



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Regulação da expressão gênica na carcinogênese:

Oncogenes e supressores de tumor

Enrique Boccardo

Departmento de Microbiologia

ICB/USP

eboccardo@usp.br

Ciclo celular

- Processo pelo qual as células e todos seus componentes, incluindo seu material genético, são replicados para formar duas células filhas

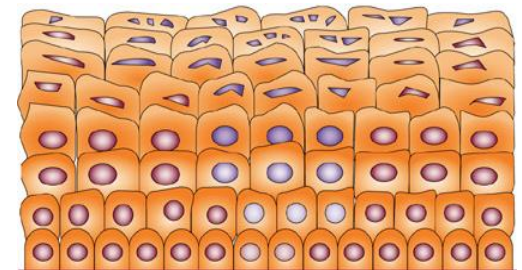
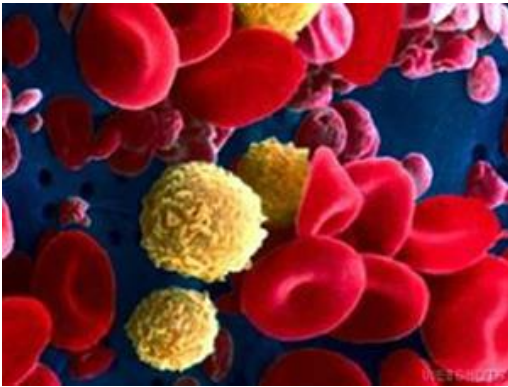
O processo e bastante semelhante em células eucariontes

- célula humana – 24h
- levedura – 90min

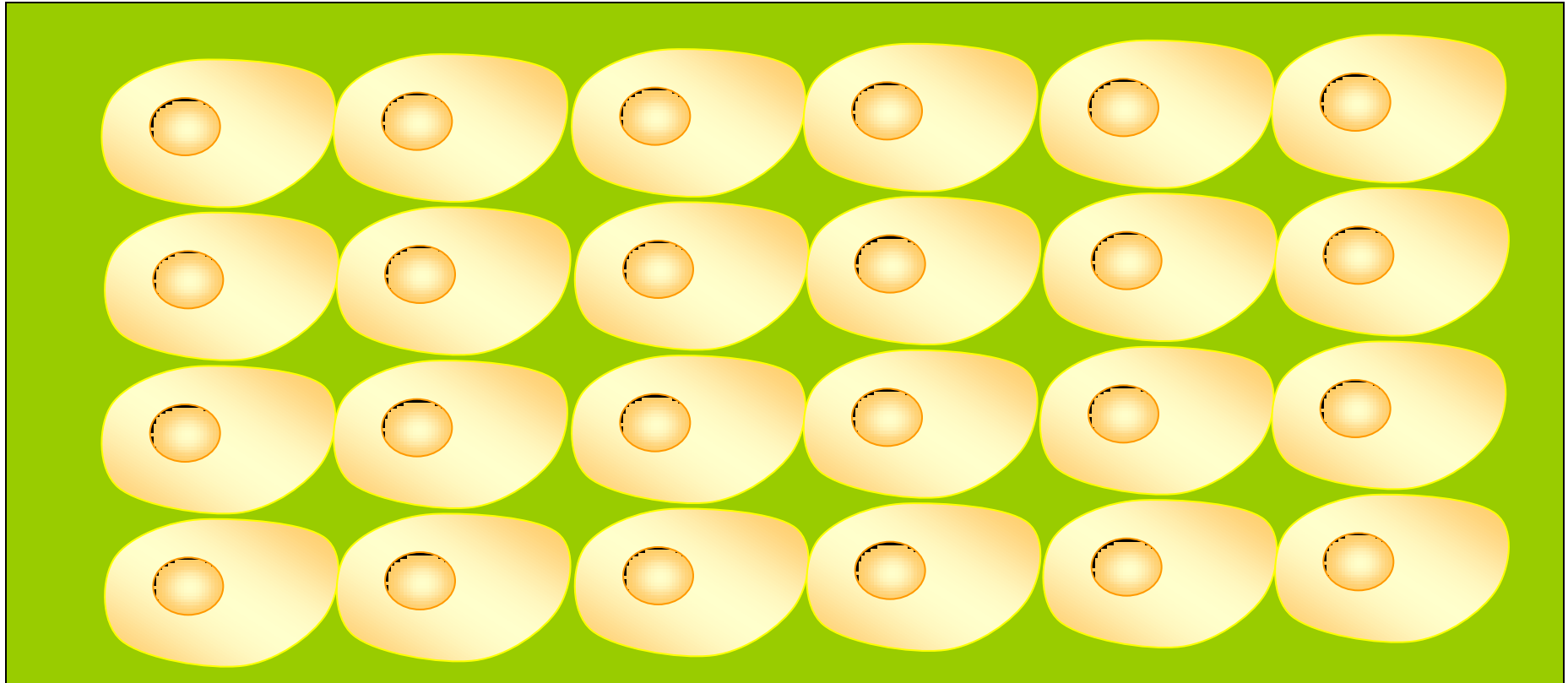
Ciclo celular



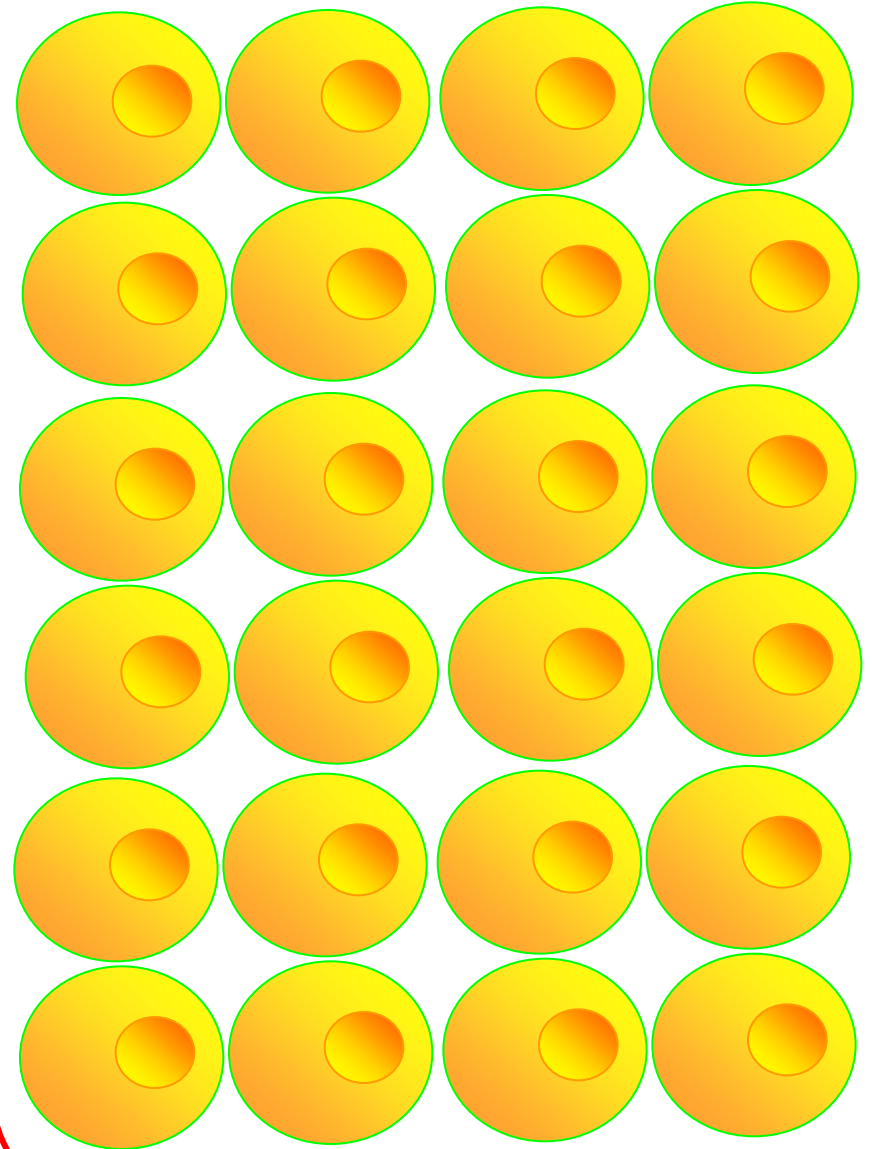
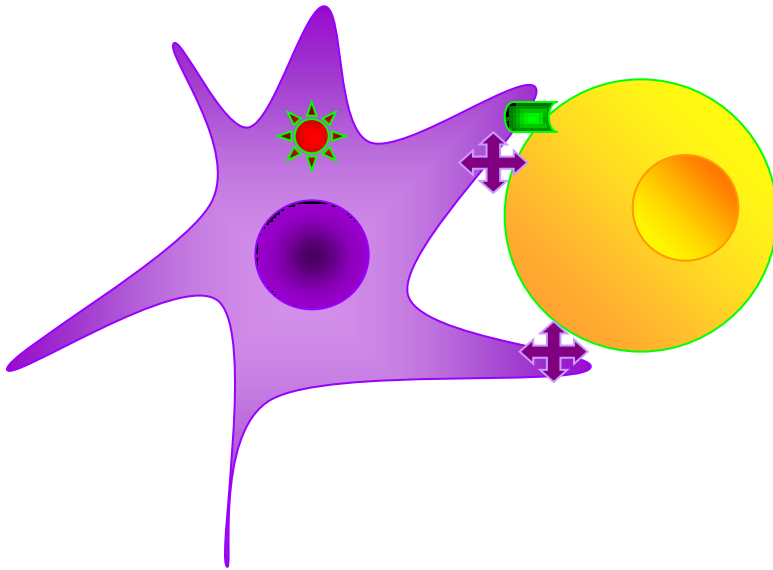
Ciclo celular



