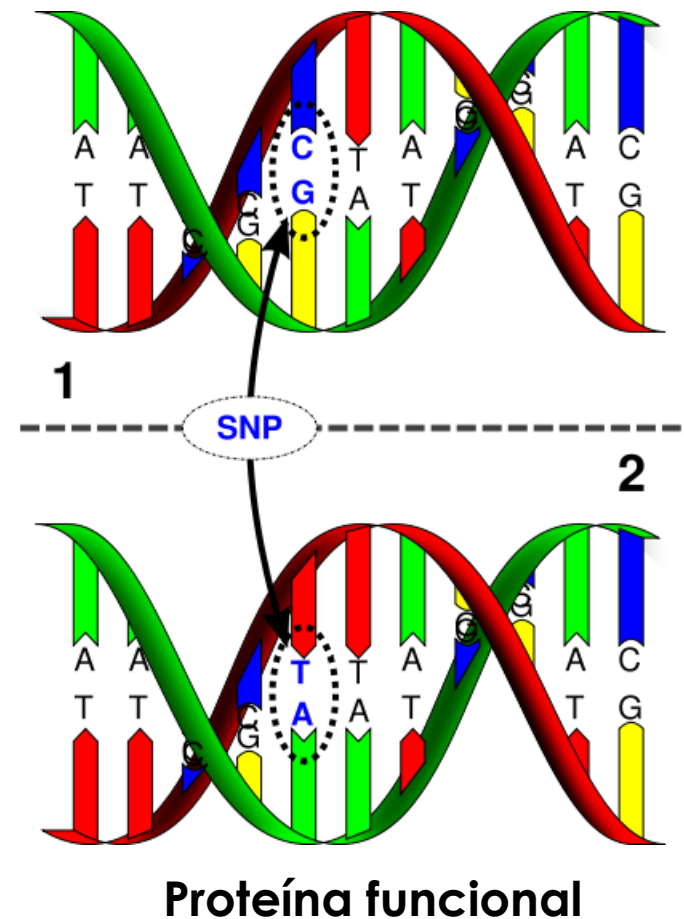


Deleção na matriz de leitura

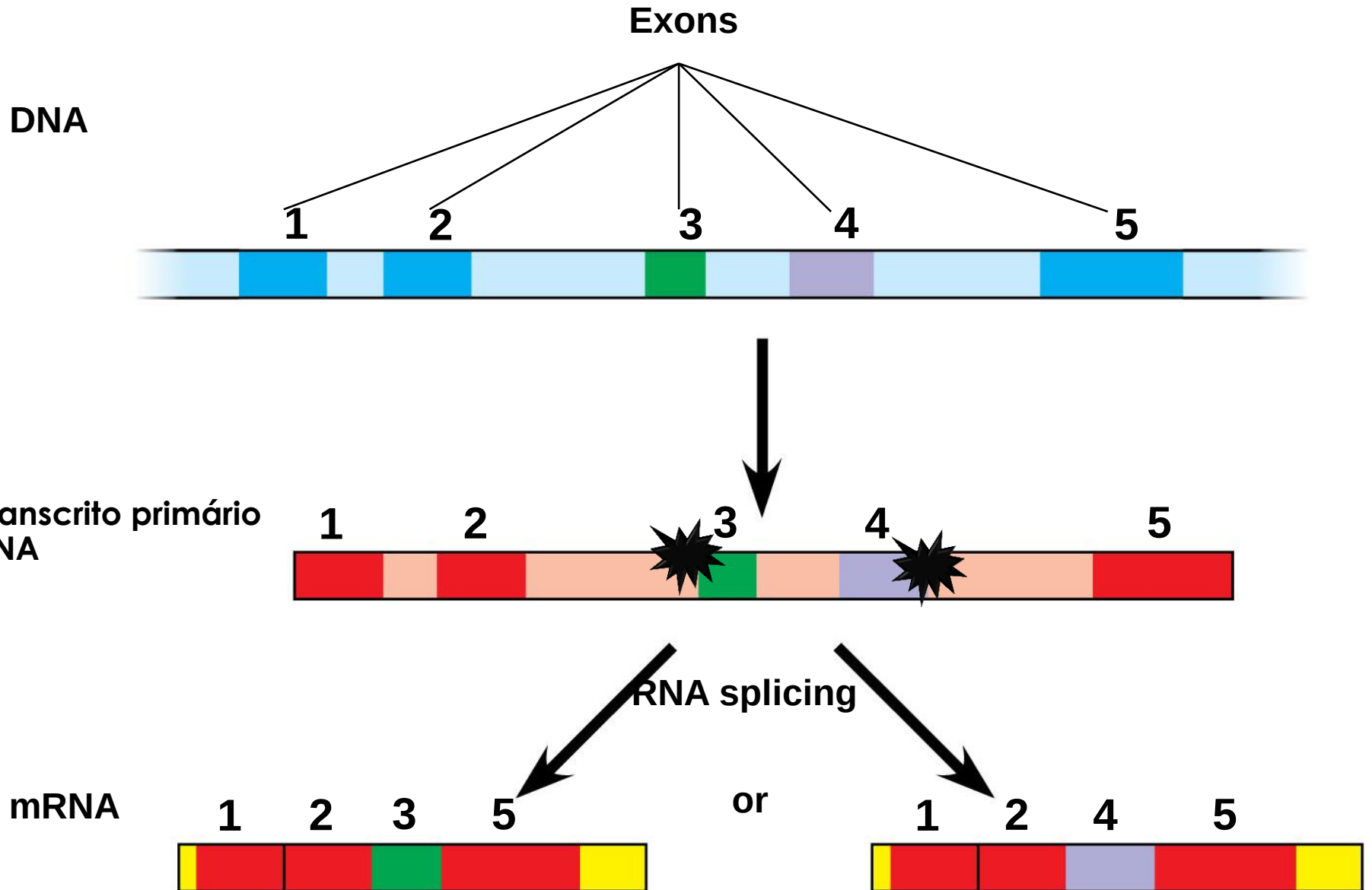


SNP - Polimorfismo de nucleotídeo único

- Mudanças de um único nucleotídeo distribuídas por todo o genoma.
- Aproximadamente 1:1350 pb no genoma
- Cerca de 1.42 milhões de SNPs no genoma
- Polimorfismos com dois alelos



Mutações em sítios de *Splicing*

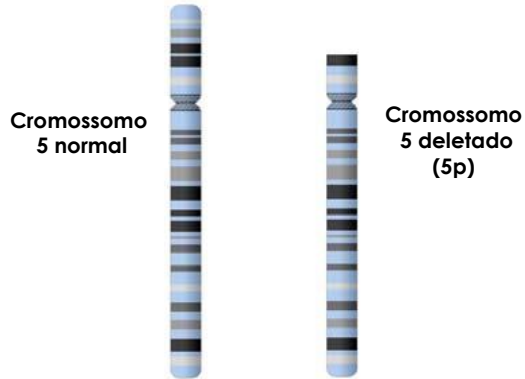


Mutações cromossômicas

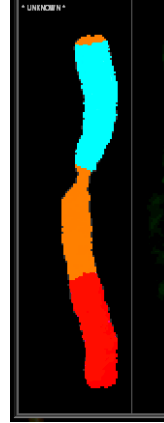
- Grandes deleções
- Inserções
- Rearranjos cromossômicos
 - Translocações

Rearranjos cromossômicos

Deleções



Translocações

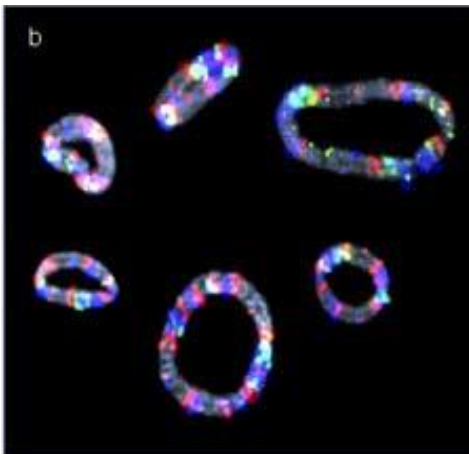


Inserções

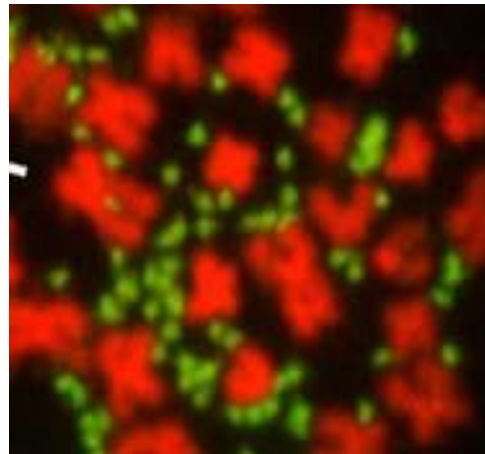
Inversões

Duplicações

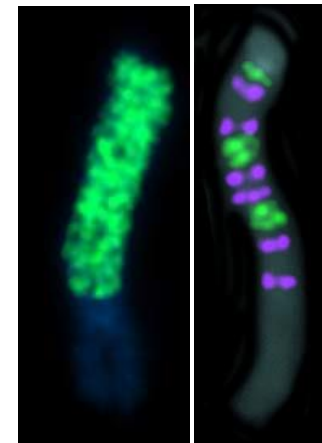
Cromossomos em anel



Double minutes - DM



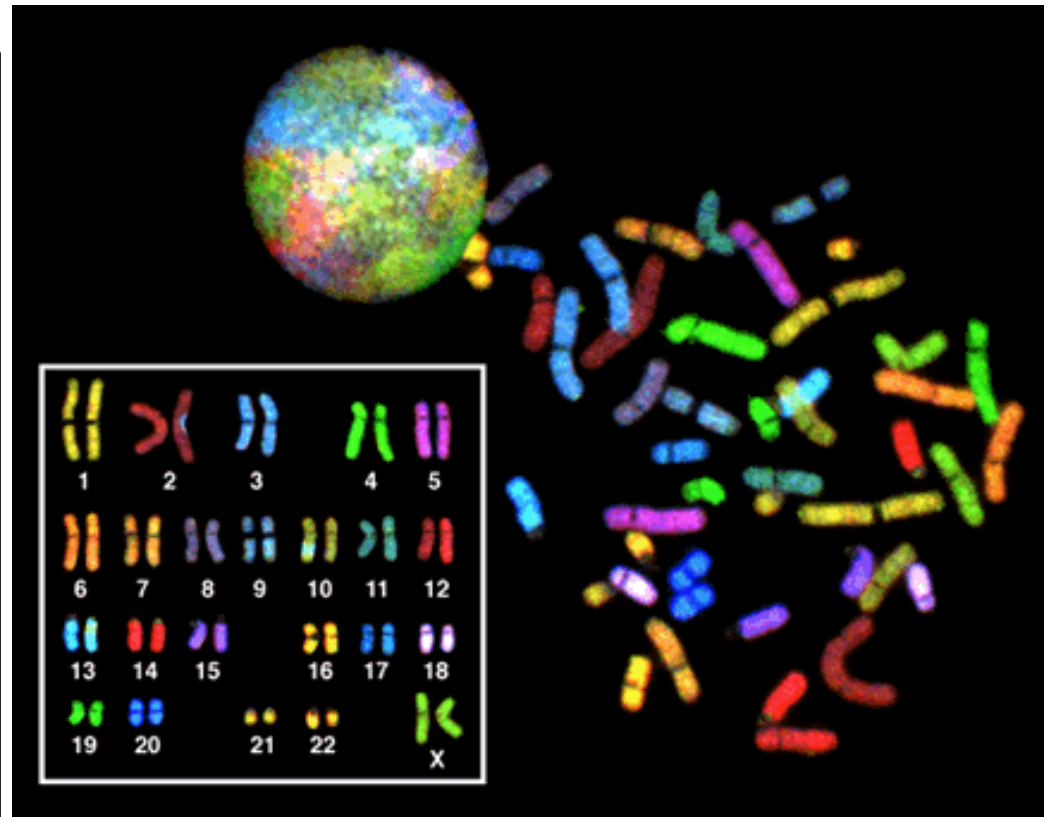
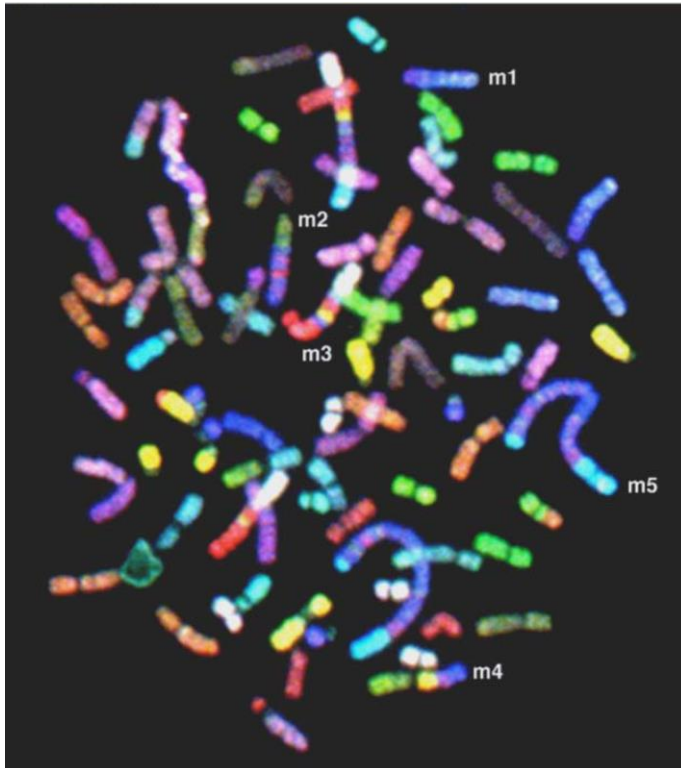
Regiões homogeneamente coradas



Grandes deleções e inserções

■ Cariótipo espectral - SKY

■ Câncer de Mama



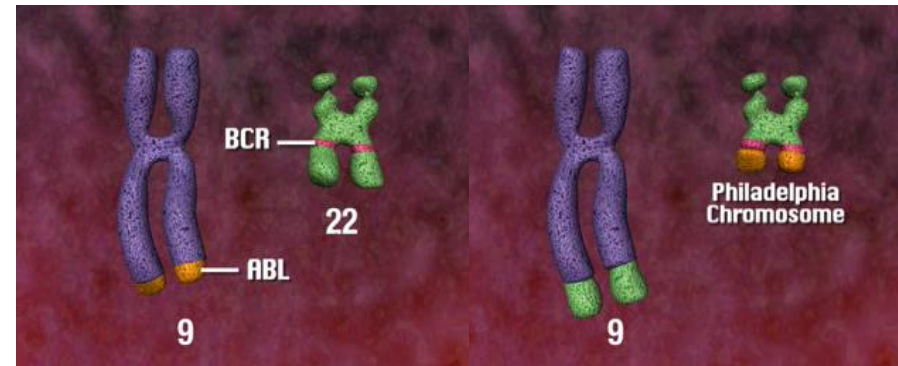
Mutações cromossômicas

Décadas 70-80:

**Estudo citogenético em tumores sólidos ⇒
identificação de cromossomos e regiões
cromossômicas ⇒ diferentes alterações**

Cromossomo Filadélfia- Ph1

Leucemia mielóide crônica



- ✓ Proteína quimérica
- ✓ Tirosino quinase oncogênica
 - ✓ BCR-ABL

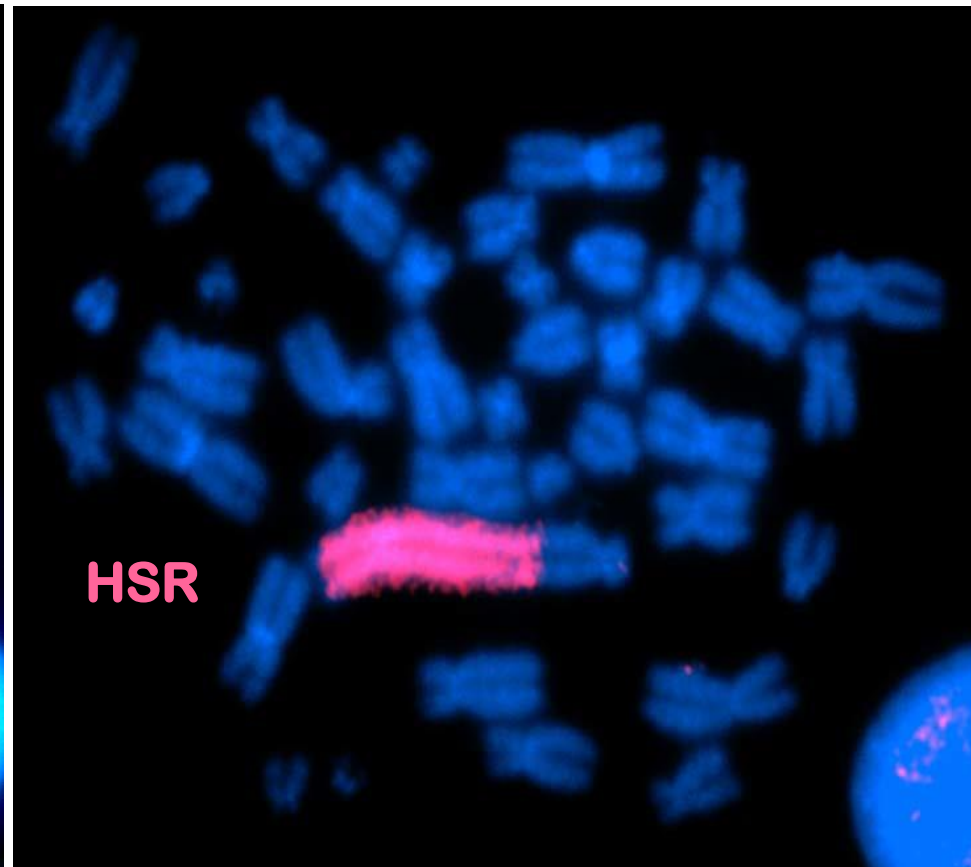
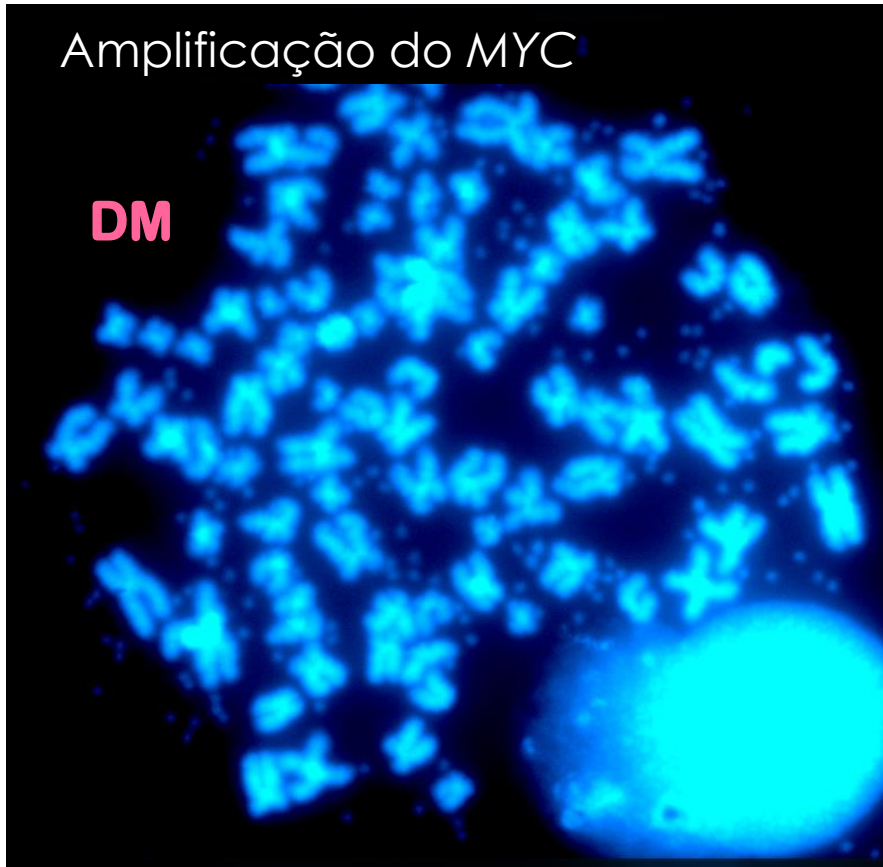
46, XX, t(9;22)(q34; q11.2)

✓ Imatinibe

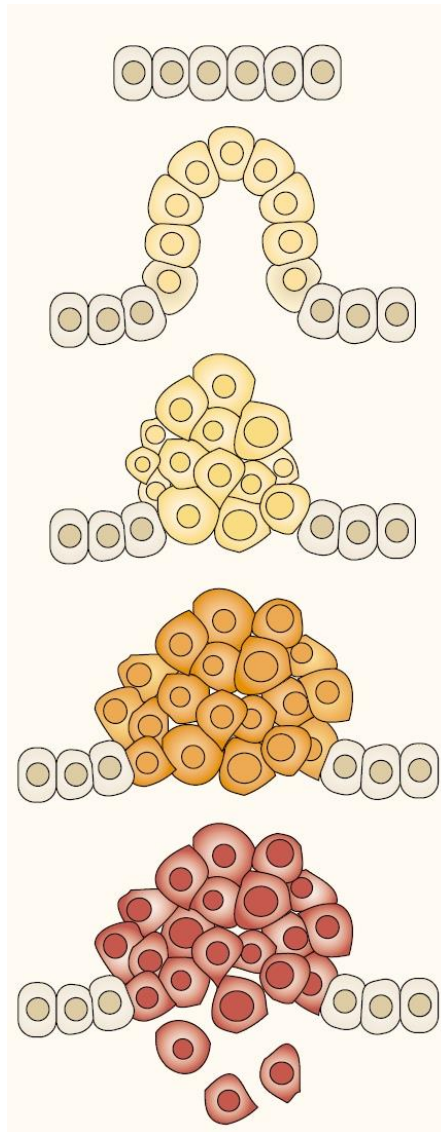
Instabilidade cromossômica

- **Amplificação gênica - Aumento da expressão gênica**
- ***C-MYC, HER-2/NEU, CCND1***
- Double minutes (DM): DNA circular extracromossômico
- Regiões Homogeneamente Coradas (HSR): intracromossômico

Amplificação do MYC



Câncer - Mutações



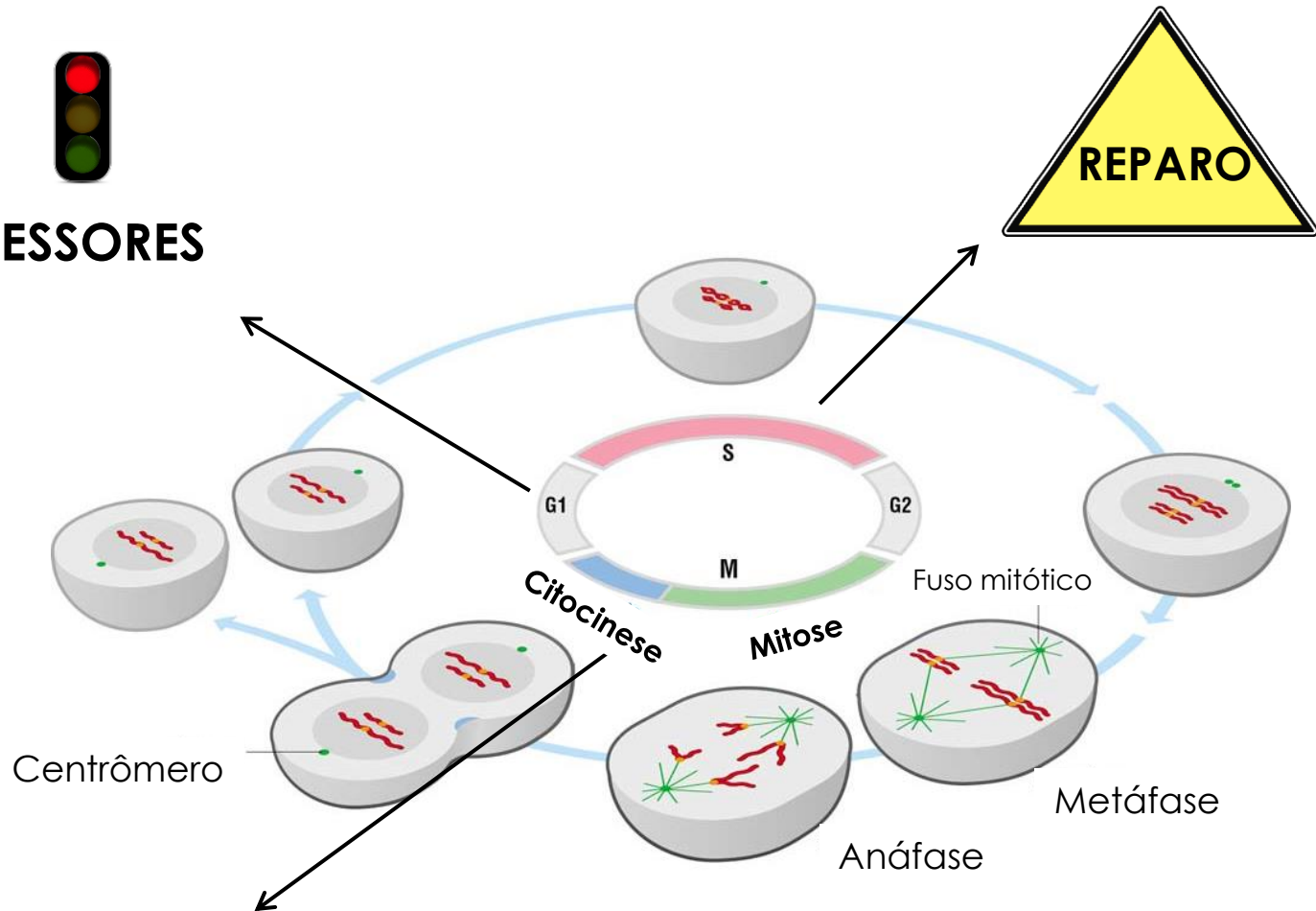
- **Carcinógenos**
- **Ciclo celular**
- ***Checkpoint***
- **Diferenciação celular**
- **Senescência celular**
- **Metástase e Invasão**