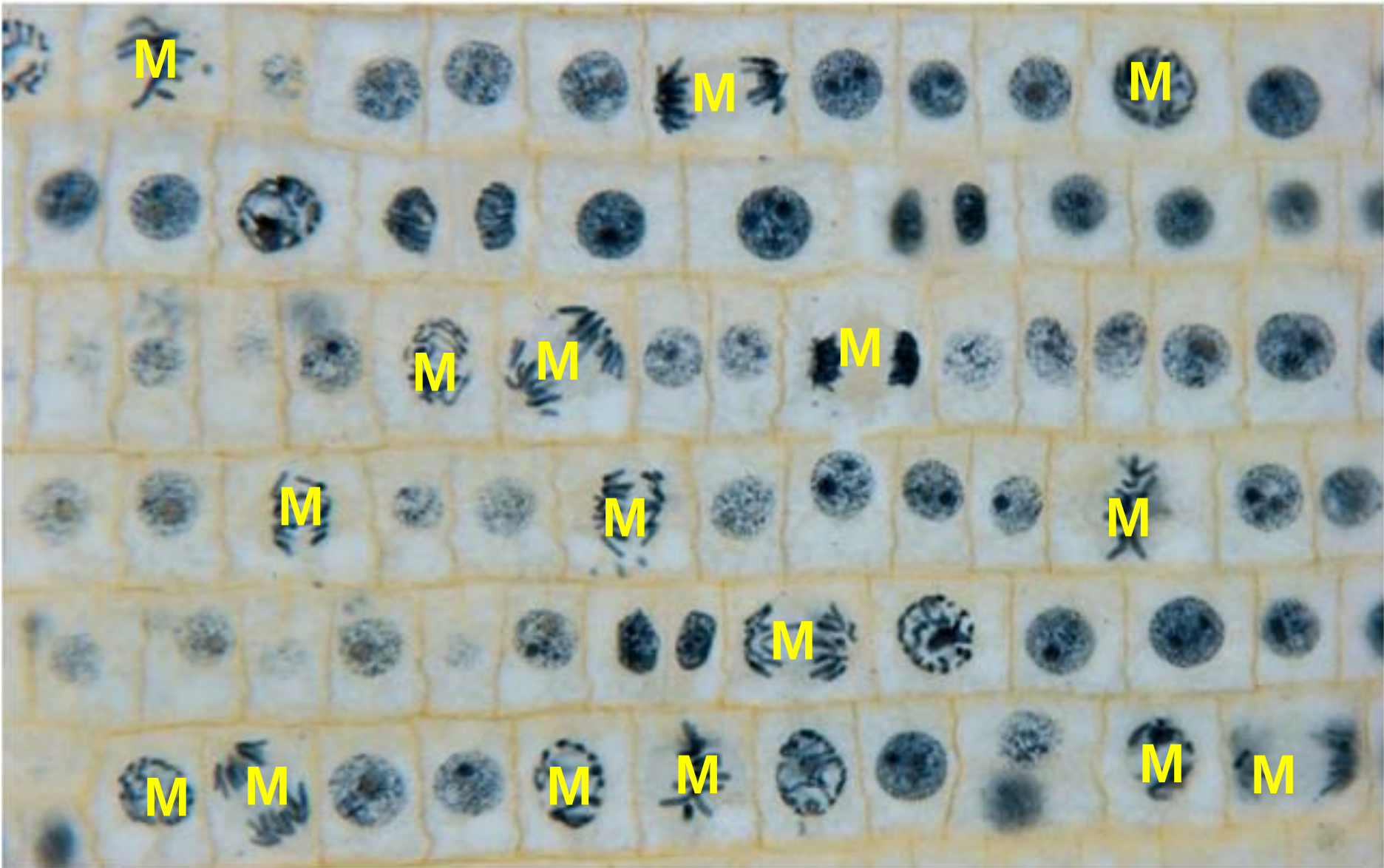
Ciclo celular



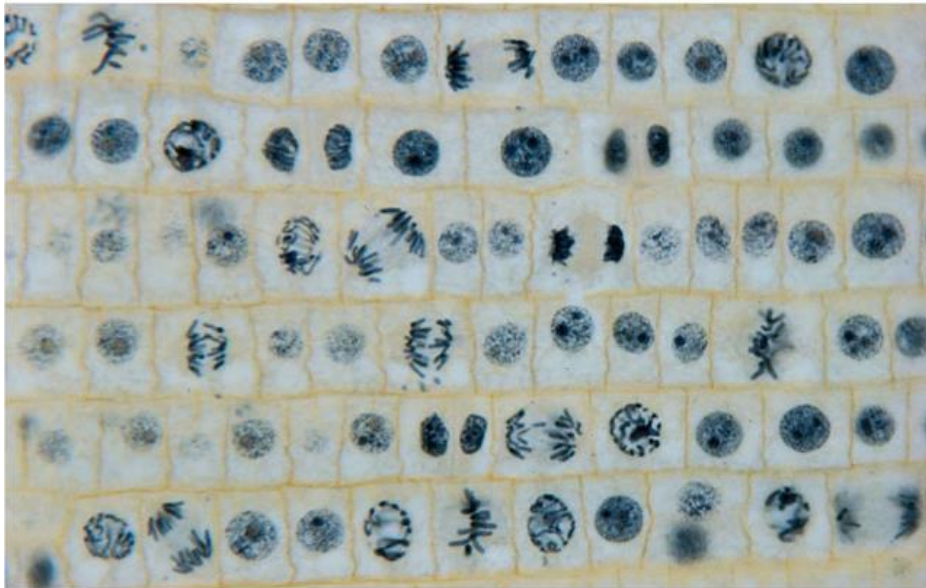
Ciclo celular



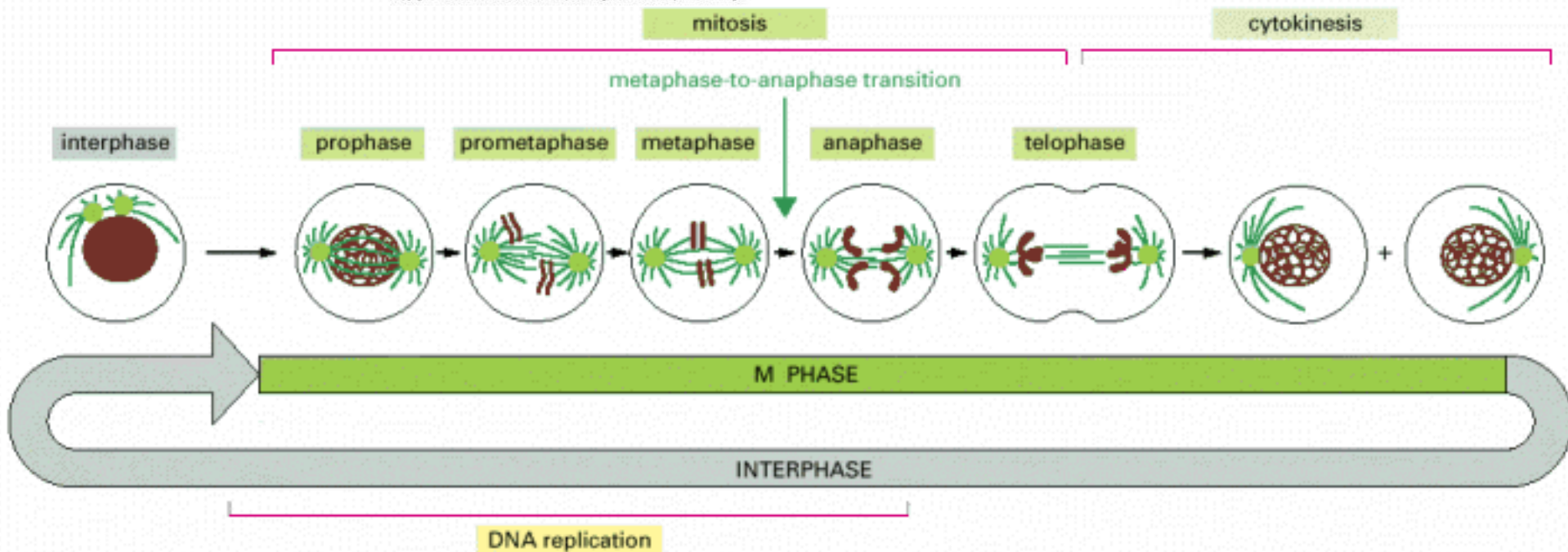
Ciclo celular



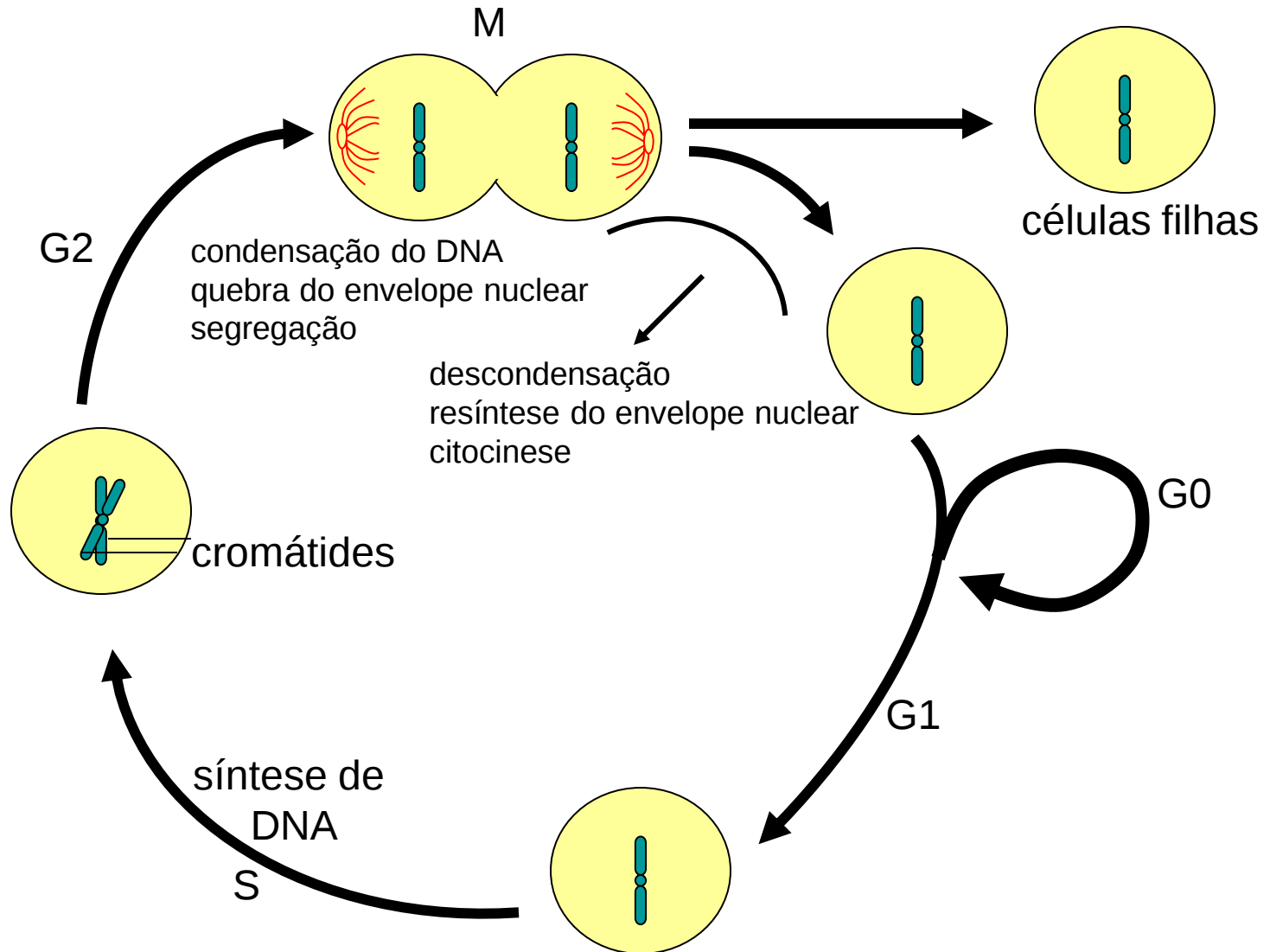
Ciclo celular



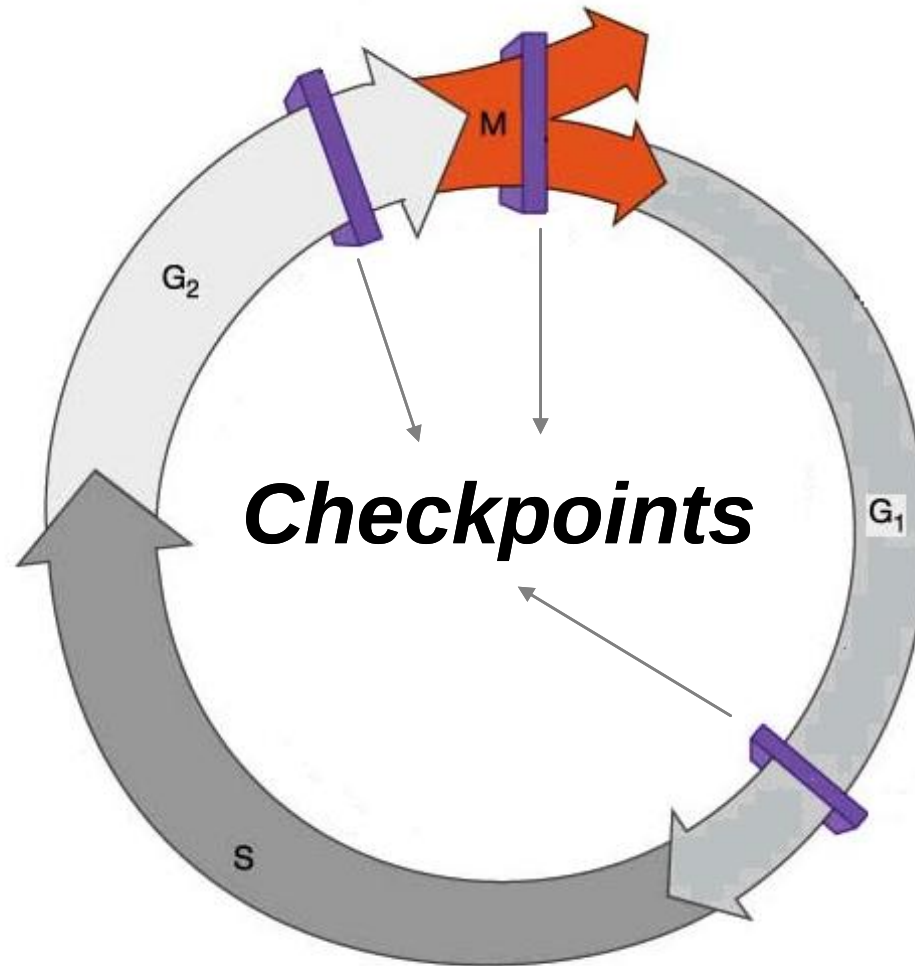
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.



Ciclo celular



Ciclo celular



Ciclo celular

G2-M Transition

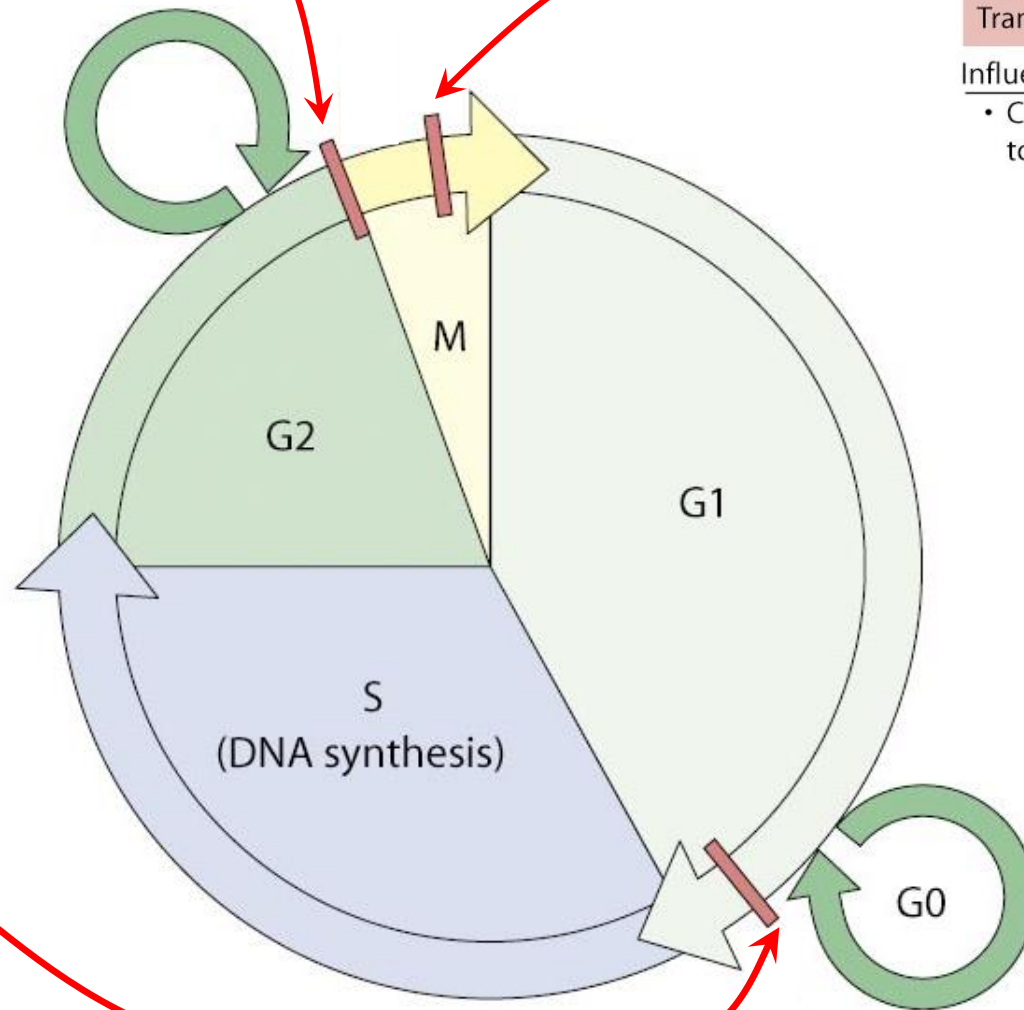
Influenced by:

- Cell size
- DNA damage
- DNA replication

Metaphase-Anaphase Transition

Influenced by:

- Chromosome attachments to spindle

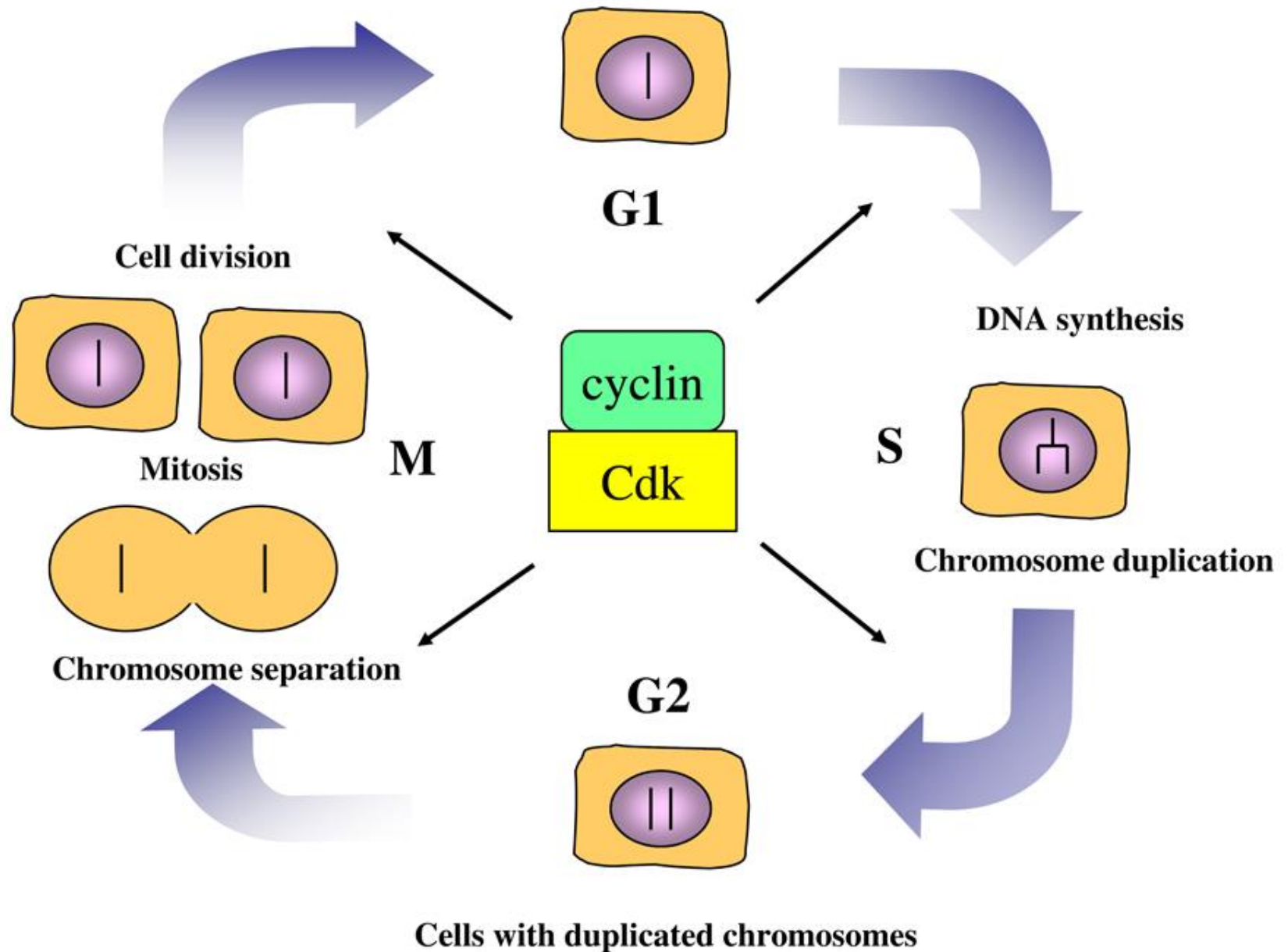


Restriction Point (Start)

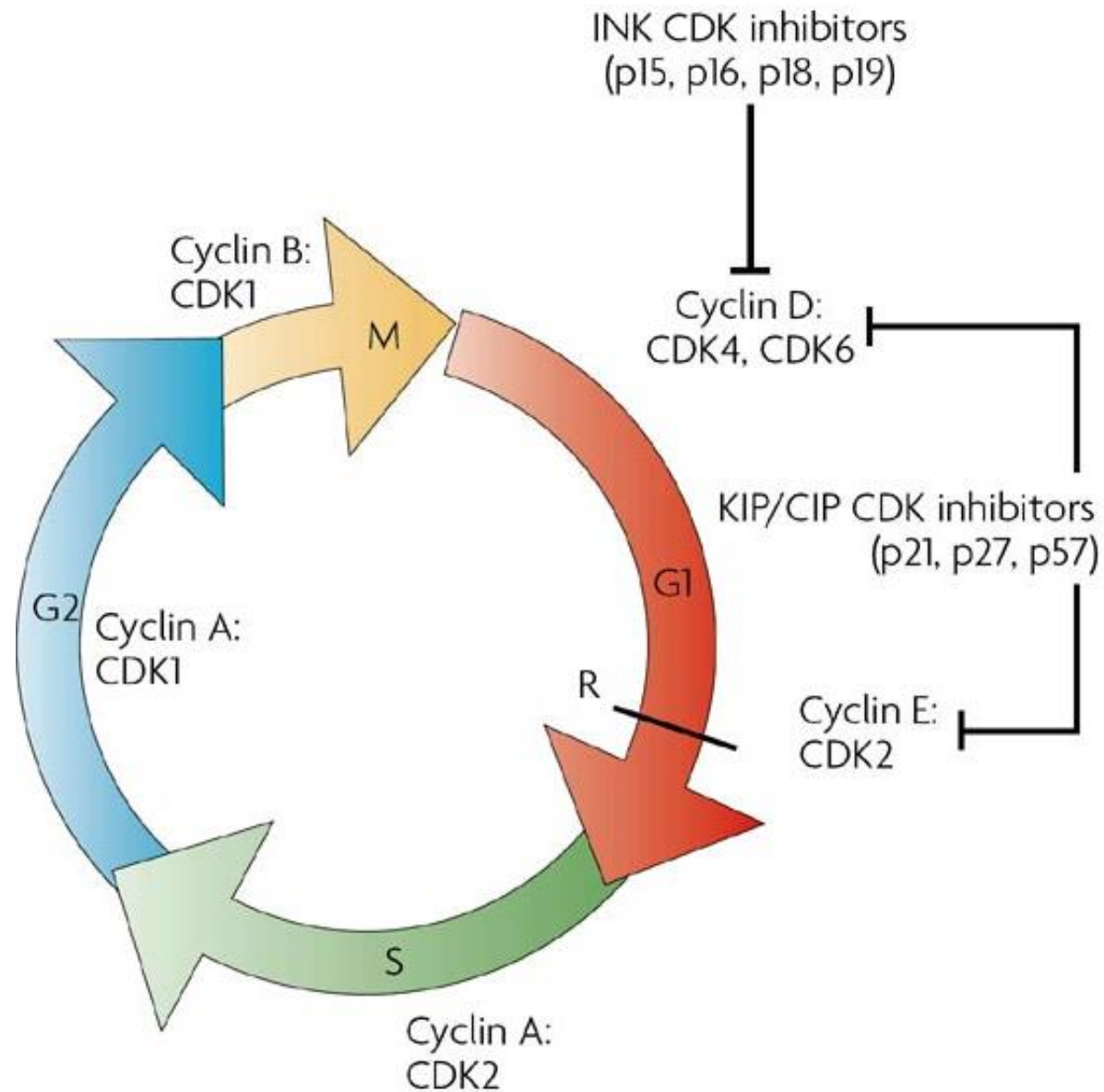
Influenced by:

- Growth factors
- Nutrients
- Cell size
- DNA damage

Ciclo celular

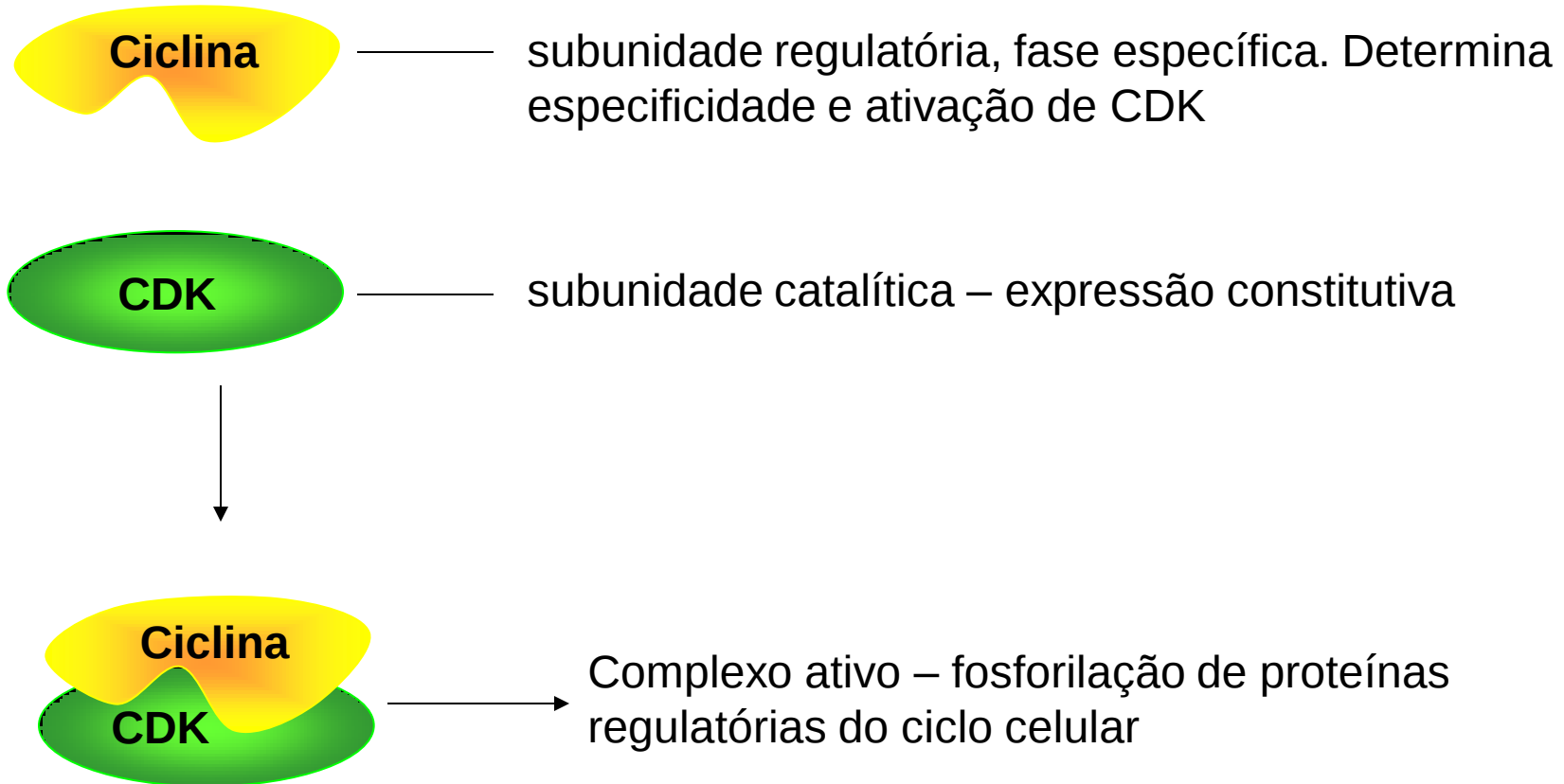


Ciclo celular



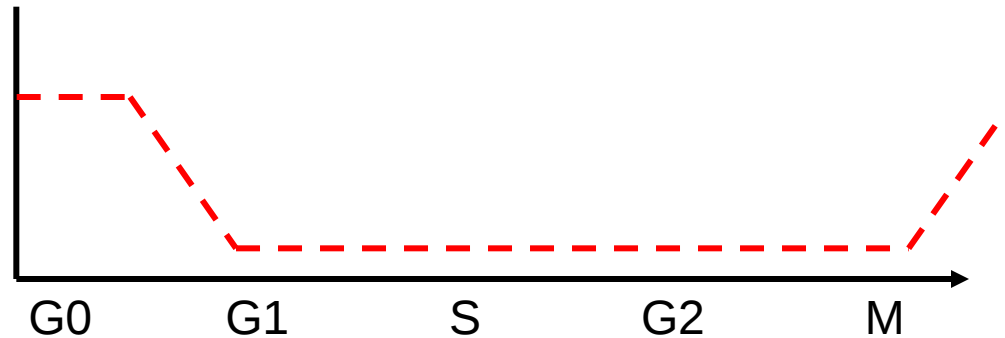
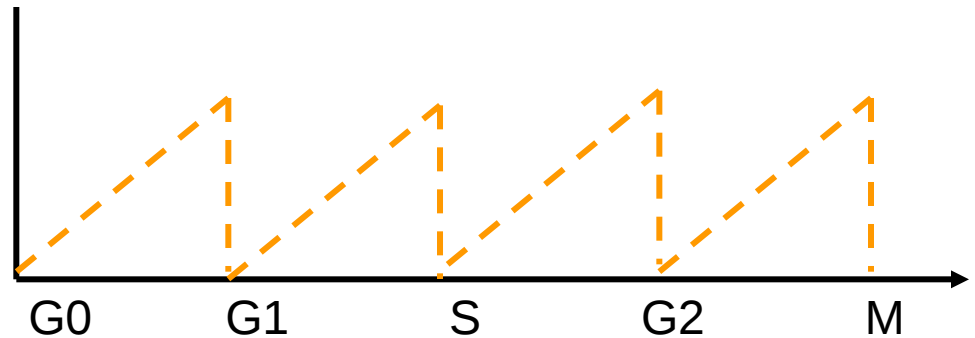
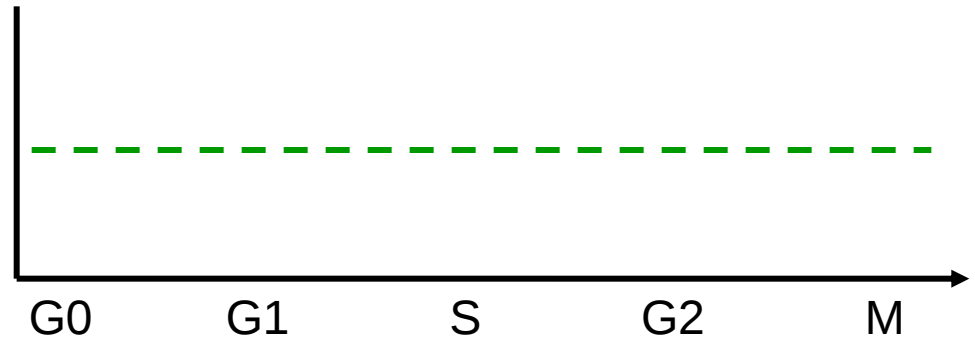
Ciclo celular

Controladores do ciclo celular



Ciclo celular

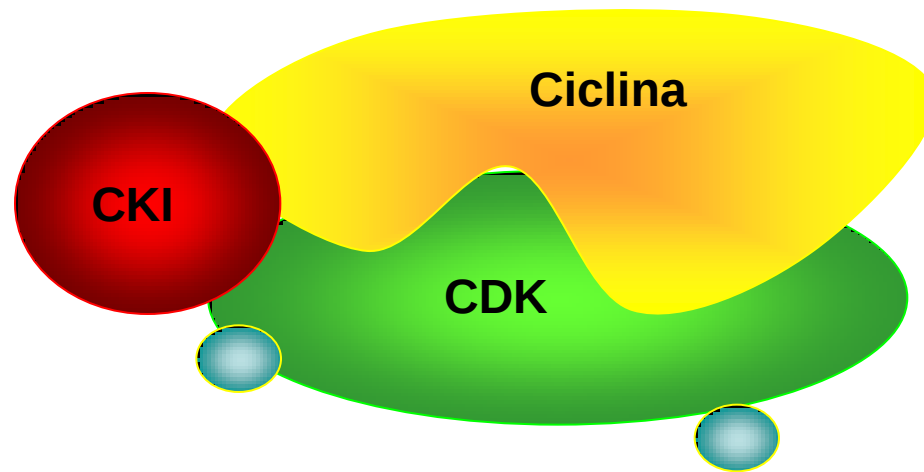
Regulação da atividade dos complexos ciclina/CDK



Ciclo celular

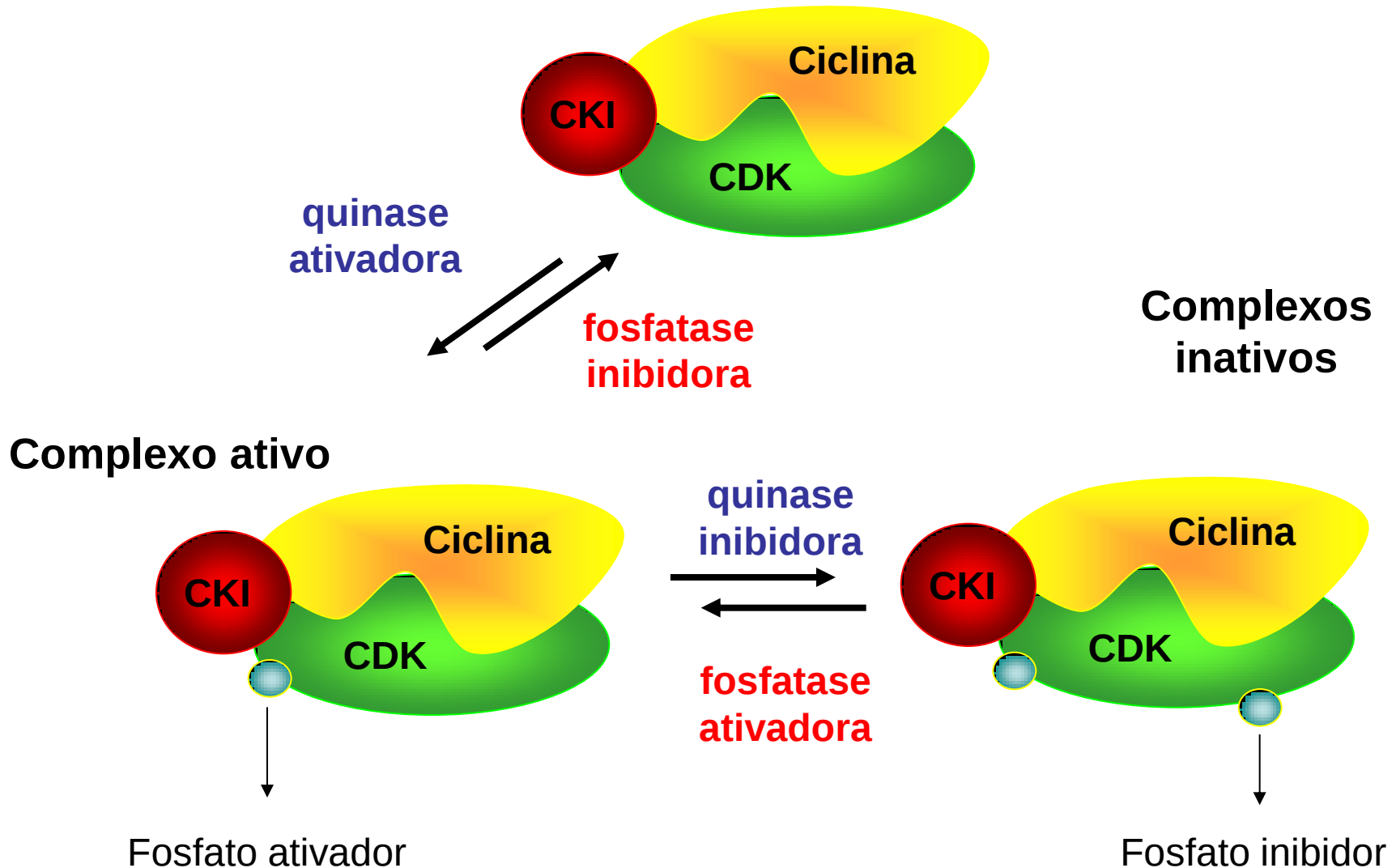
Regulação da atividade dos complexos ciclina/CDK...

Uma tarefa nada simples...

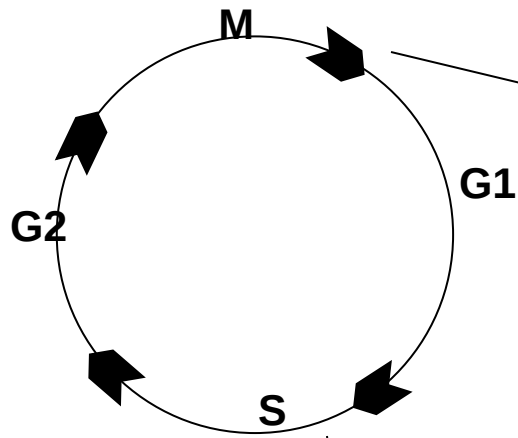


Ciclo celular

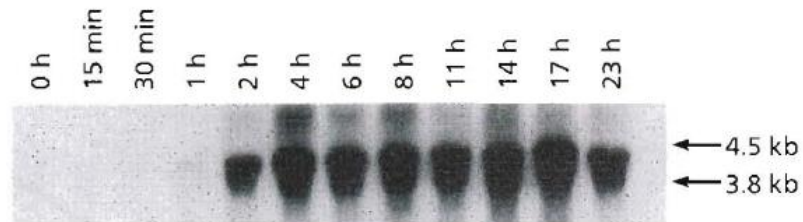
Regulação da atividade dos complexos ciclina/CDK