Ciclo celular

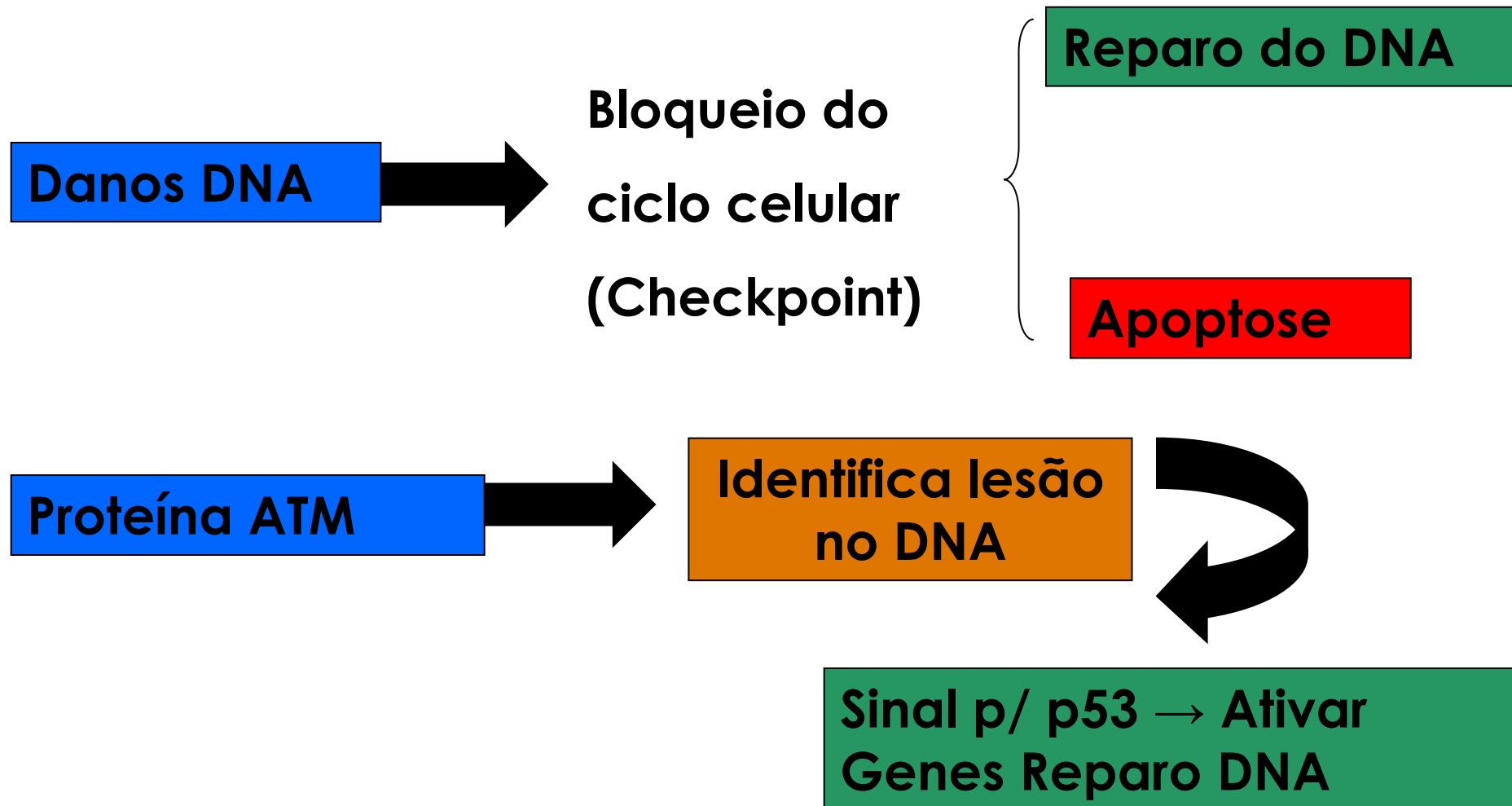
**GENES SUPRESSORES
TUMORAIS**



ONCOGENES



LESÕES RETARDAM PROGRESSÃO DO CICLO CELULAR

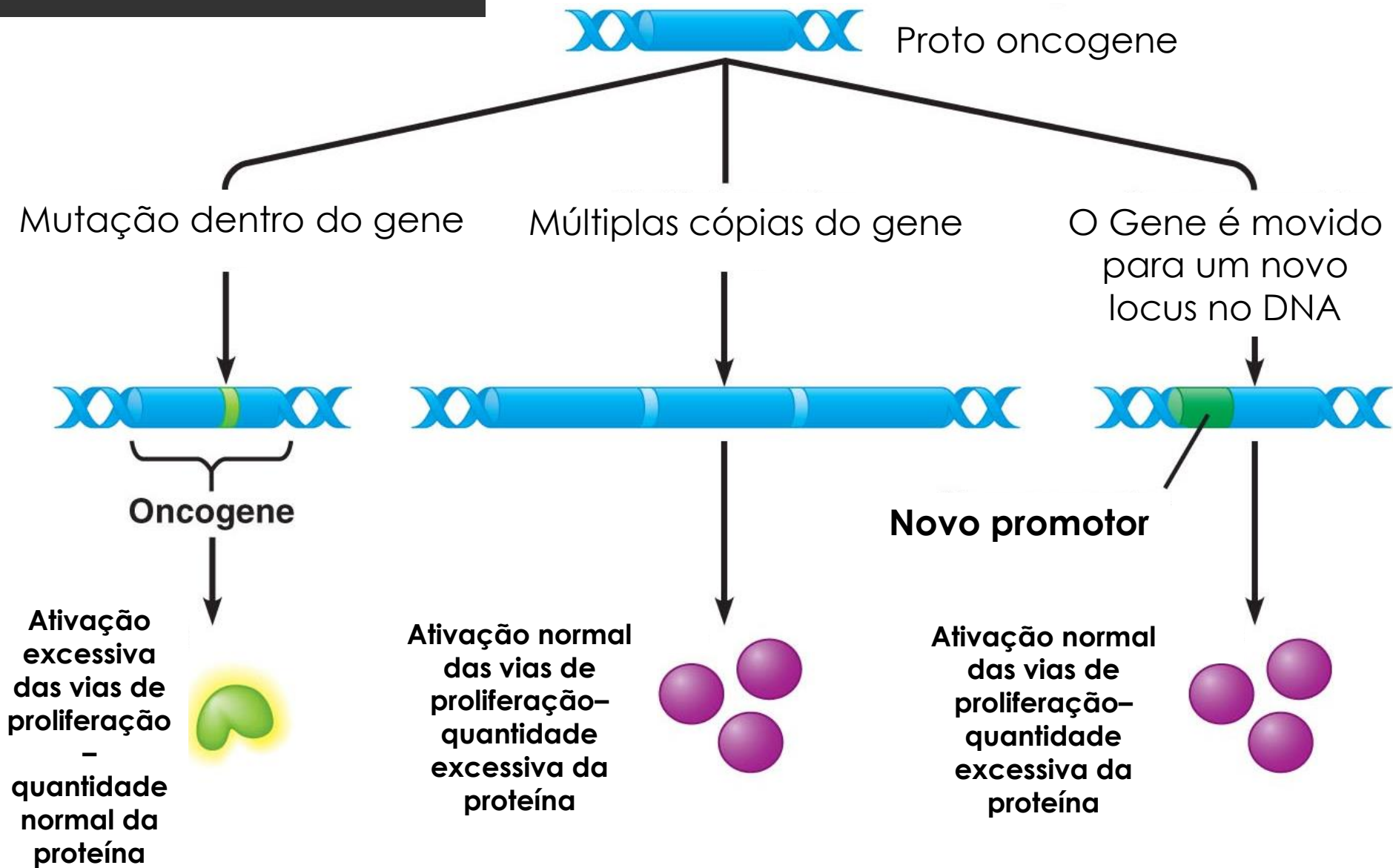


Oncogenes

- Proto-oncogenes que sofreram mutação
- A maioria deles atua como mutação dominantes de ganho de função
- Causa alteração do ciclo celular
- Não ocorrem na linhagem germinativa

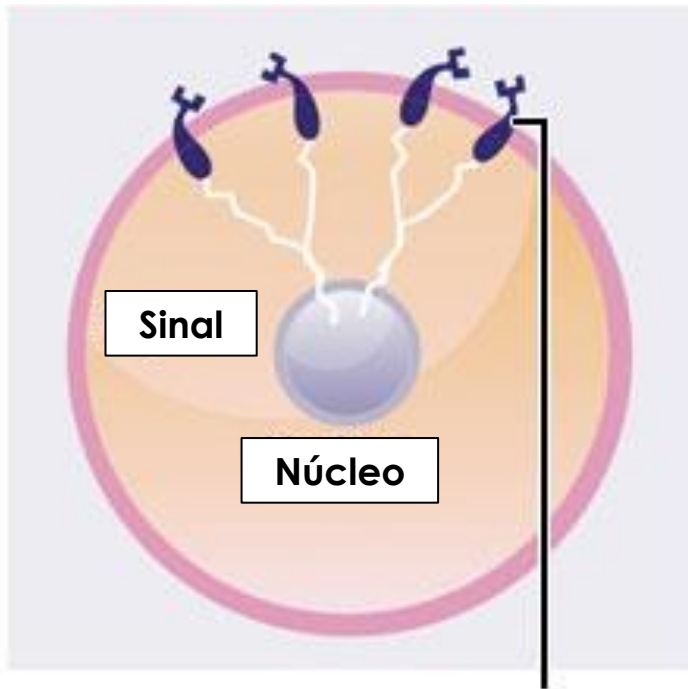
Apenas uma cópia do oncogene mutado é necessária para contribuir no sistema de progressão tumoral.

ONCOGENES



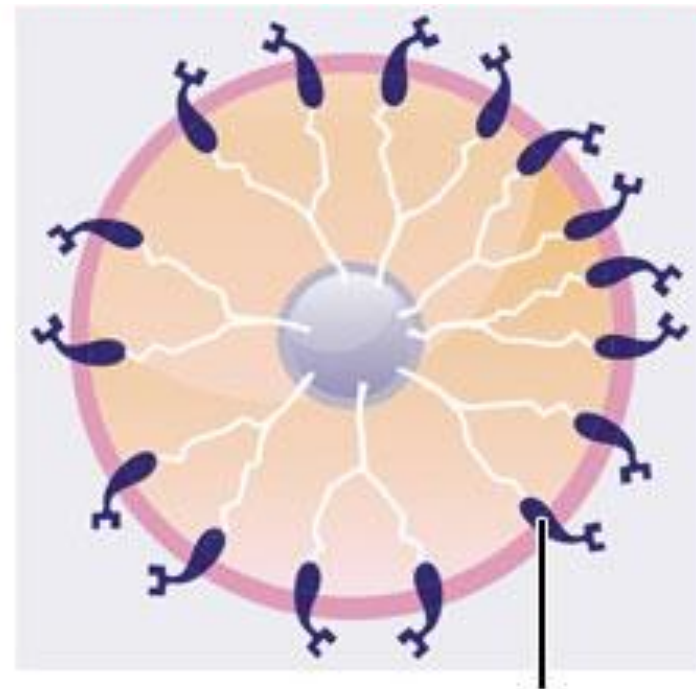
Mutações reguladoras

Células normais da mama



1. Quantidade normal de receptores HER2 envia sinais para a célula se dividir e proliferar

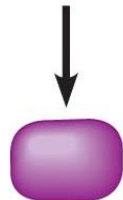
Células tumorais HER2+



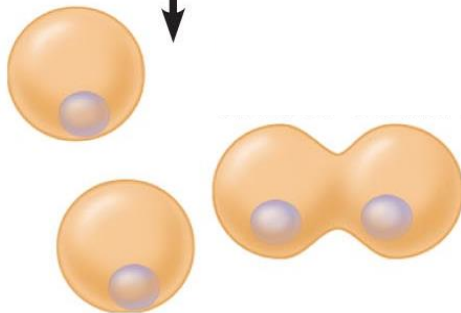
2. Excesso de receptores HER2 envia uma quantidade anormal de sinais para a célula se dividir e proliferar

Genes supressores tumorais

Gene supressor tumoral

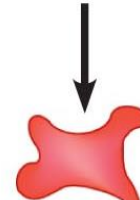


Proteína normal
Inibição do crescimento

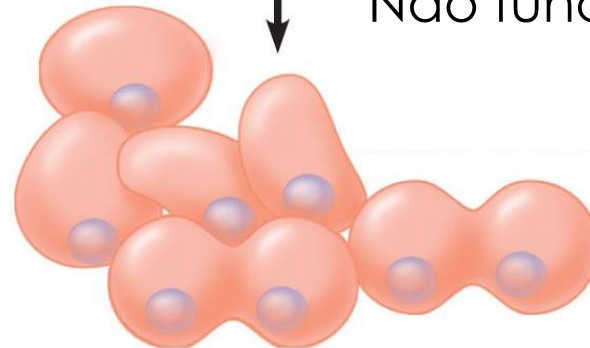


Divisão celular controlada

Mutação - Gene supressor tumoral



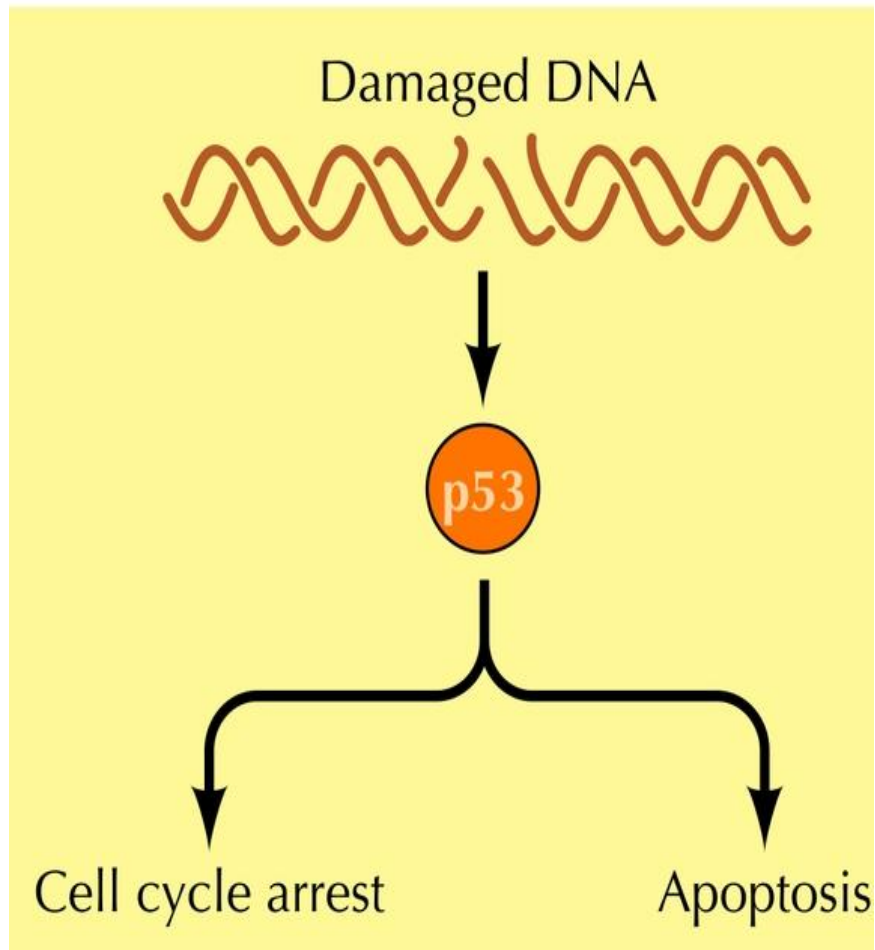
Proteína alterada
Não funcional



Divisão celular descontrolada

GENE TP53 – GUARDIÃO DO GENOMA

- *TP53* : (17p13) segundo principal gene supressor de tumor descoberto
- Mutado em ~ 50 % dos tumores humanos



Mutagênese:

Perda de controle do ciclo celular que é necessário para reparo do DNA lesado
⇒ aumento de células com mutações

Perda da apoptose:

importante ativador da morte celular programada
⇒ muitas células falham em entrar em apoptose em resposta a lesões no DNA.

Câncer

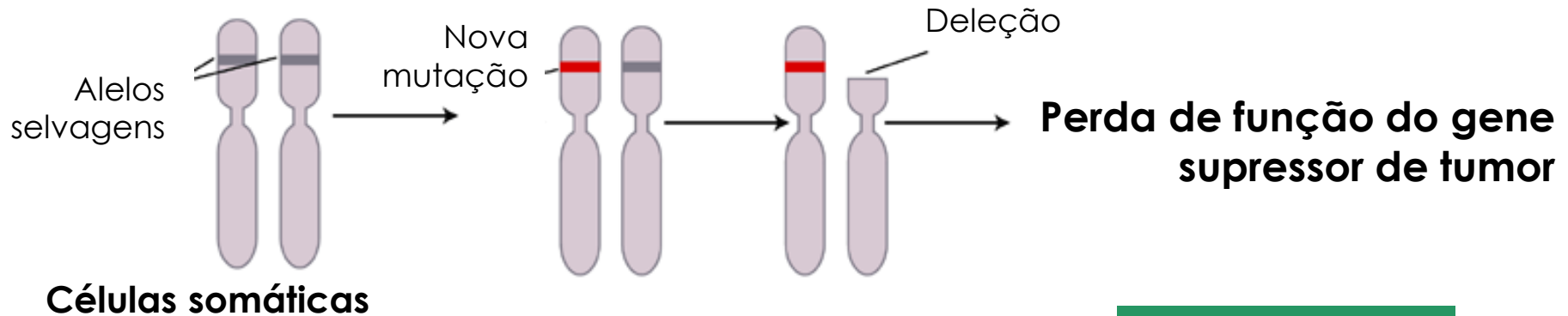
Esporádico x Hereditário

Hipótese - “Dois Eventos”

CÂNCER ESPORÁDICO

PRIMEIRO
EVENTO

SEGUNDO
EVENTO

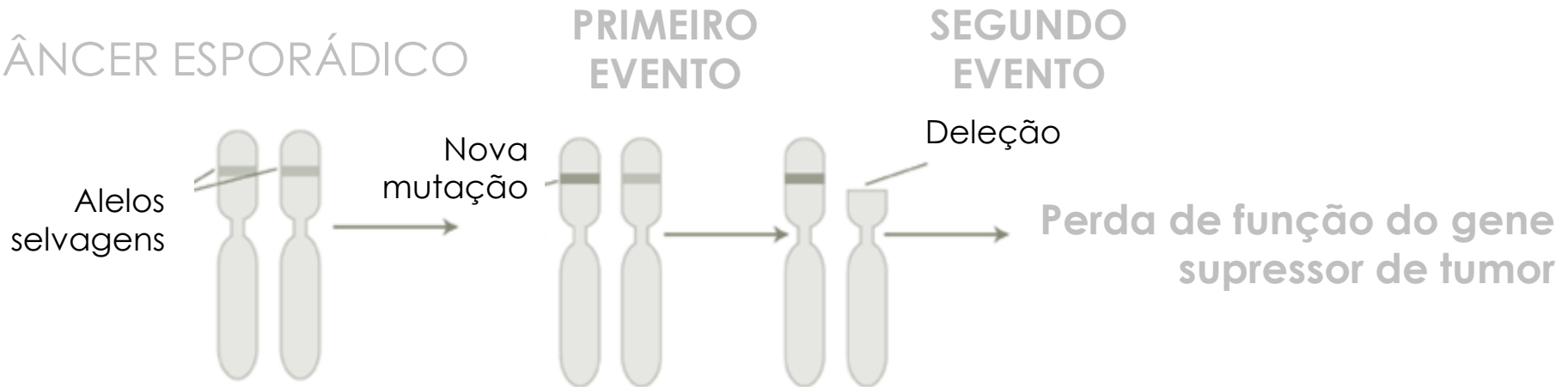


CÂNCER

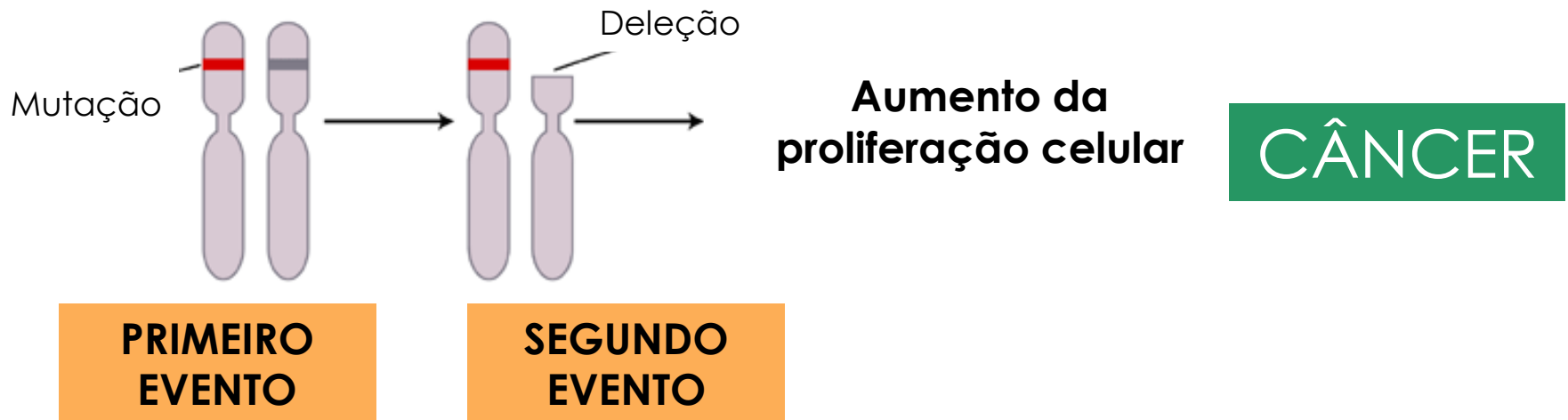
HIPÓTESE DE KNUDSON

Hipótese - “Dois Eventos”

CÂNCER ESPORÁDICO



SÍNDROME DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER

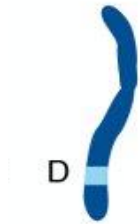


Células germinativas

Síndromes genéticas

Síndrome	Gene
Li Fraumeni	TP53
Cowden	PTEN
Síndrome de Down	Trissomia 21
Muir - Torre	MSH2, MLH1

ALELOS



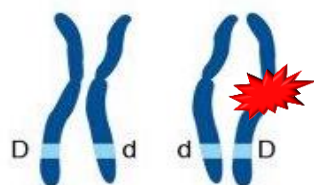
Alelo
dominante



Alelo
recessivo



Homozigoto
dominante

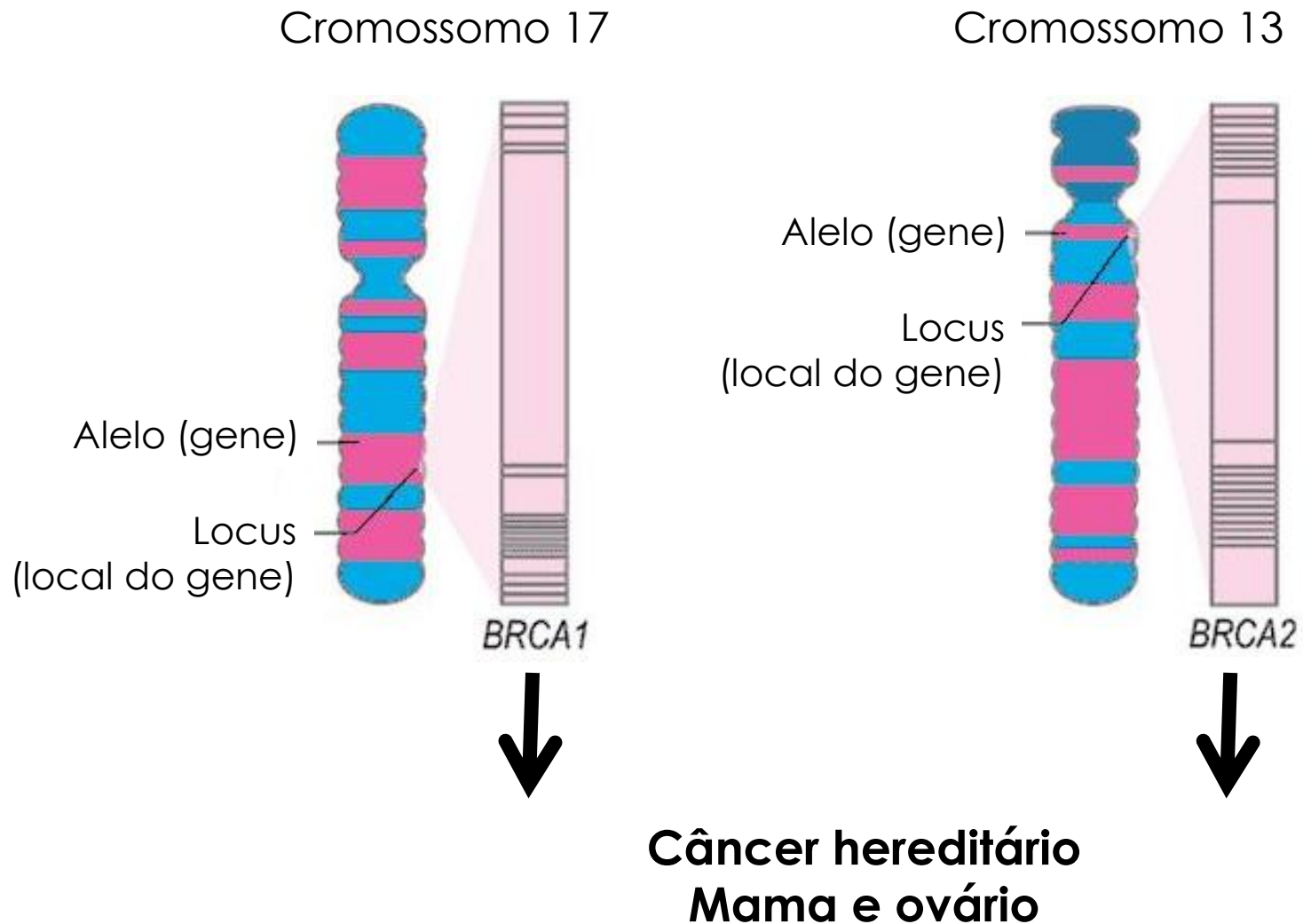


Heterozigoto



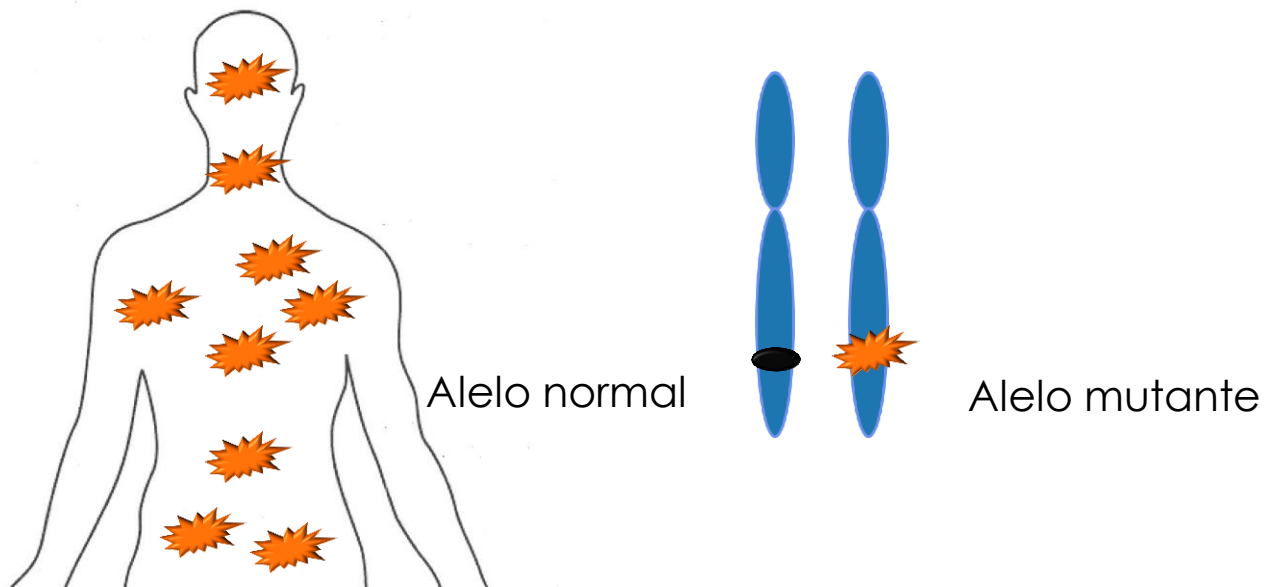
Homozigoto
recessivo

Diferentes Loci, diferentes alelos – Fenótipo



Heterozigose

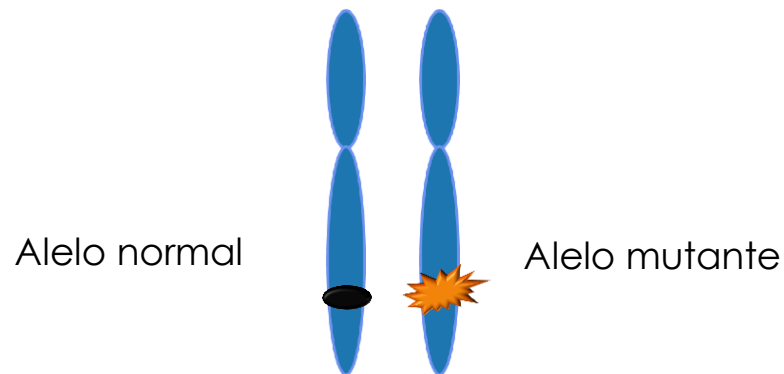
Condição de Heterozigose: **equilíbrio**