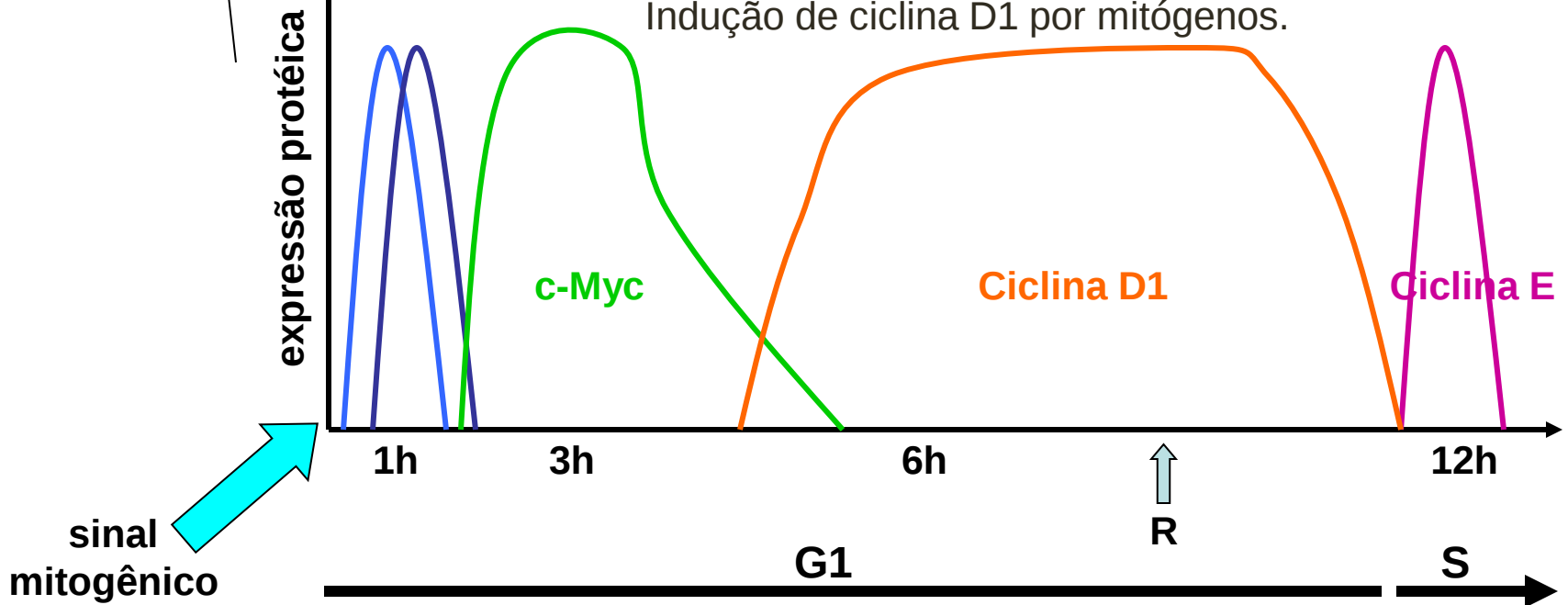
Ciclo celular



Controle/expressão fase-específico

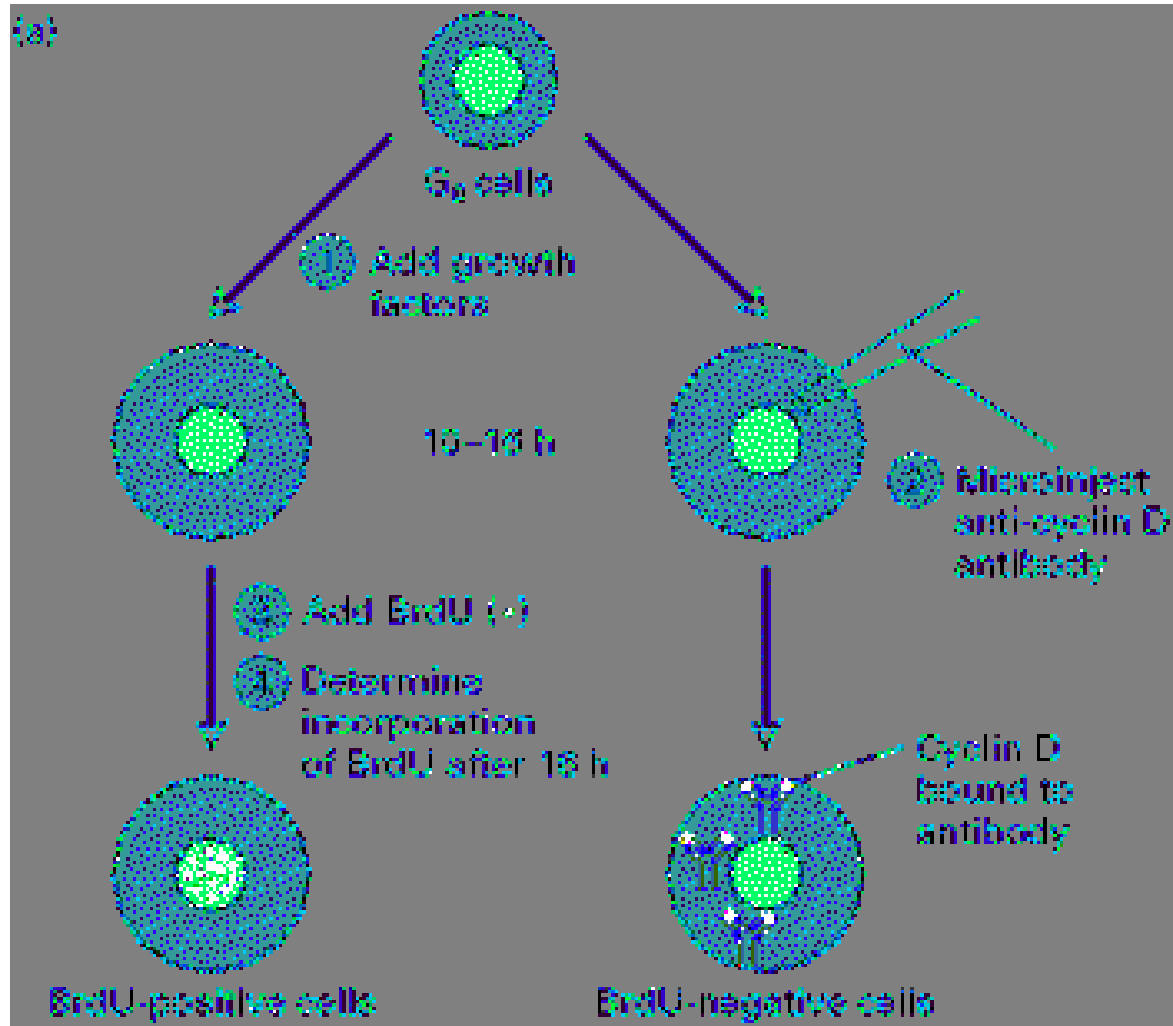


Indução de ciclina D1 por mitógenos.



Ciclo celular

FUNÇÃO: exemplo da ciclina D

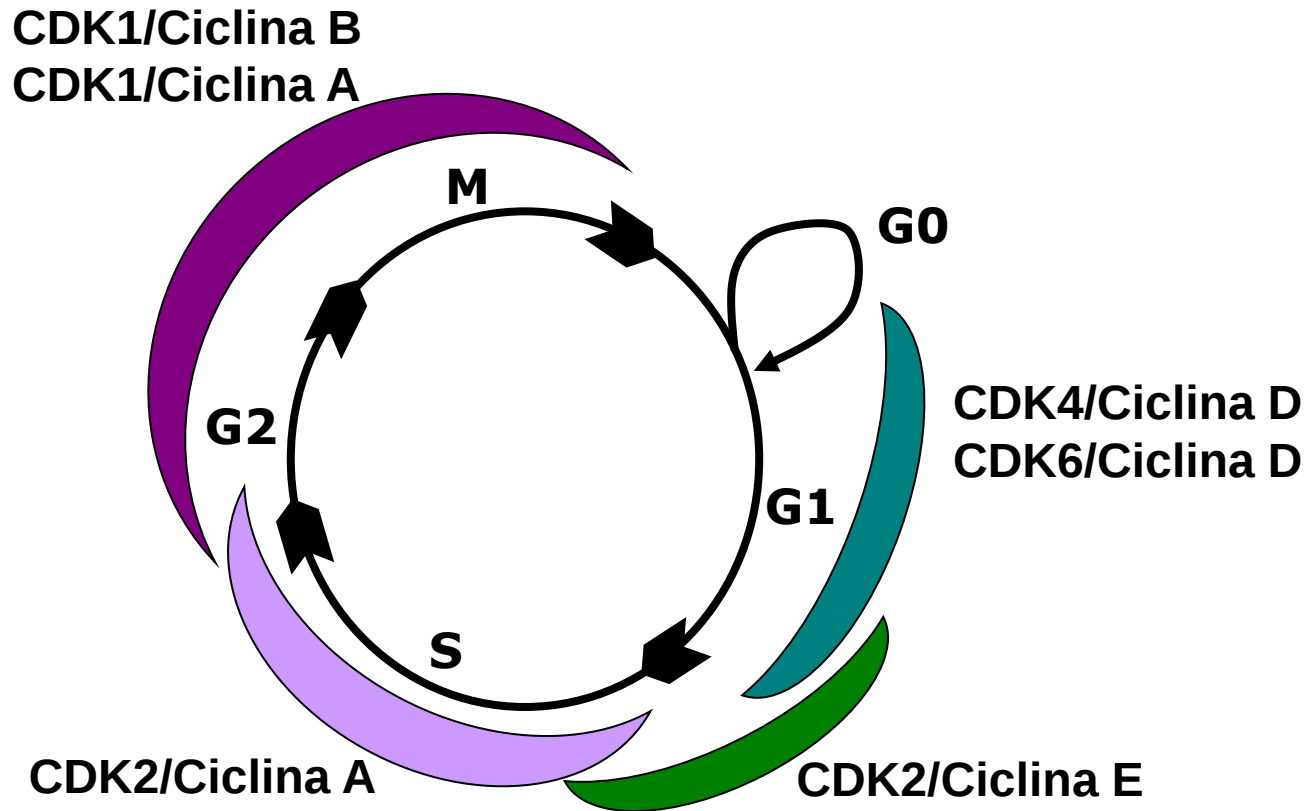


Ciclina D:

Importante na progressão do ciclo devido à sua interação com p21 e p27

Ciclo celular

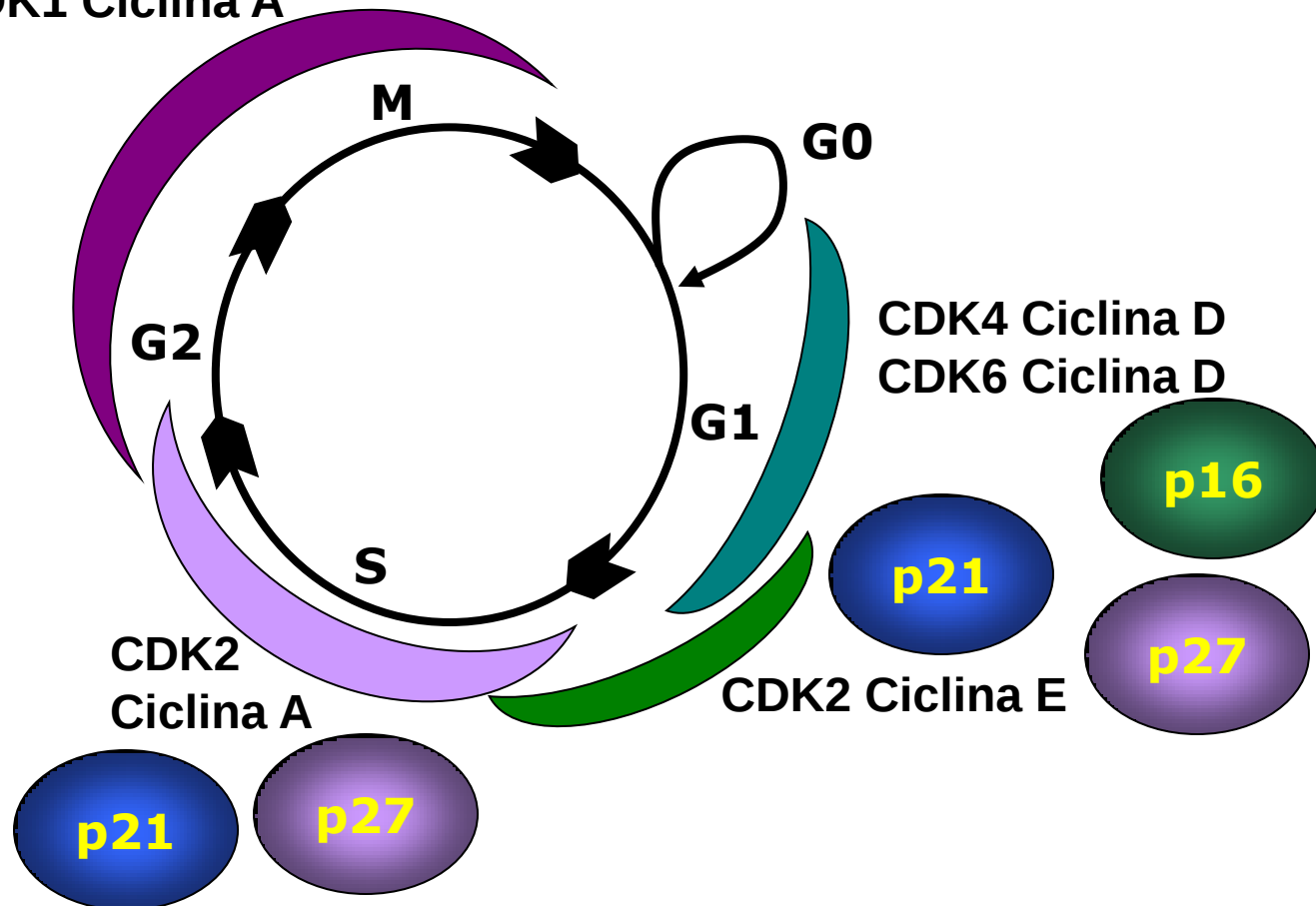
Controle/expressão fase-específico



Ciclo celular

CDK, Ciclinas e CKI

CDK1 Ciclina B
CDK1 Ciclina A



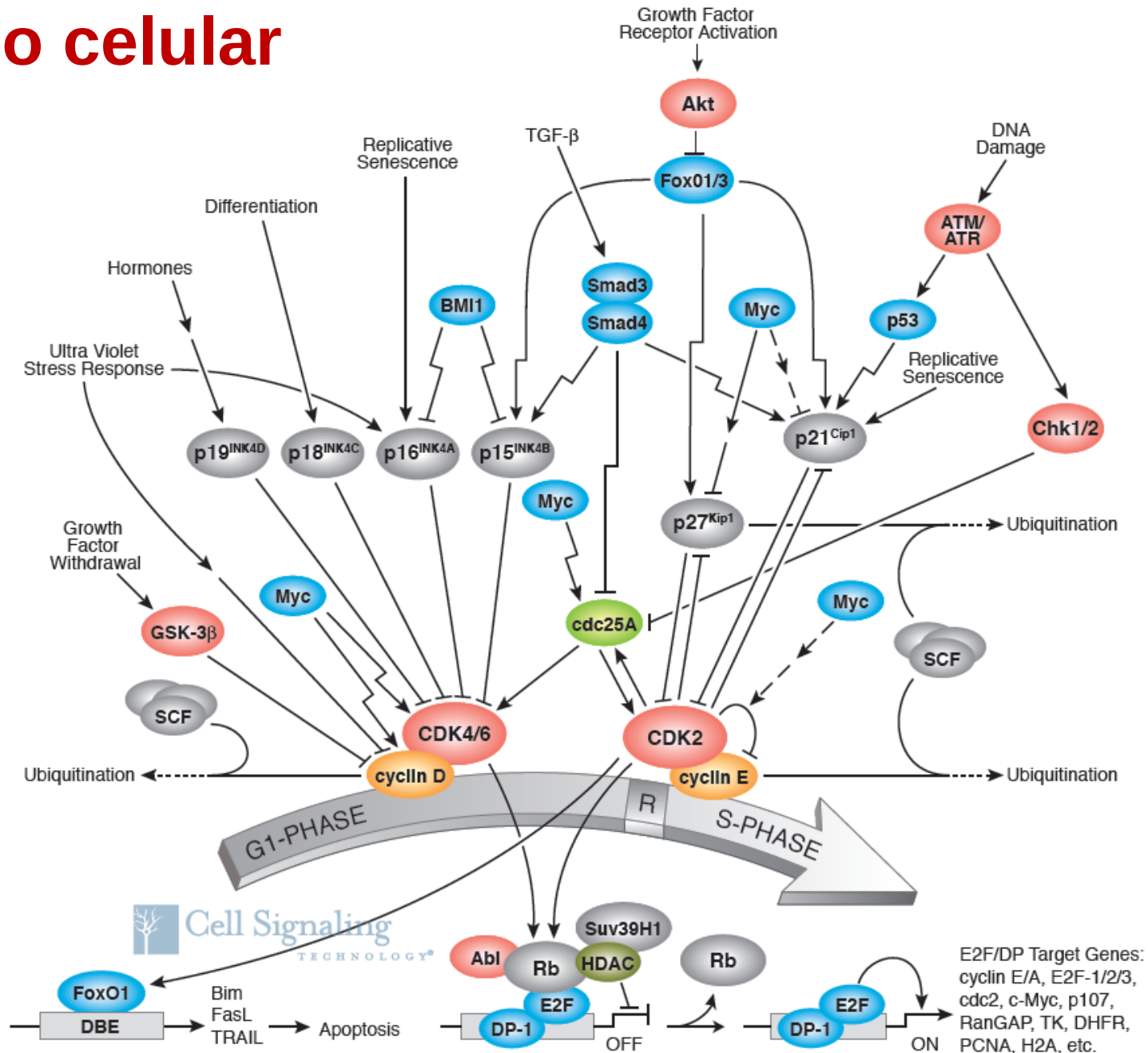
Ciclo celular

Resumo: Principais funções das ciclinas

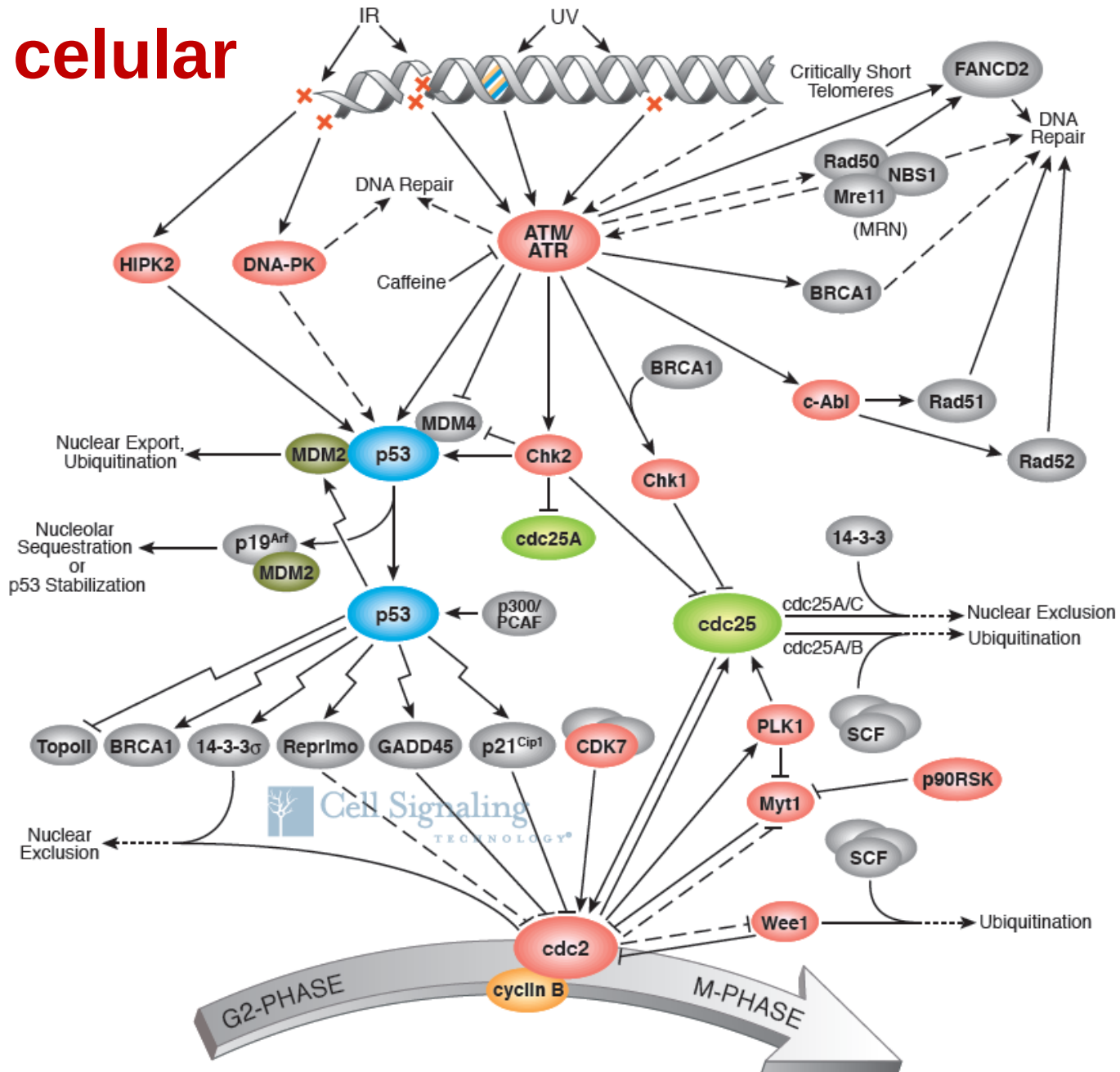
- Ciclinas D** – fosforilação de pRb levando à expressão de genes, cujos produtos são necessários para a síntese de DNA, controle da expressão de *ciclina E*
- Ciclina E** – mantém pRb fosforilada, importante para a progressão de G1 e na transição G1/S (pode substituir a Ciclina D), regula a transcrição de genes de histonas e o início da replicação do DNA
- Ciclina A** – fosforila proteínas regulatórias do complexo de pré-iniciação de replicação ativando a mesma e impedindo a formação de novos complexos de pré-iniciação. Importante nas transições G1/S e G2/M
- Ciclina B** – condensação do DNA genômico, ativação de APC que degrada o inibidor de anáfase e também inicia a telófase