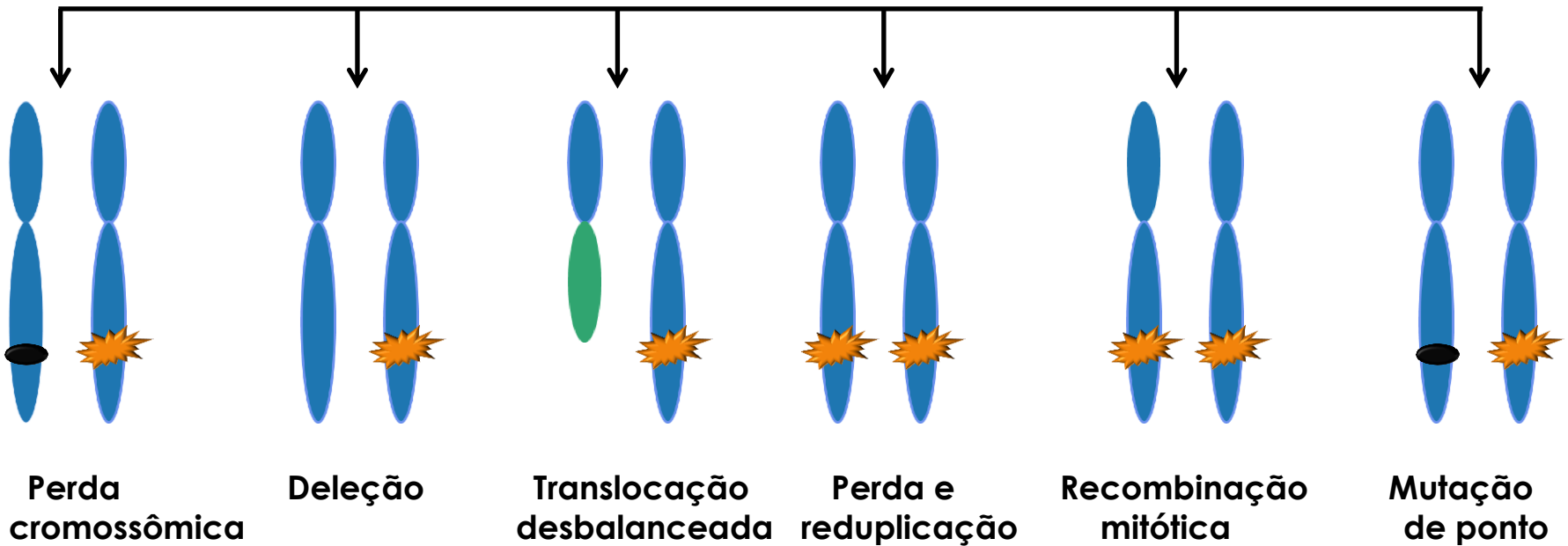
Genes de susceptibilidade ao
câncer

 Mutação na linhagem germinativa

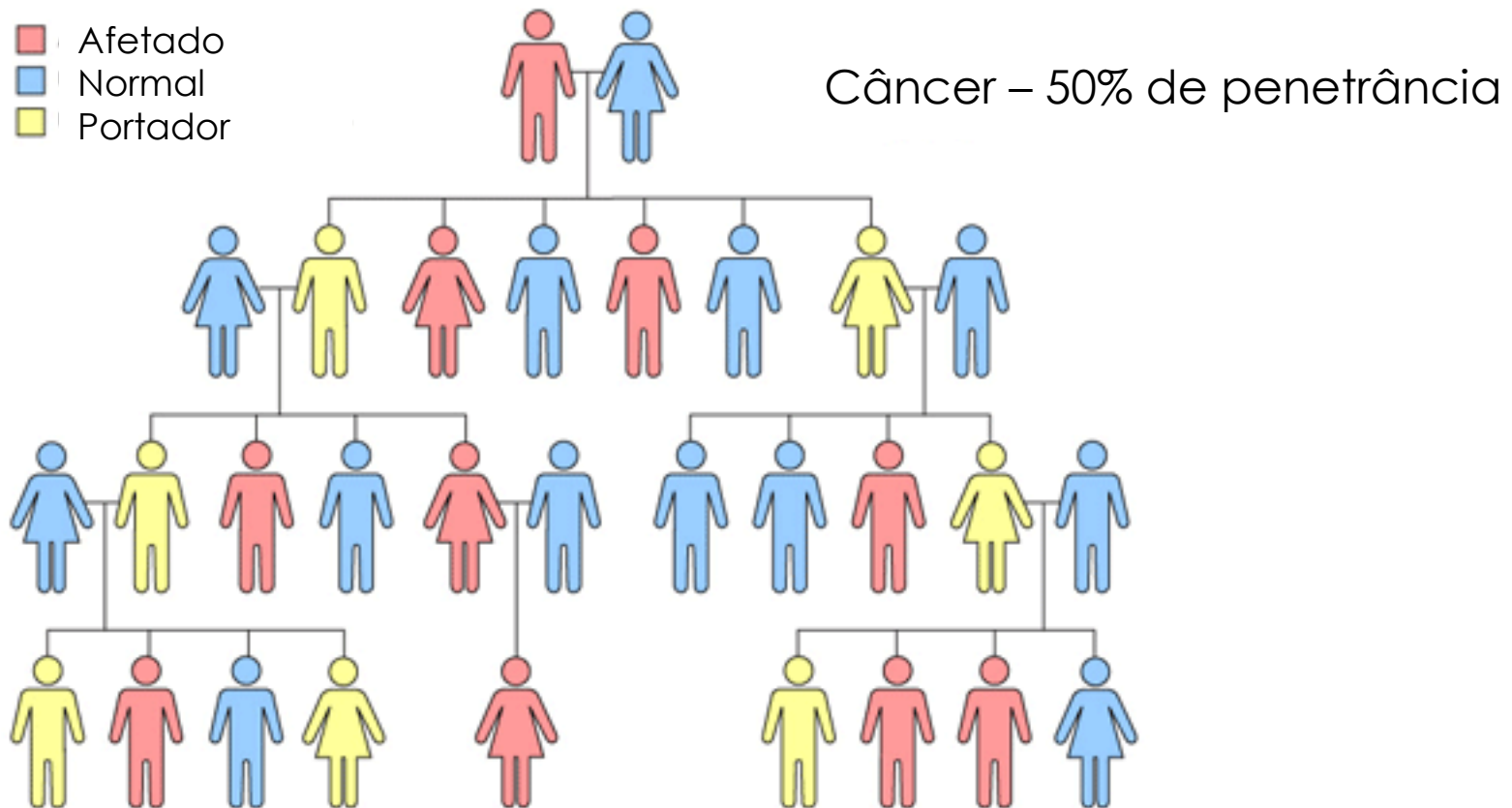
Perda de Heterozigose (LOH)



Perda do alelo normal



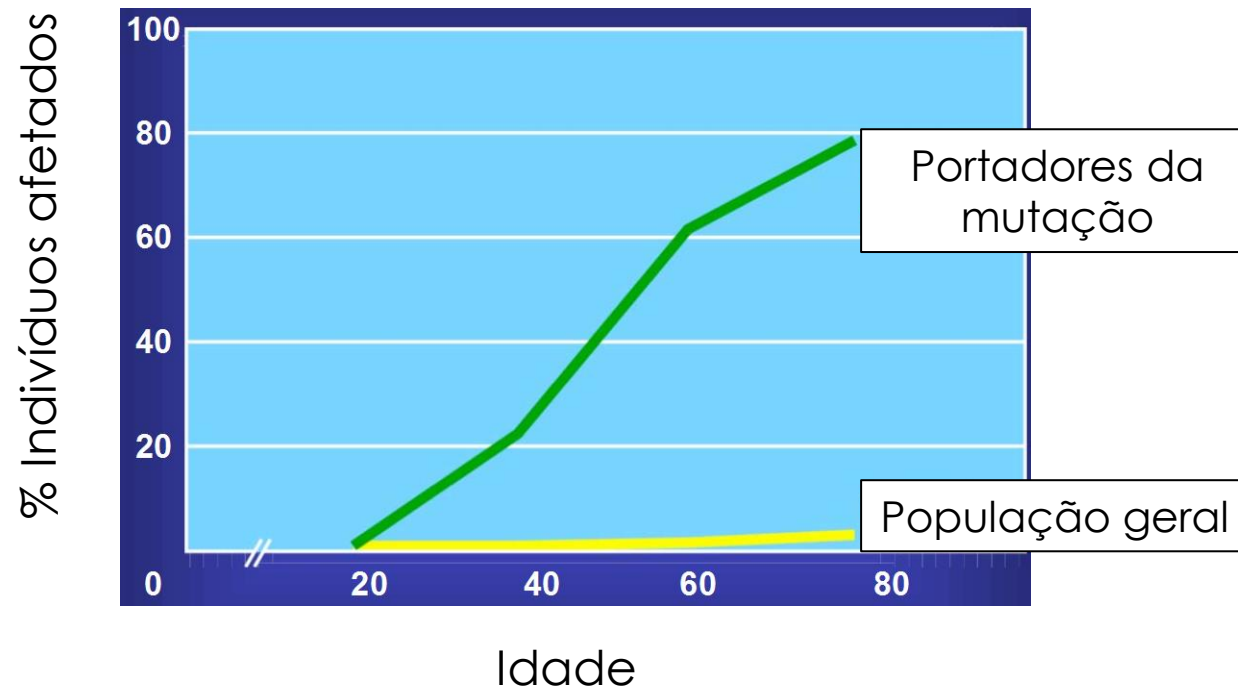
Genótipo e fenótipo



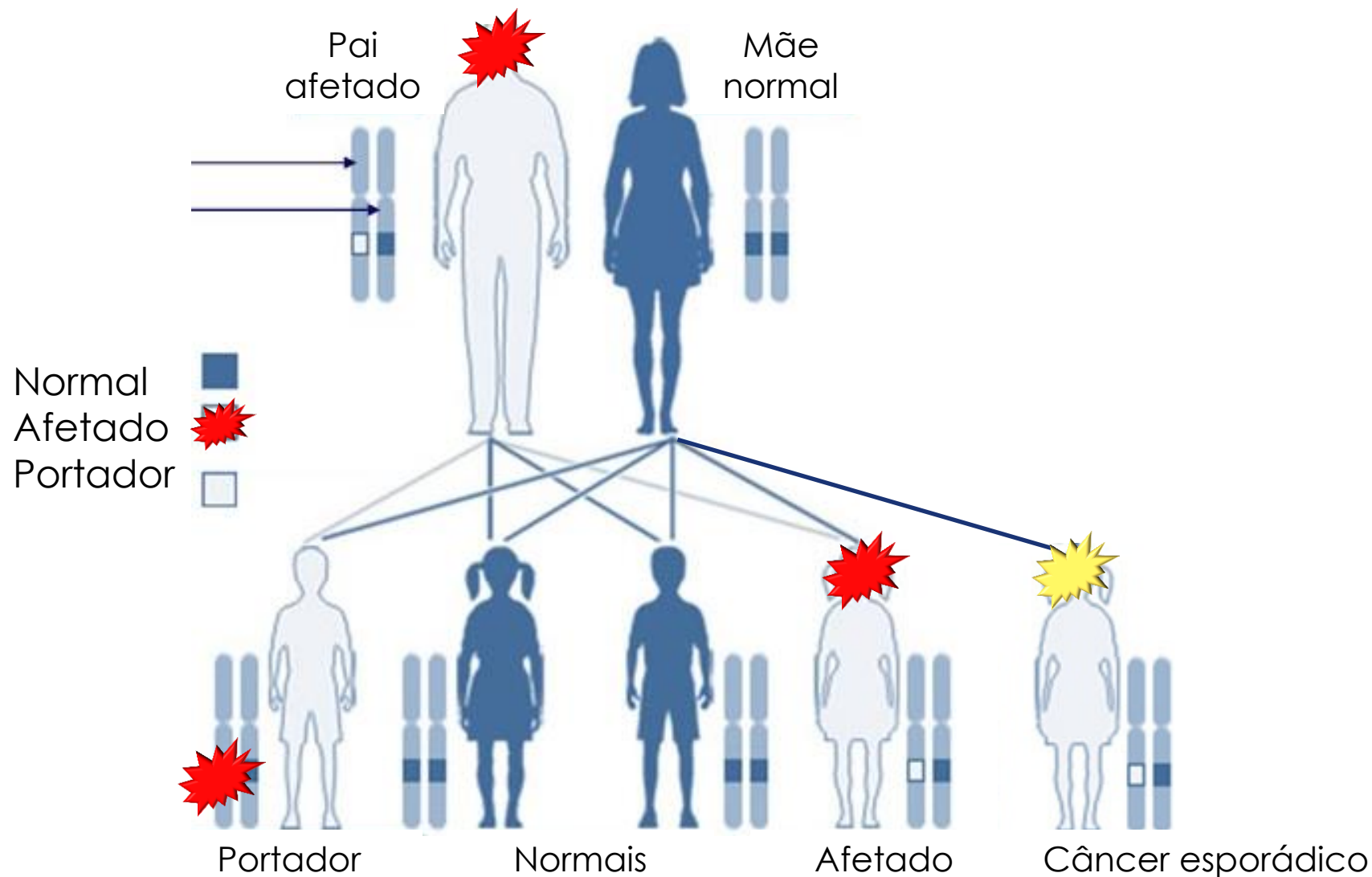
Penetrância - Idade

Câncer colorretal

Mutação *mismatch repair*- HNPCC

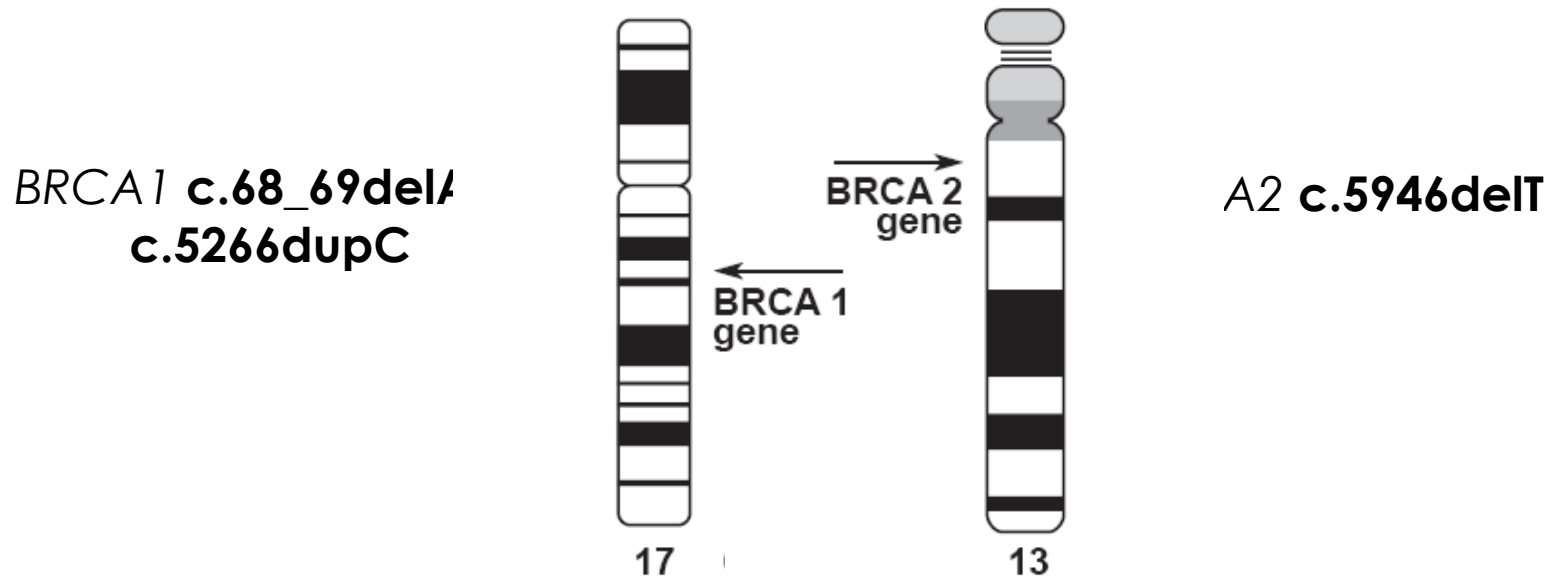


Penetrância incompleta



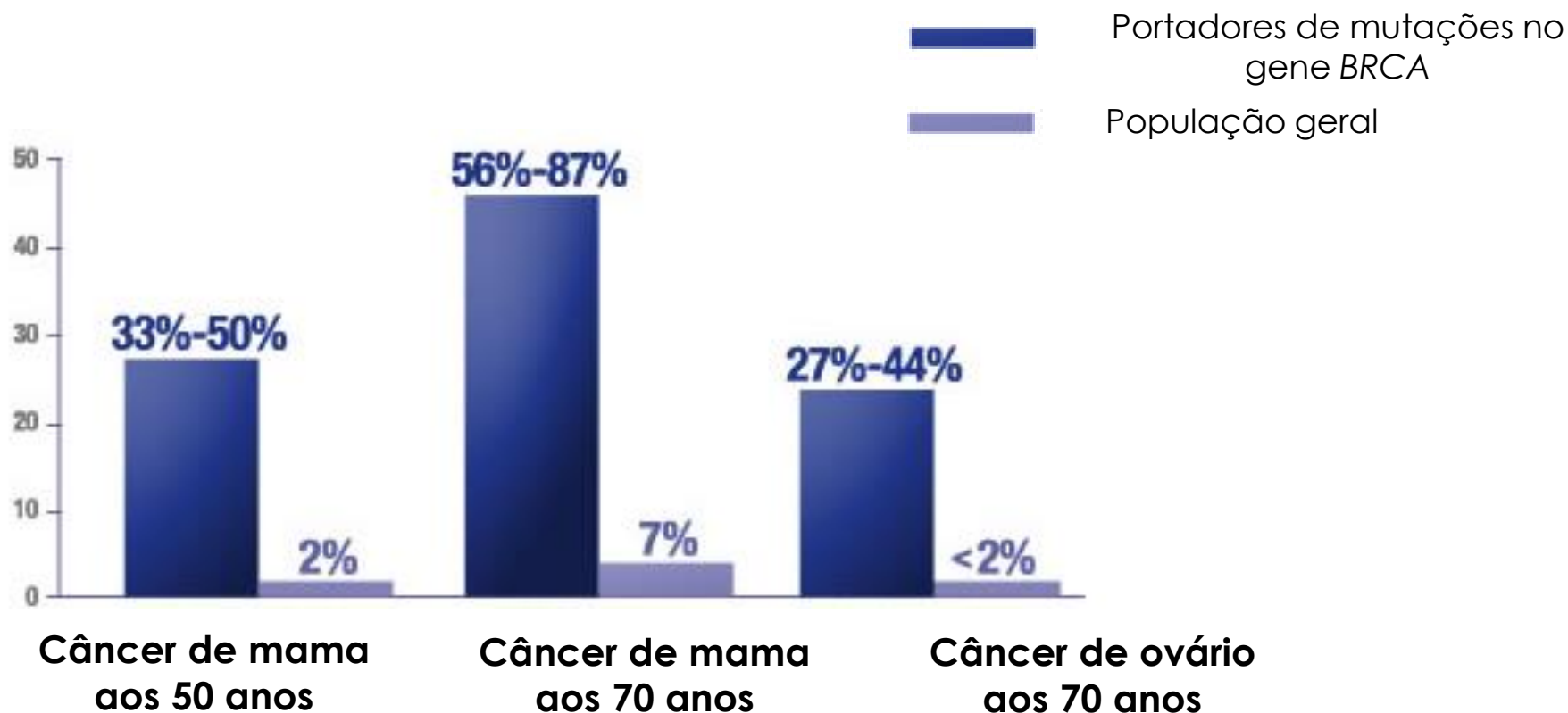
Efeito Fundador – População Ashkenazi

Frequência 1:40

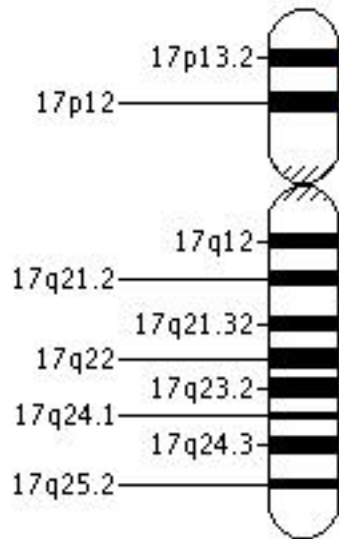


Câncer de mama e ovário

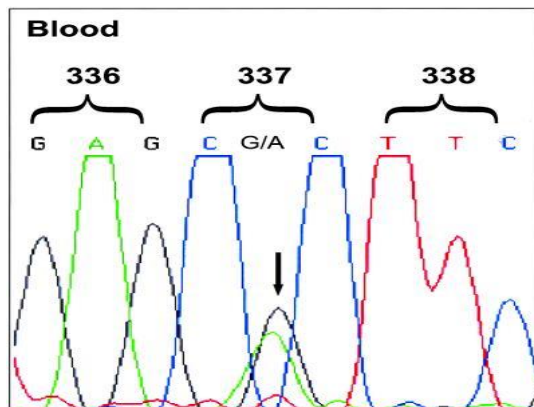
Mutações no gene *BRCA* - Risco de câncer



Efeito fundador – Região Sul do Brasil



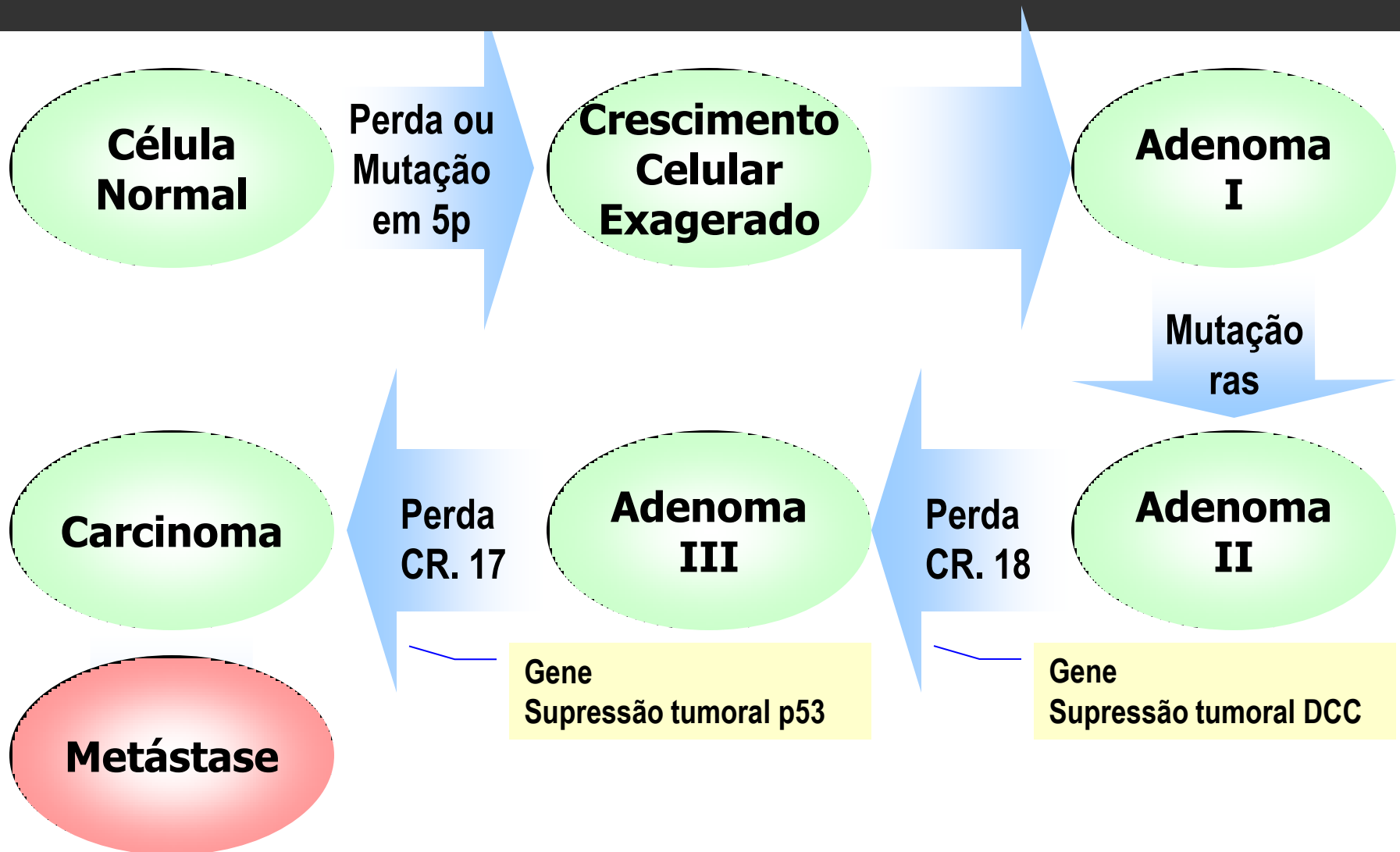
TP53



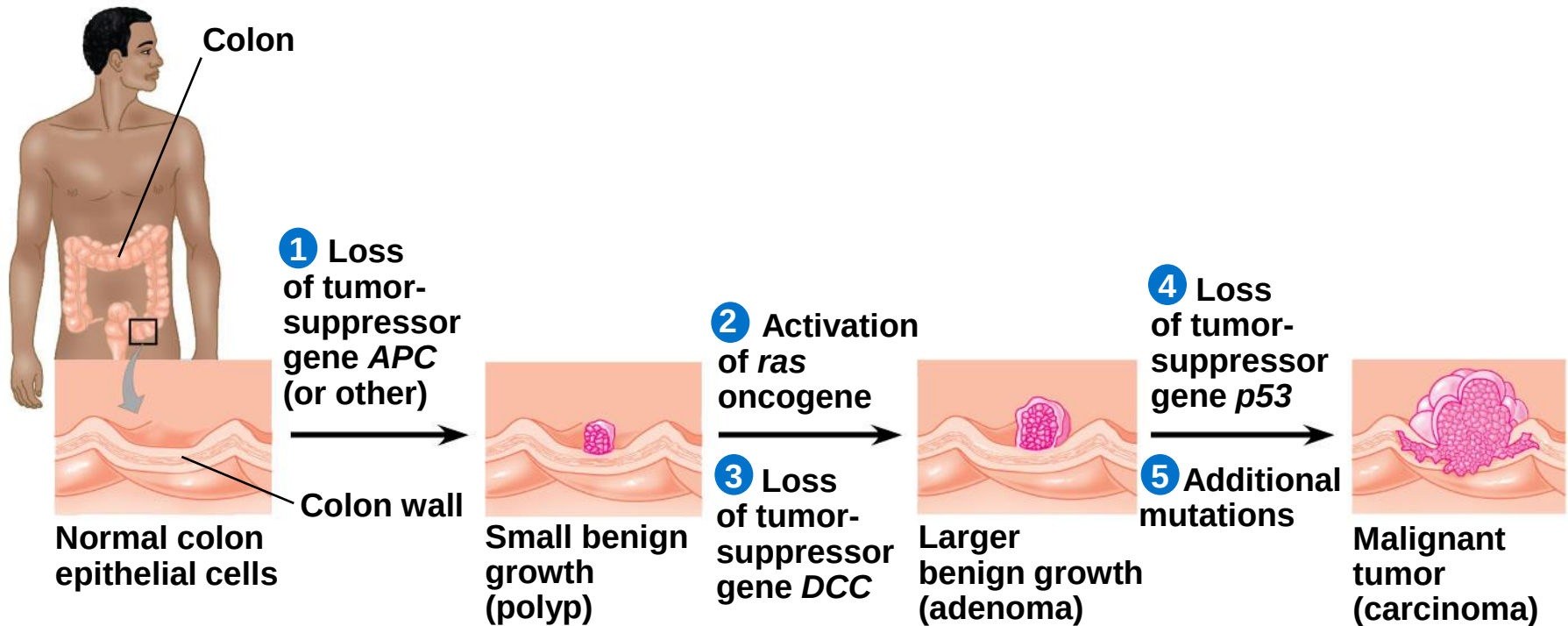
- **Carcinoma de adrenal,**
- Câncer de mama,
- Osteossarcoma,
- carcinoma de plexo coróide

Exemplos

Câncer de cólon



Oncogenes - RAS



Mecanismo de ativação de proto-oncogenes

Mecanismo	Tipo de gene ativado	Resultado
Mutação reguladora	Fatores de crescimento	Aumento da expressão ou secreção
Mutação estrutural	Receptores de fator de crescimento, proteínas de transdução de sinal	Autonomia de expressão
Translocação, inserção retroviral, amplificação do gene	Oncogenes nucleares	Expressão excessiva

Genes supressores tumorais

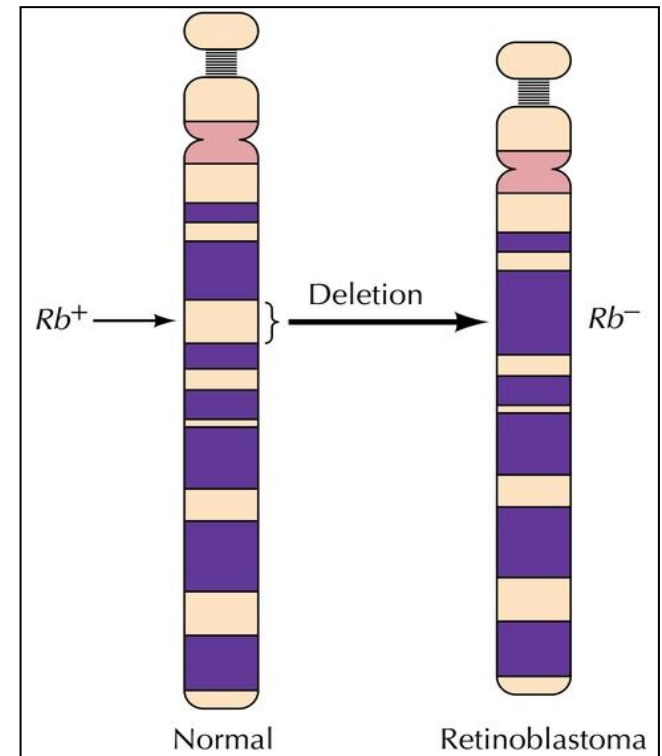
- Primeiro gene supressor de tumor descoberto $\Rightarrow$ *RB*
- Atuam recessivamente: ambas as cópias devem ser perdidas para a perda da função celular
- Teoria de Knudson:
 - primeiro alelo herdado com mutação (1o. Evento)
 - alelo normal perdido ou mutado na infância (2o. Evento) $\Rightarrow$ células da retina

• Perda de Heterozigose (LOH): perda do alelo (frequentemente por deleção ou monossomia)

• *RB*: controla a entrada do ciclo celular $\Rightarrow$ regula o ponto de restrição G1 $\Rightarrow$ S

Retinoblastoma

- Tumor maligno da retina
- Incidência: 1:20.000
- locus RB1 está em 13q14
- Penetrância é 90%



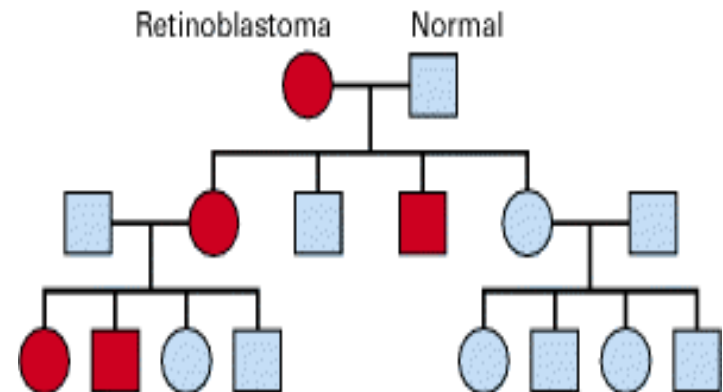
Retinoblastoma

- **Esporádico**
- Unilateral
- 60%
- Início tardio
- Mutação somática



Retinoblastoma

- **Hereditário**
- Bilateral
- 40%
- Múltiplo
- Início precoce
- 15% casos: unilateral



Risco 2º tumor (400 vezes maior de desenvolver tumores mesenquimais - sarcomas osteogênicos, fibrossarcomas e melanomas)

Genes supressores tumorais

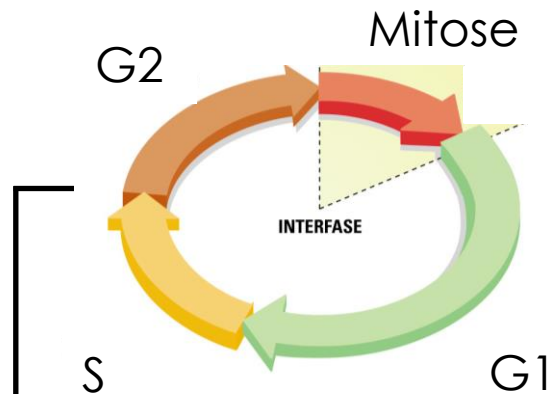
Gene	Localização	Câncer hereditário	Câncer esporádico
RB1	13q14	Retinoblastoma	Retinoblastoma, carcinoma de bexiga, mama, esôfago, pulmão, osteossarcoma
APC	5q21	Polipose adenomatosa familiar	Carcinoma de cólon, reto, pâncreas e estômago
NF1	17q11	Neurofibromatose tipo I	Carcinoma de cólon e astrocinoma
NF2	22q12	Neurofibromatose tipo II	Meningioma, schwanoma
p53	17p13	S. Li-Fraumeni	Carcinoma de bexiga, mama, cólon e reto, esôfago, fígado, pulmão, ovário, cérebro, lifomas e leucemias, osteossarcoma
VHL	3p25	D. Von-Hippel Lindau	câncer renal
WT1	11p13	Tumor de Wilms	Tumor de Wilms
p16 ou MTS1	9p21	Melanoma familiar	Melanoma, tumor cerebral, leucemia, carcinoma de bexiga, mama, rins, pulmão, ovário, sarcomas

Genes de reparo do DNA

- Instabilidade genômica
- Mutações podem afetar as vias de regulação do crescimento e diferenciação celular
- Susceptibilidade a quebras cromossômicas induzidas por raios X, luz ultravioleta e certos agentes químicos.