Cell Cycle Control: G1/S Checkpoint

Ciclo celular



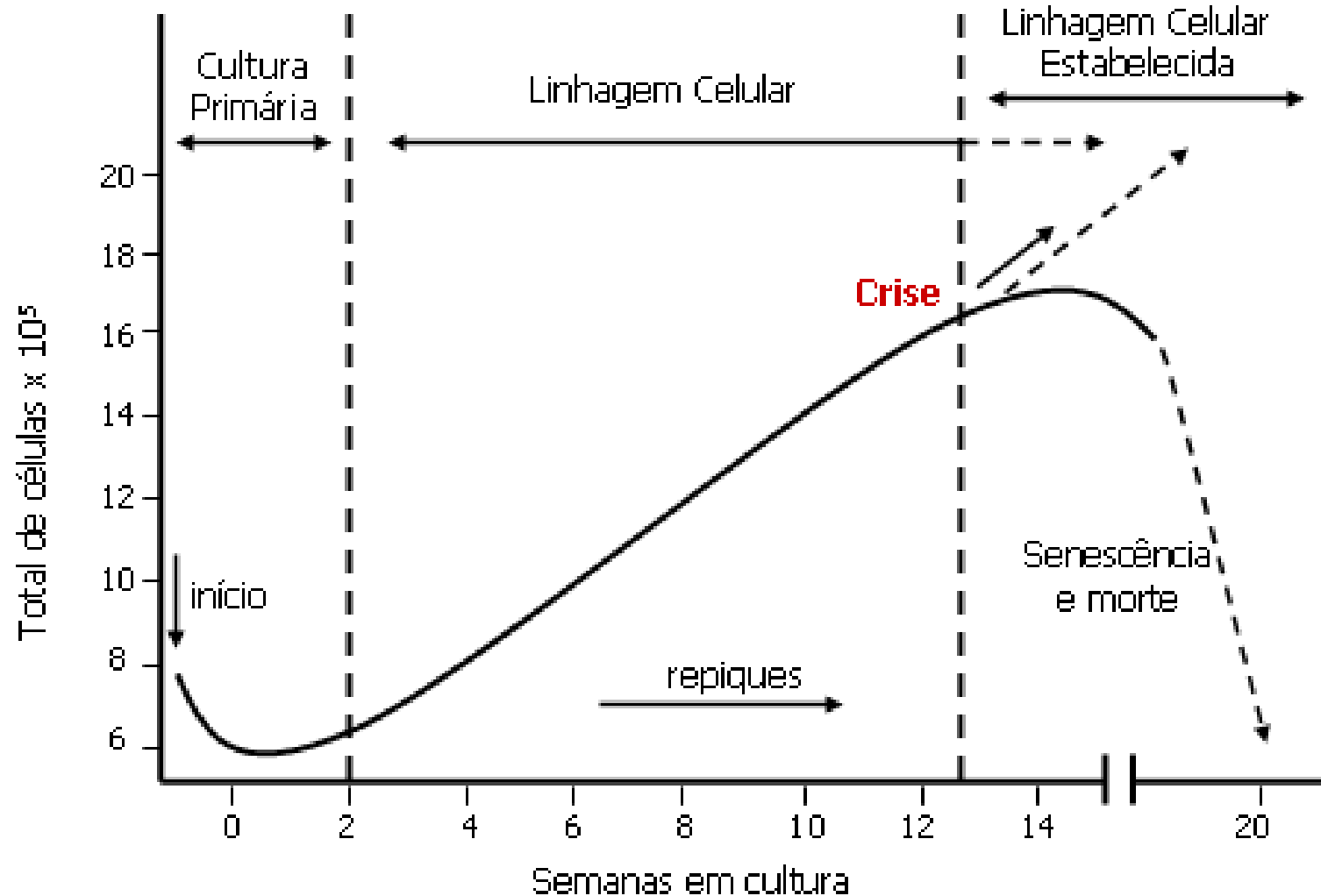
Ciclo celular



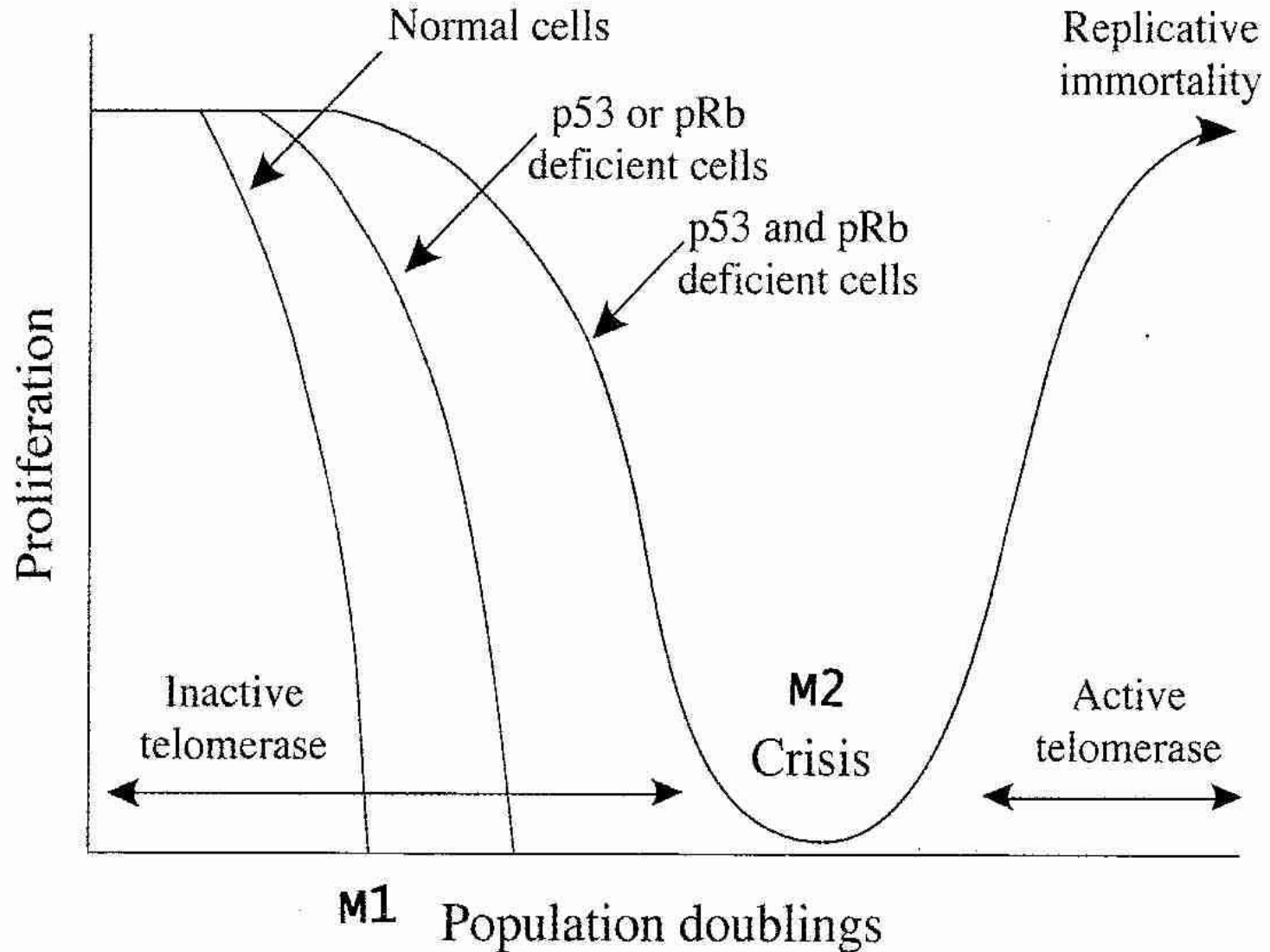
Perda do controle do **Ciclo celular**

- **Imortalização e transformação celular**

Ciclo celular: Imortalização e transformação

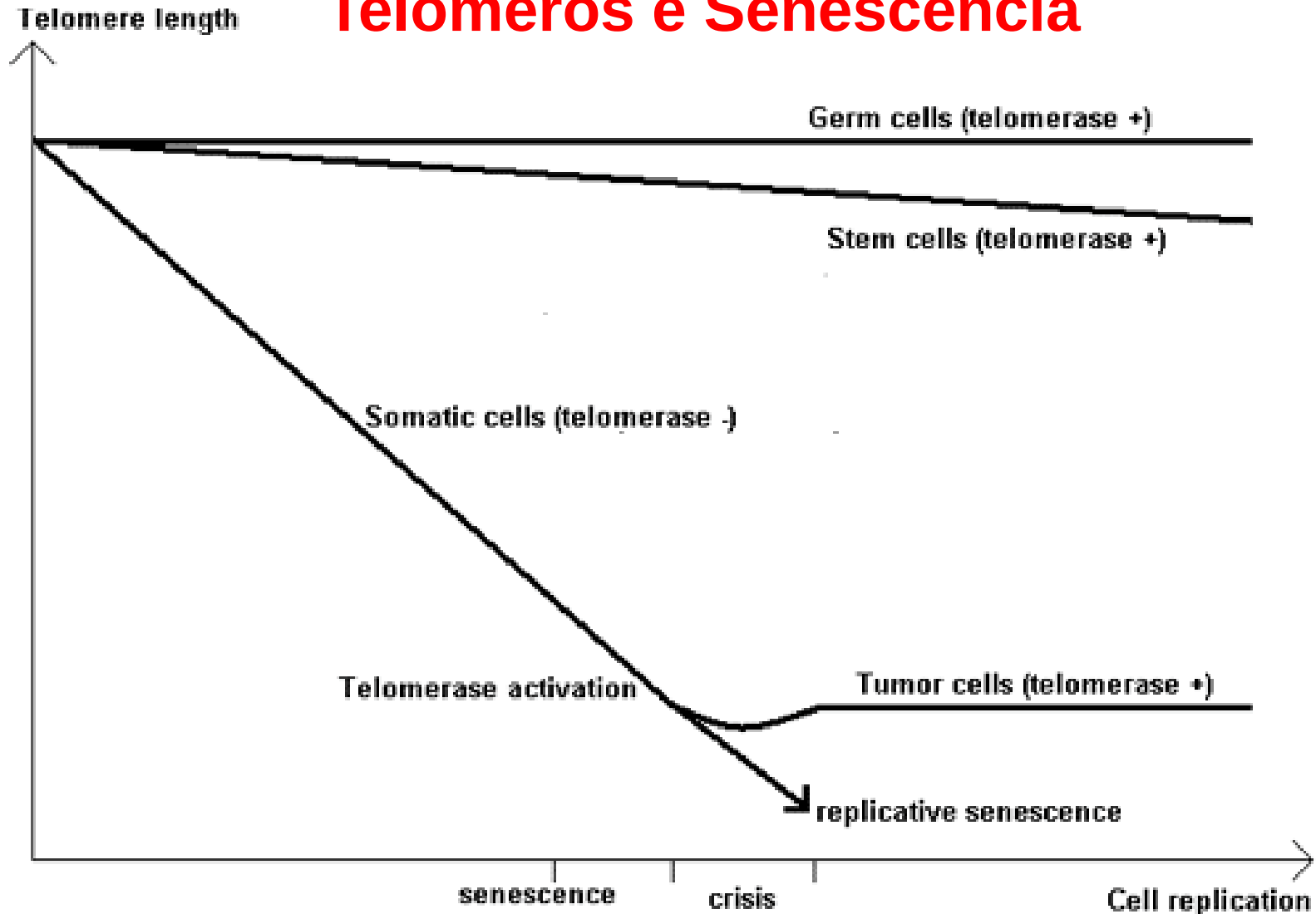


Ciclo celular: Imortalização e transformação



Ciclo celular: Imortalização e transformação

Telômeros e Senescência



Ciclo celular: Imortalização e transformação

	Célula normal	Célula imortalizada	Célula transformada
Capacidade replicativa	Limitada	Indefinida	Indefinida
Inibição por contato	Sim	Sim	Sim (e não)
Densidade de saturação	Baixa	Alta	Alta
Dependência de fatores de crescimento	Alta	Alta	Baixa
Crescimento independente de substrato	Não	Não	Sim
Formação de tumores em camundongos nude	Não	Não	Sim

Perda do controle do Ciclo celular

- **Oncogenes e genes supressores de Tumor**

Perda do controle do **Ciclo celular**

- Lições aprendidas de retrovírus animais.



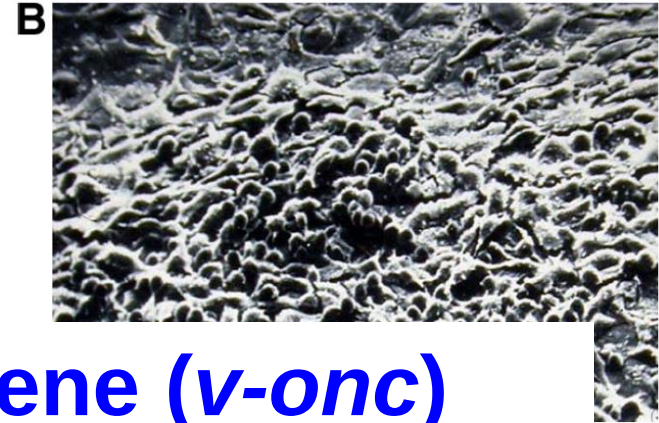
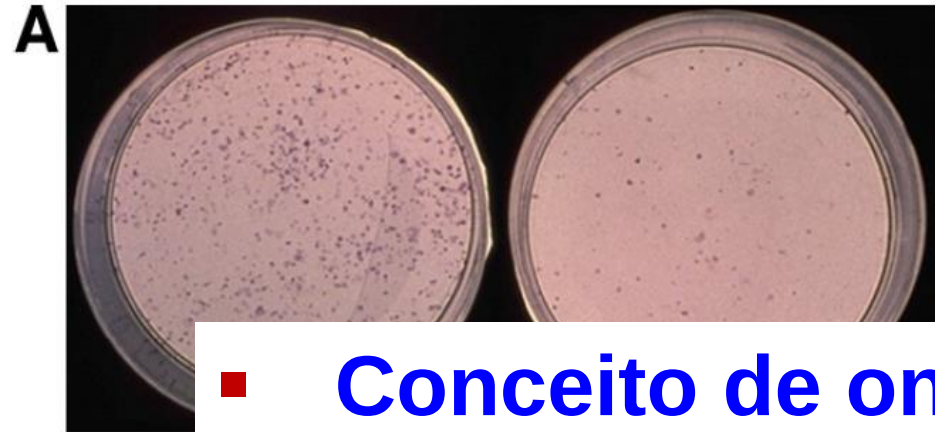
Peyton Rous in 1923.



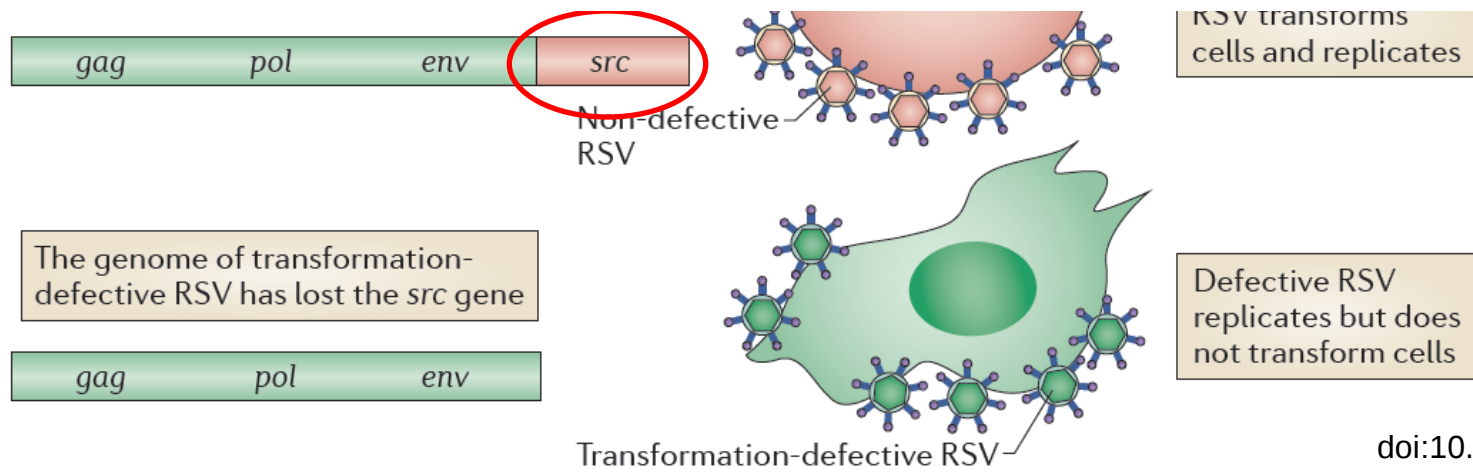
Transplante de tumor de segunda geração em galinha.

Perda do controle do **Ciclo celular**

- Lições aprendidas de retrovírus animais.



- **Conceito de oncogene (*v-onc*)**
- **Origem celular dos oncogenes**



Perda do controle do **Ciclo celular**

Proto-oncogenes

Definição clássica

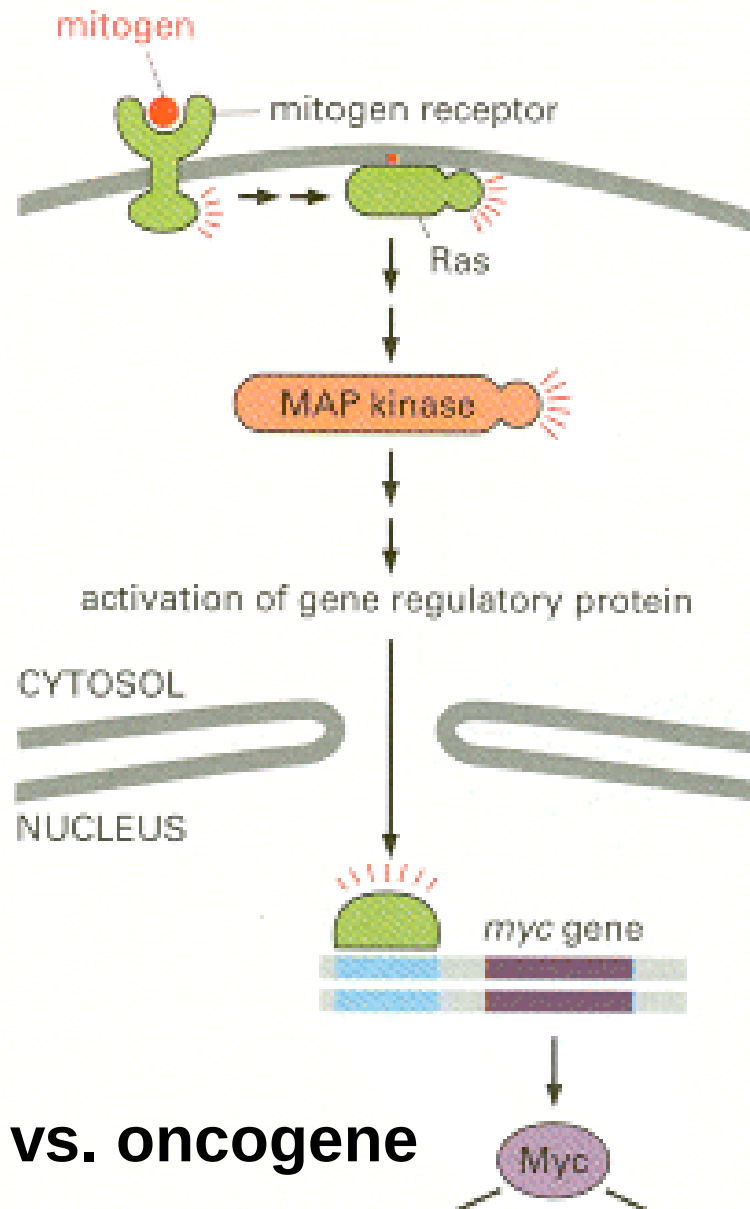
- Genes celulares normais.
- Os produtos dos proto-oncogenes estão envolvidos na regulação da progressão do ciclo celular.
- As mutações nestes genes são dominantes

Perda do controle do **Ciclo celular**

Os proto-oncogenes codificam:

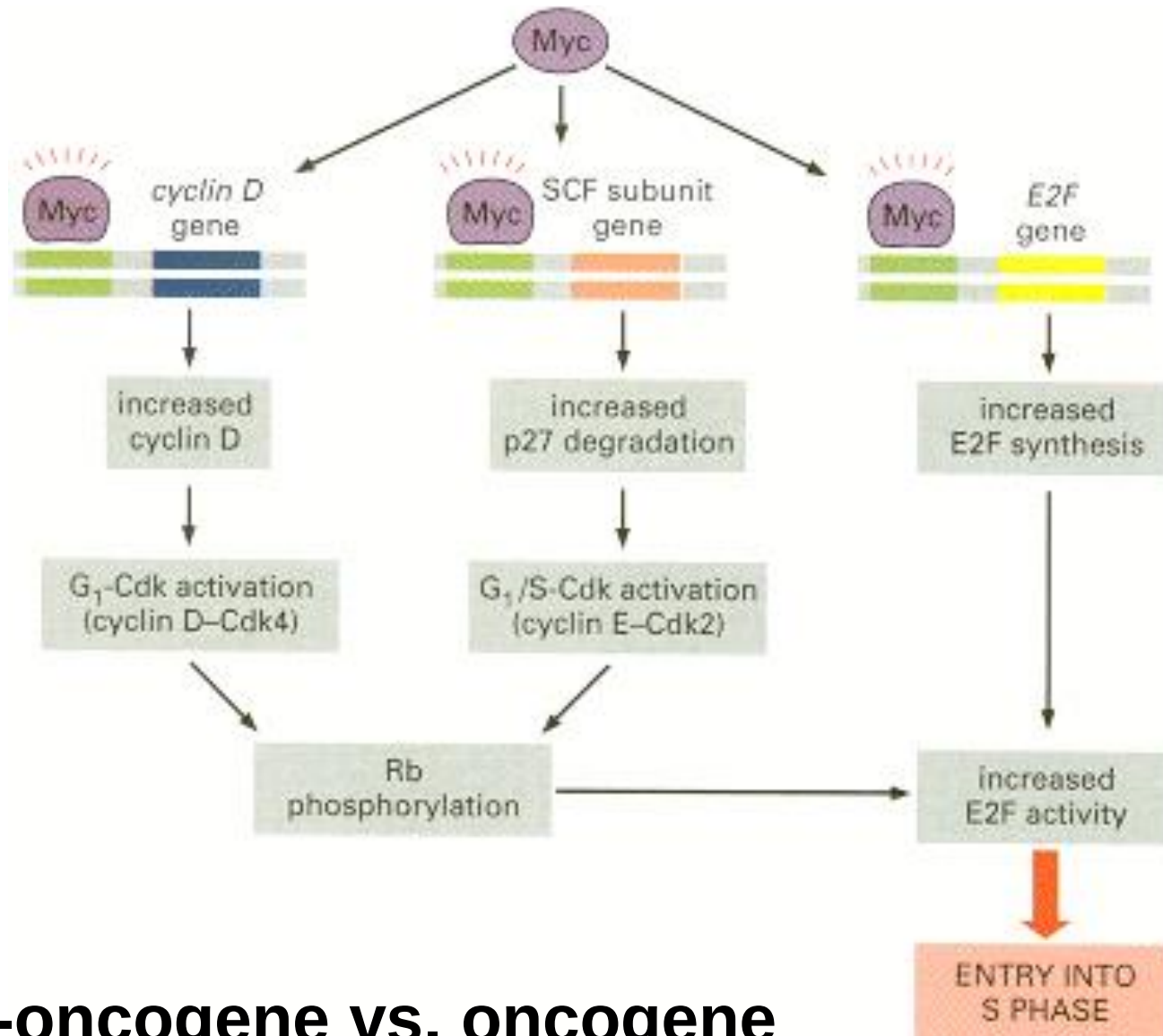
- Fatores de crescimento
- Receptores de fatores de crescimento
- Proteínas G
- Proteínas citoplasmáticas envolvidas na transdução de sinal
- Fatores de transcrição