Falha no Reparo

Consequências



Parada no ciclo celular



Apoptosis



Inibição

- Transcrição
- Replicação

▪ Mutações

▪ Aberrações cromossômicas

Câncer

Envelhecimento

Doenças congênitas

Xeroderma pigmentoso

- Defeitos na via de reparos por excisão de nucleotídeos (**NER**)
- **Mutações em genes de reparo**

XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG

- Susceptibilidade elevada de desenvolvimentos de **câncer de pele**
- Média de idade: 8 anos



Herança autossômica recessiva

Síndrome	Tumor	Gene
Ataxia Teleangectasia	Linfoma	<i>ATM</i>
Síndrome de Bloom	Tumores sólidos	<i>BLM</i>
Xeroderma pigmentoso	Câncer de pele	<i>XPB,</i> <i>XPA,</i> <i>XPB</i>
Anemia de Fanconi	Leucemia mielóide aguda	<i>FACC,</i> <i>FAGA</i>

GENES E HERANÇA

Herança dominante

Oncogenes
ganho de função

v-sis → glioma e fibrosarcoma
v-erbB → sarcoma
v-abl → leucemia
neu → neuroblastoma

Herança recessiva

Supressores de tumor
perda de função

Rb1 → retinoblastoma hereditário
p53 → síndrome de Li-Fraumeni
BRCA1 → câncer mamário e ovariano
NF1 → neurofibromatose 1

→ Predisposição ao câncer

MUTAÇÕES GERMINATIVAS

*Através das predisposições herdadas
pode-se estimar o risco individual de
se adquirir uma forma específica
de câncer*



Susceptibilidade ao câncer: lacunas

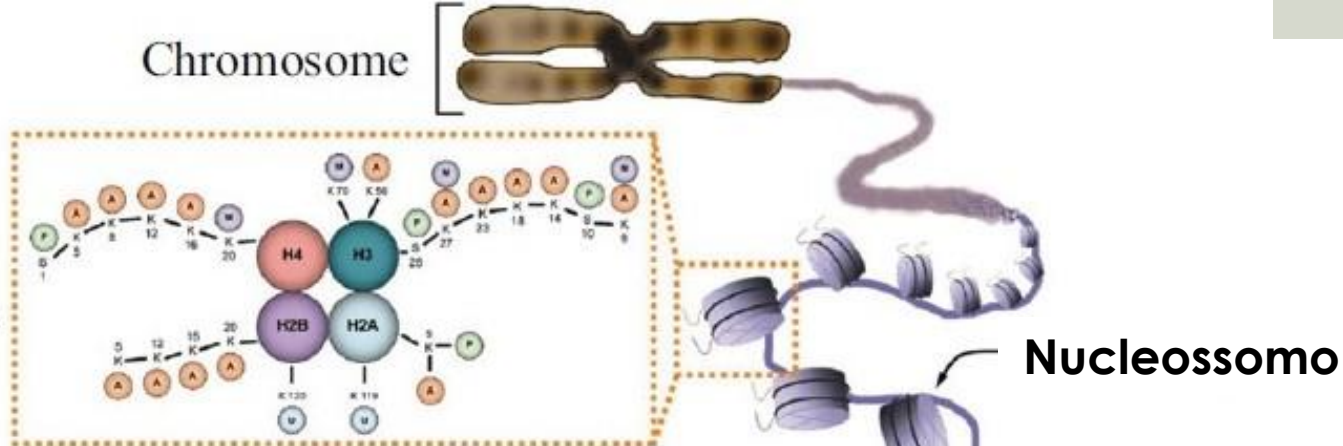


- **Câncer de mama**

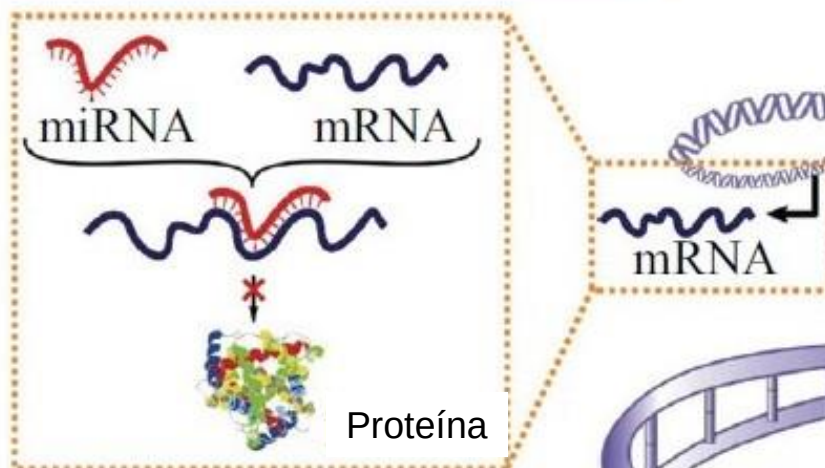
- 5-10% dos casos tem mutação nos genes *BRCA1/BRCA2*
- 10-20% dos casos familiares não apresentam mutação nos genes *BRCA1/BRCA2*

Mecanismos epigenéticos

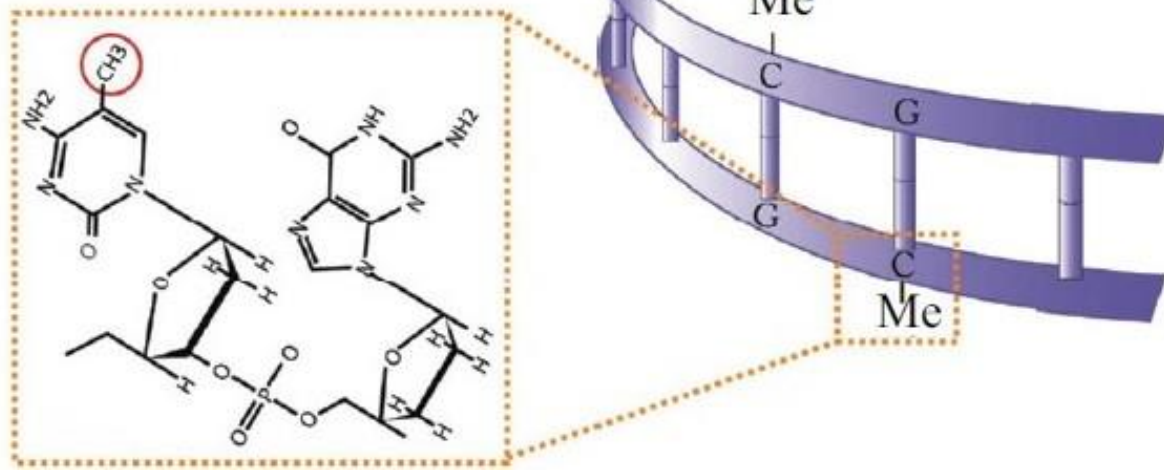
**Modificação
de histonas**



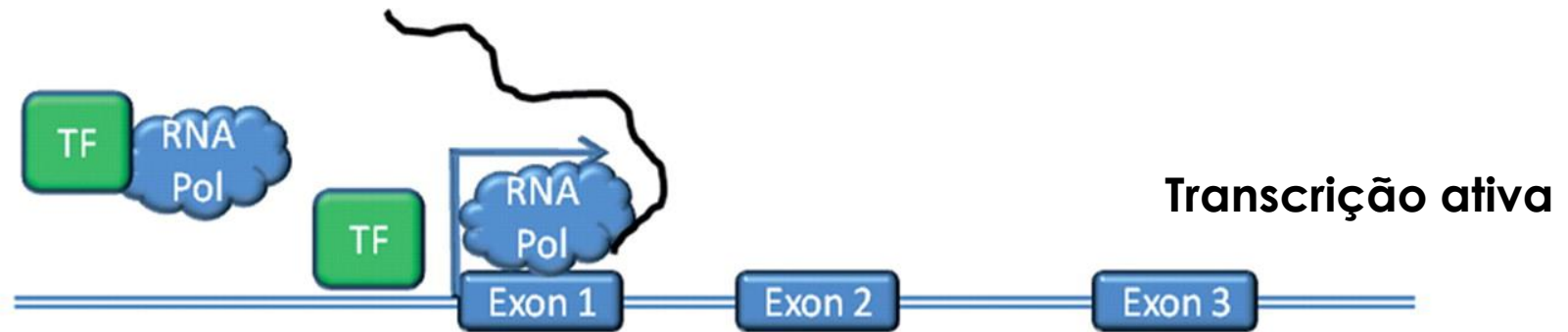
**RNA de
interferência**



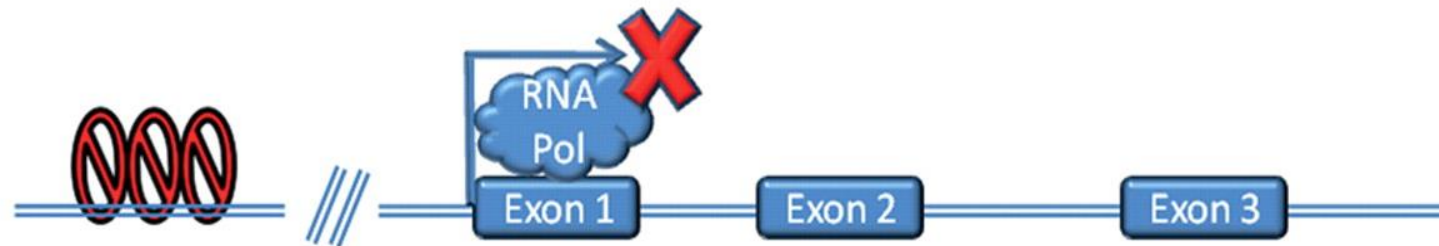
**Metilação
do DNA**



Silenciamento gênico - Metilação do DNA – Ilhas CpG



Metilação das ilhas CpG

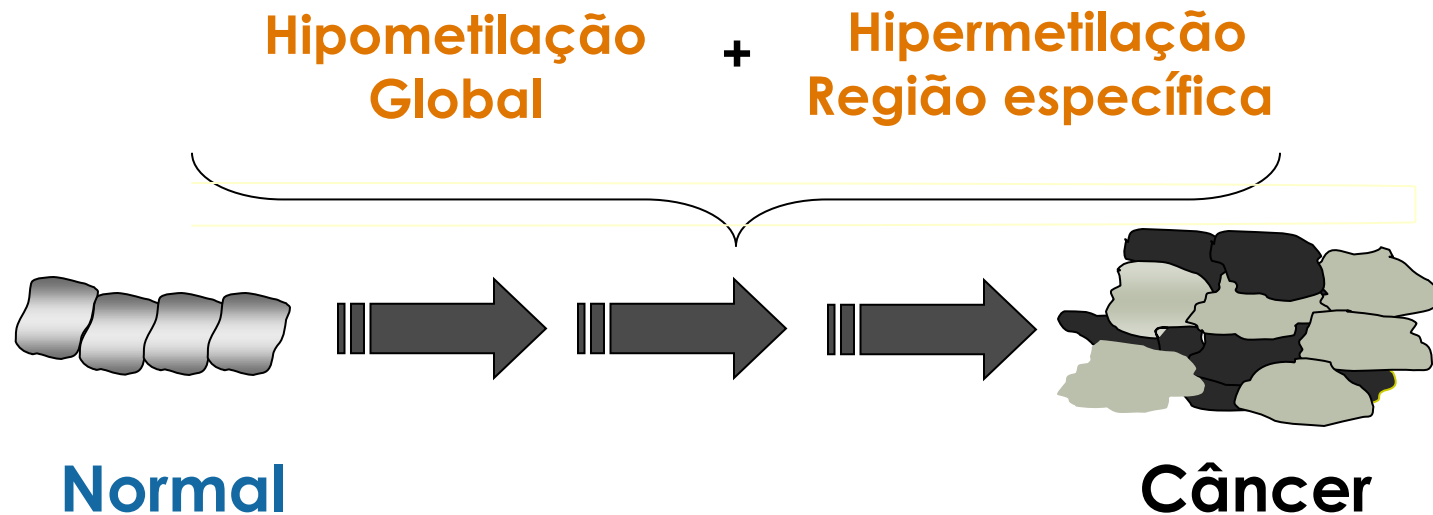


Metilação das ilhas CpG – distante da região promotora

Alterações epigenéticas e câncer

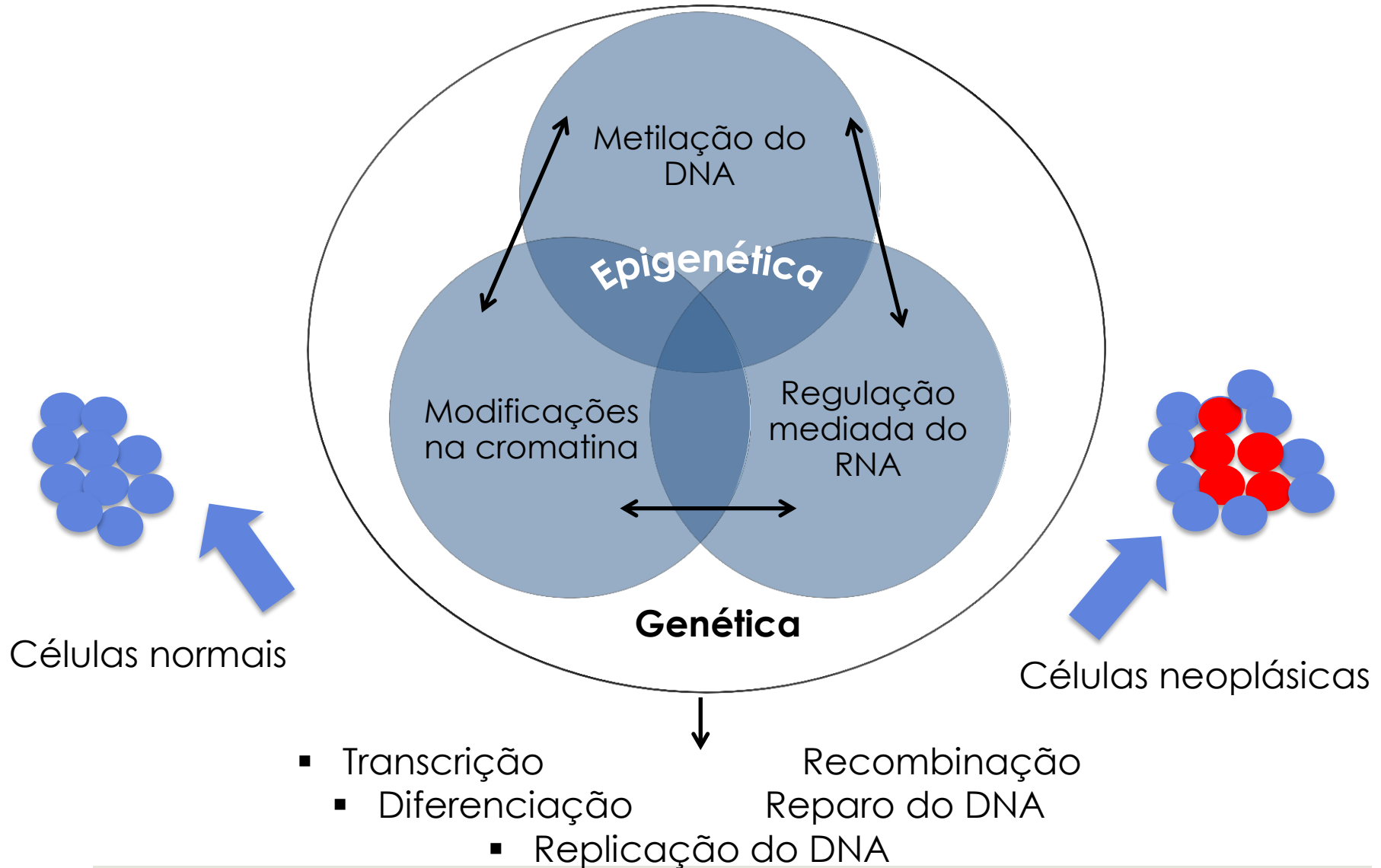
- Silêncio transcricional de genes supressores tumorais pela hipermetilação e desacetilação de histonas na região promotora
- Hipometilação genômica global
- Perda de eventos imprintados
- Falta epigenética da regressão de parasitas intragenômicos
- Aparente defeito genético nos genes relacionados com a cromatina

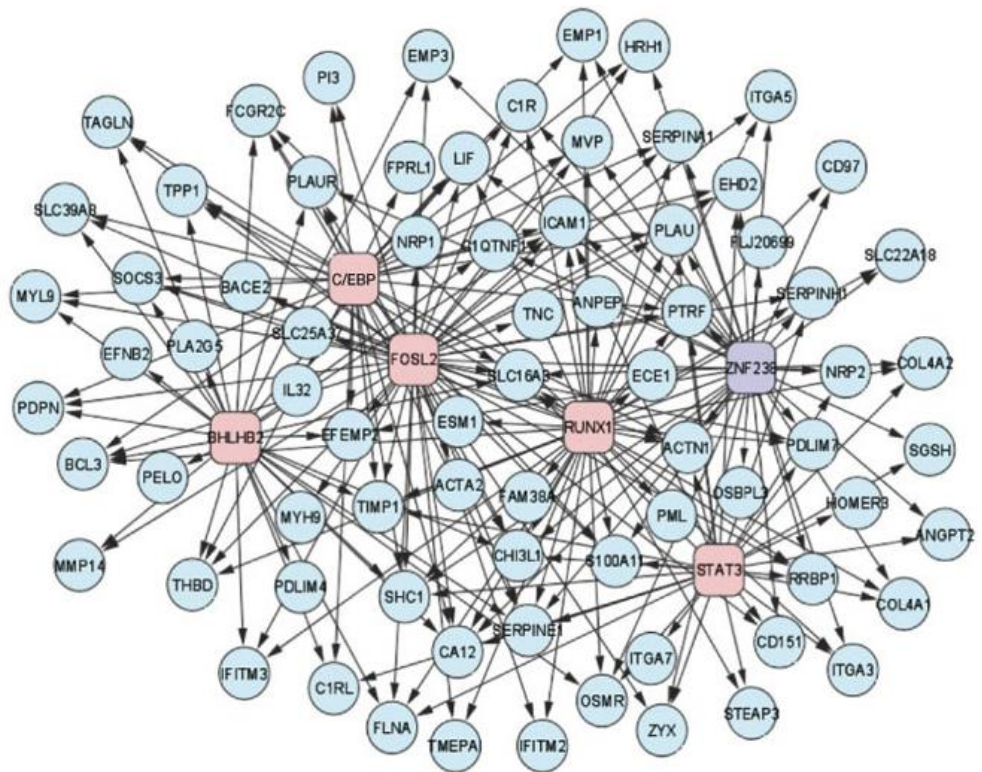
Alterações no padrão de metilação do DNA



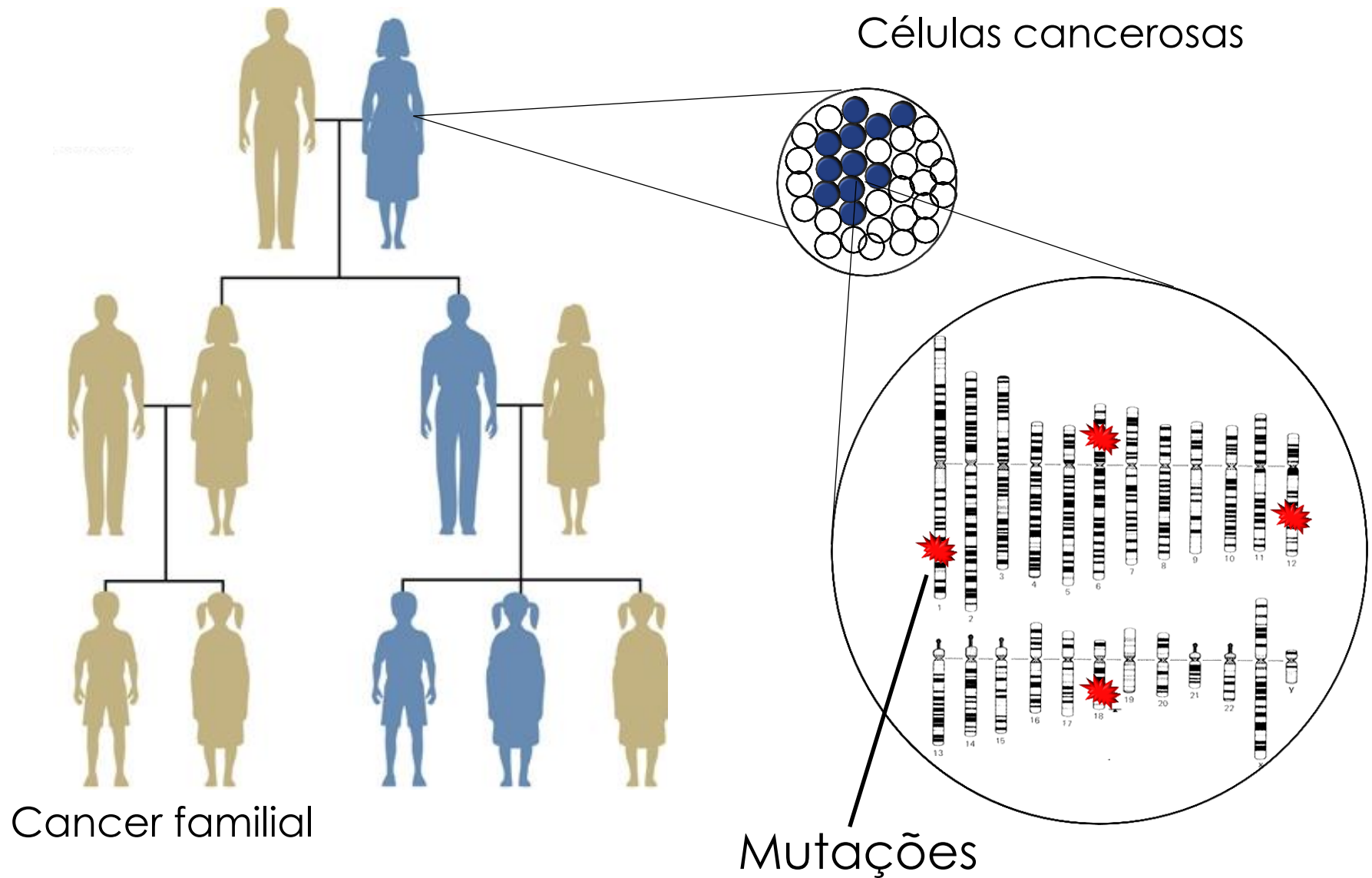
Acúmulo de alterações epigenéticas

Sinais intra e extracelulares



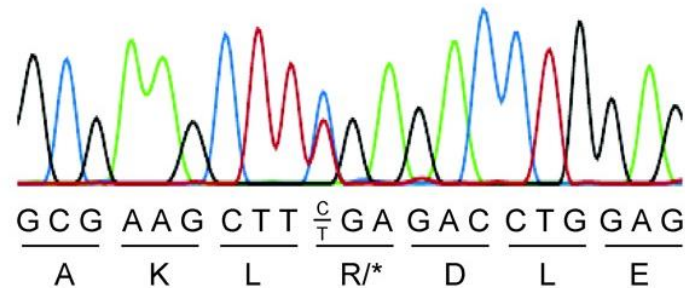
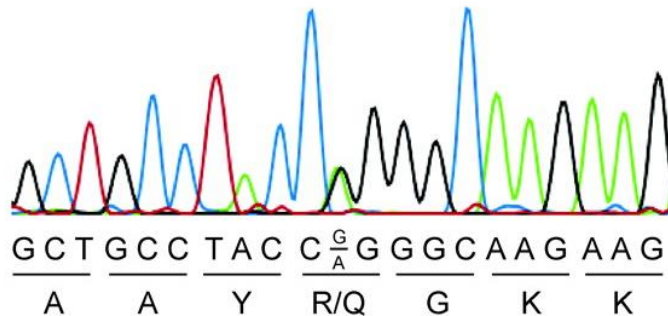


Genômica do Câncer

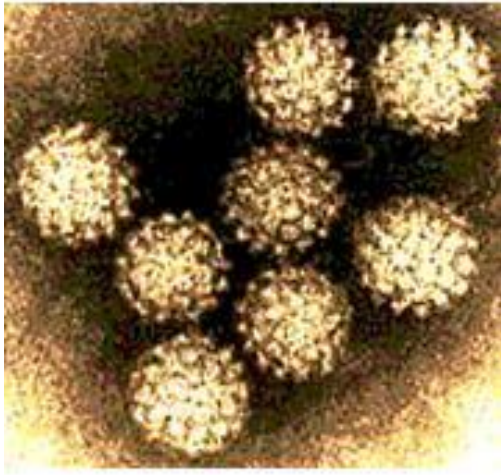


Identificação de genes do câncer

- **Investigação larga escala**
- Mutações – SNP array
- Expressão gênica
- Sequenciamento em larga escala



Tratamiento



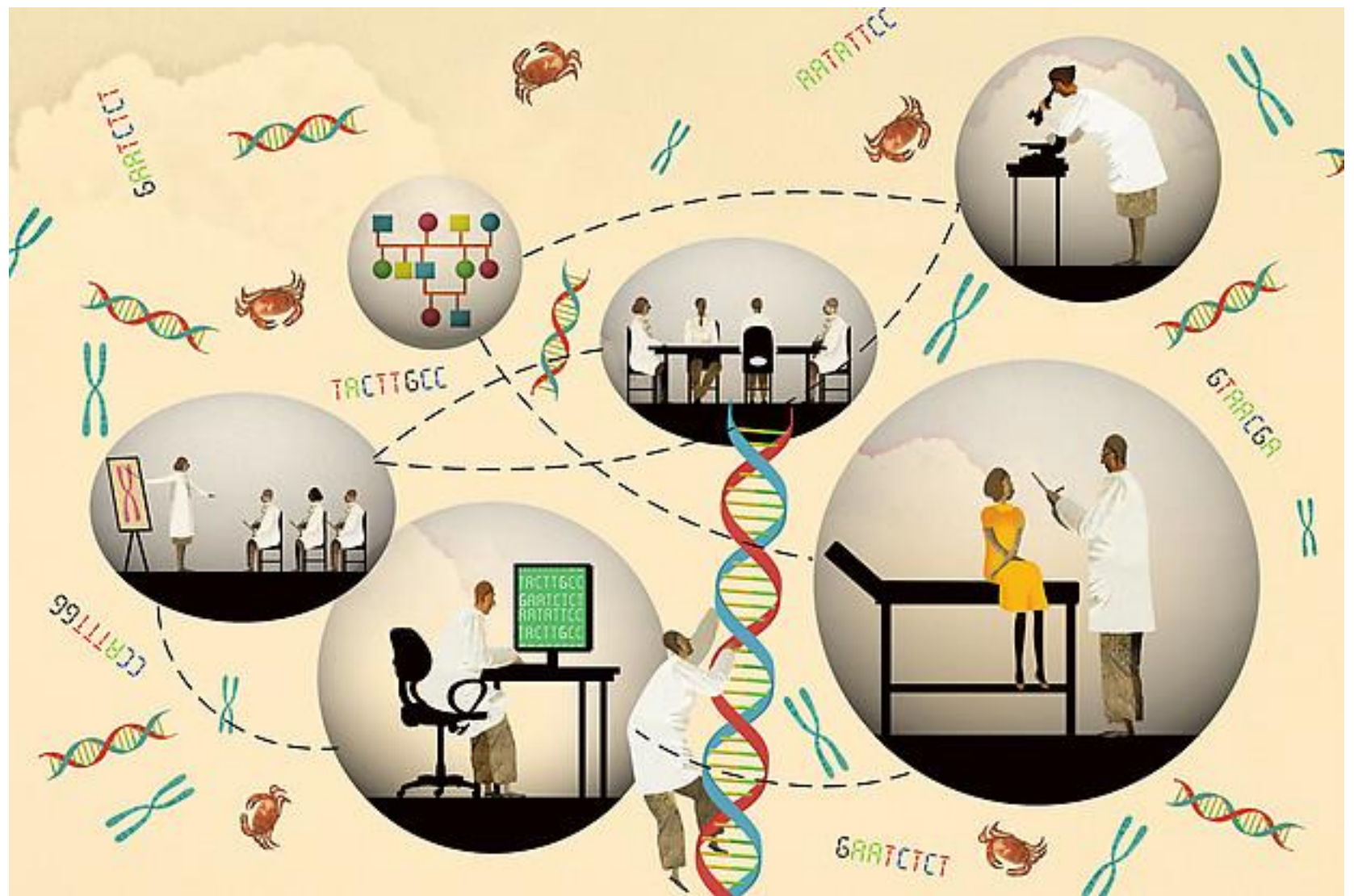
Vacina cancer de útero



Imunovacina

Genotipagem de tumores

- Doença residual mínima
- Tratamento individualizado
- Farmacogenômica
 - Indivíduos
 - Tumor
- **Otimização terapias anti-tumorais**
 - Fatores adversos



Triagem –

Predisposição genética para o câncer

- importante para a prevenção da doença
- devem ser realizados por laboratório especializado
- o médico que solicita o exame deve saber interpretá-lo
- deve ser realizado após informação e conhecimento prévio do paciente
- o teste deve ser seguido de aconselhamento
- o paciente não deve tirar suas próprias conclusões sobre o exame
- o resultado do exame deve ser sigiloso.

Dilemas éticos

- ▣ Todas os indivíduos devem ser testados?
- ▣ Qual a percentagem de erro do teste?
- ▣ O teste positivo significa que o indivíduo desenvolverá a doença? Em que idade?
- ▣ Quais as repercussões psicológicas do teste?
- ▣ As cirurgias mutilantes profiláticas devem ser realizadas?
- ▣ Essas cirurgias reduzem a probabilidade de desenvolver a doença?
- ▣ Qual a consequência de um teste positivo para os familiares do indivíduo testado?
- ▣ Os testes devem ser feito com um código de números ou pseudônimos?

**Se eu tivesse uma história
Familiar, eu faria o teste
De predisposição
Ao câncer ?????**



Questões para fixação

- Quais as principais alterações genéticas associadas ao desenvolvimento do câncer?
- Cite as principais classes de genes envolvidos com a progressão celular desordenada.
- Qual a diferença entre cânceres esporádicos e hereditários?
- Discutir a importância da investigação de marcadores tumorais