Perda do controle do **Ciclo celular**



Proto-oncogene vs. oncogene

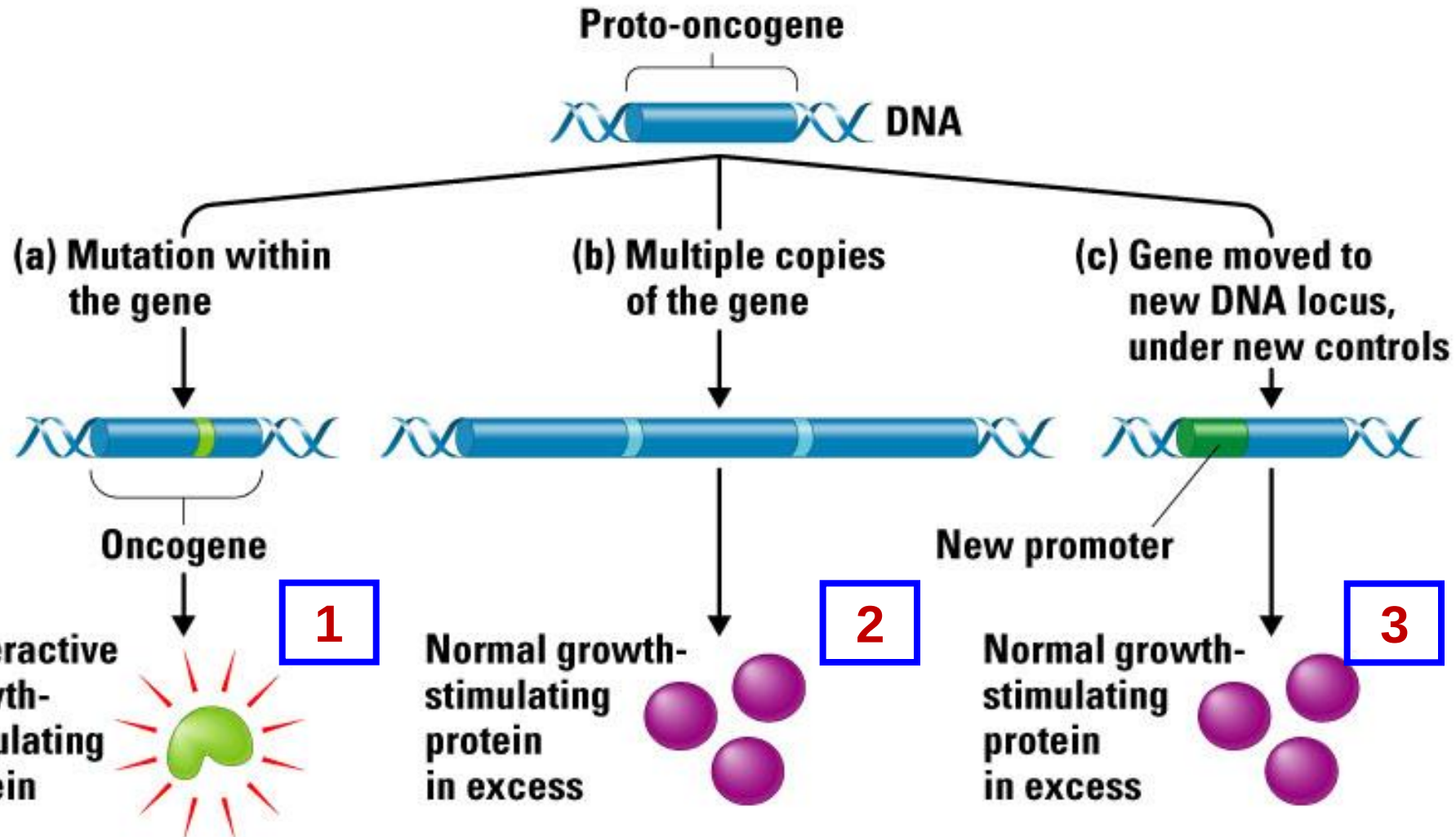
Perda do controle do **Ciclo celular**



Proto-oncogene vs. oncogene

Perda do controle do **Ciclo celular**

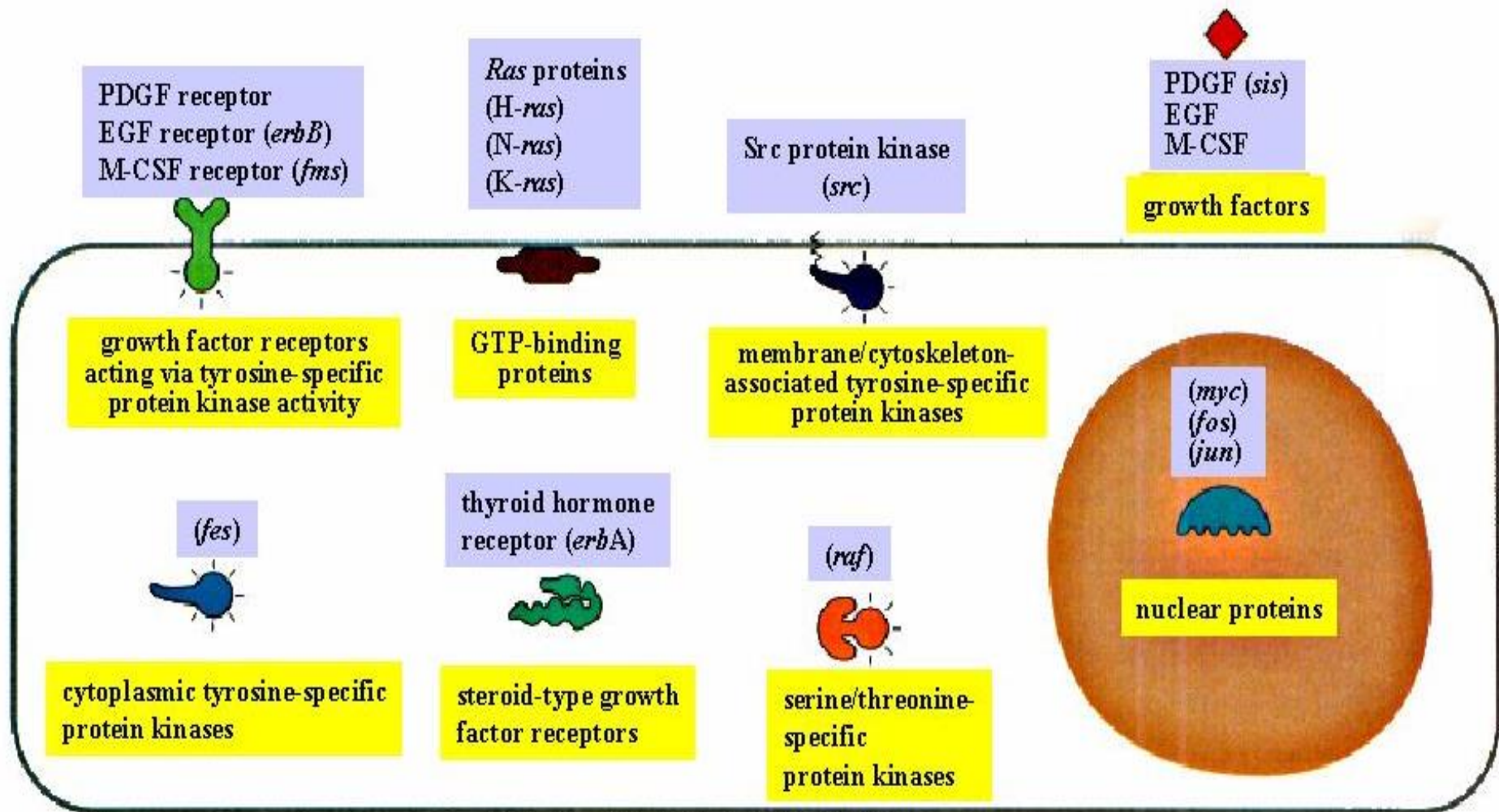
Proto-oncogene vs. oncogene



Perda do controle do Ciclo celular

1

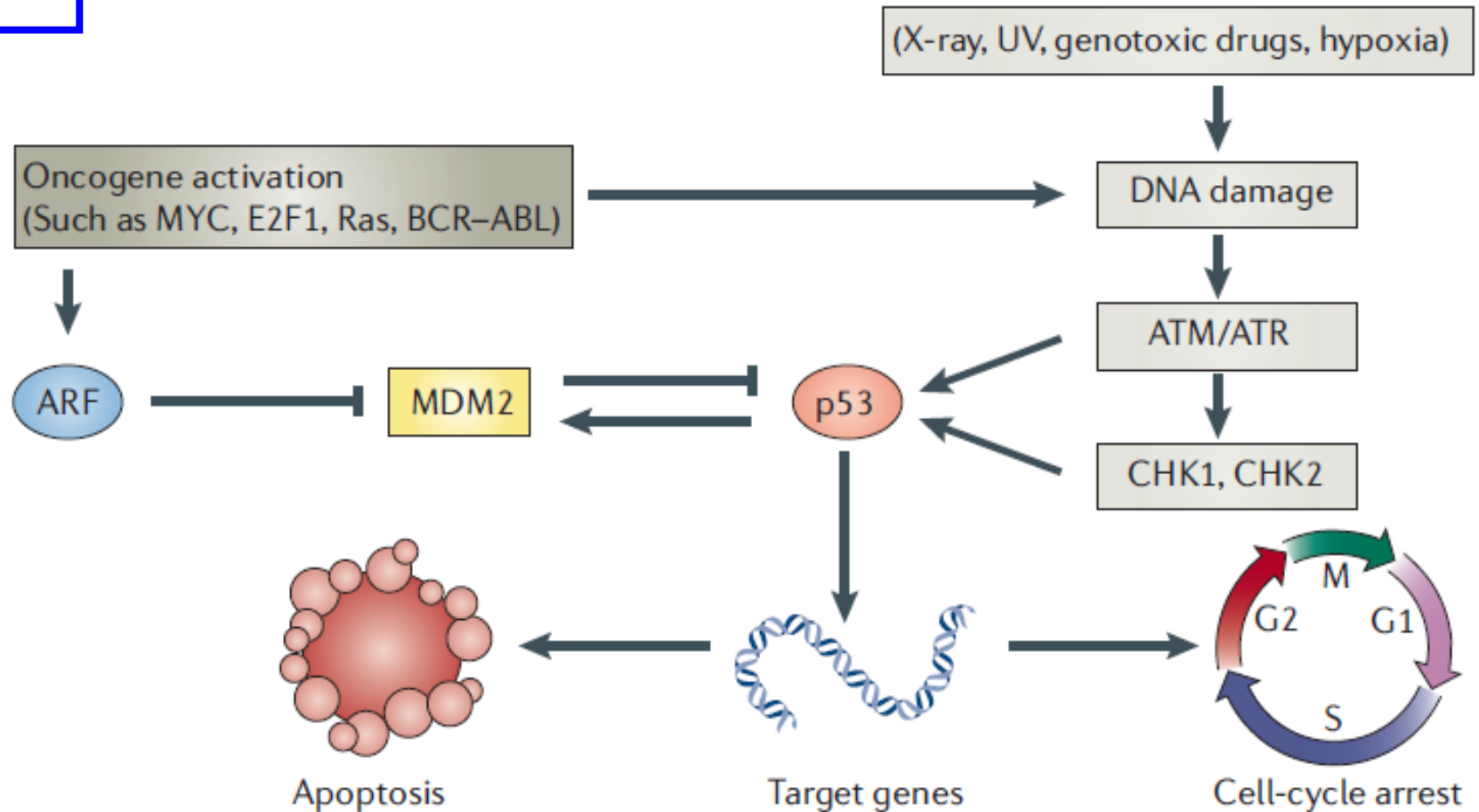
Proto-oncogene vs. oncogene



Perda do controle do **Ciclo celular**

2

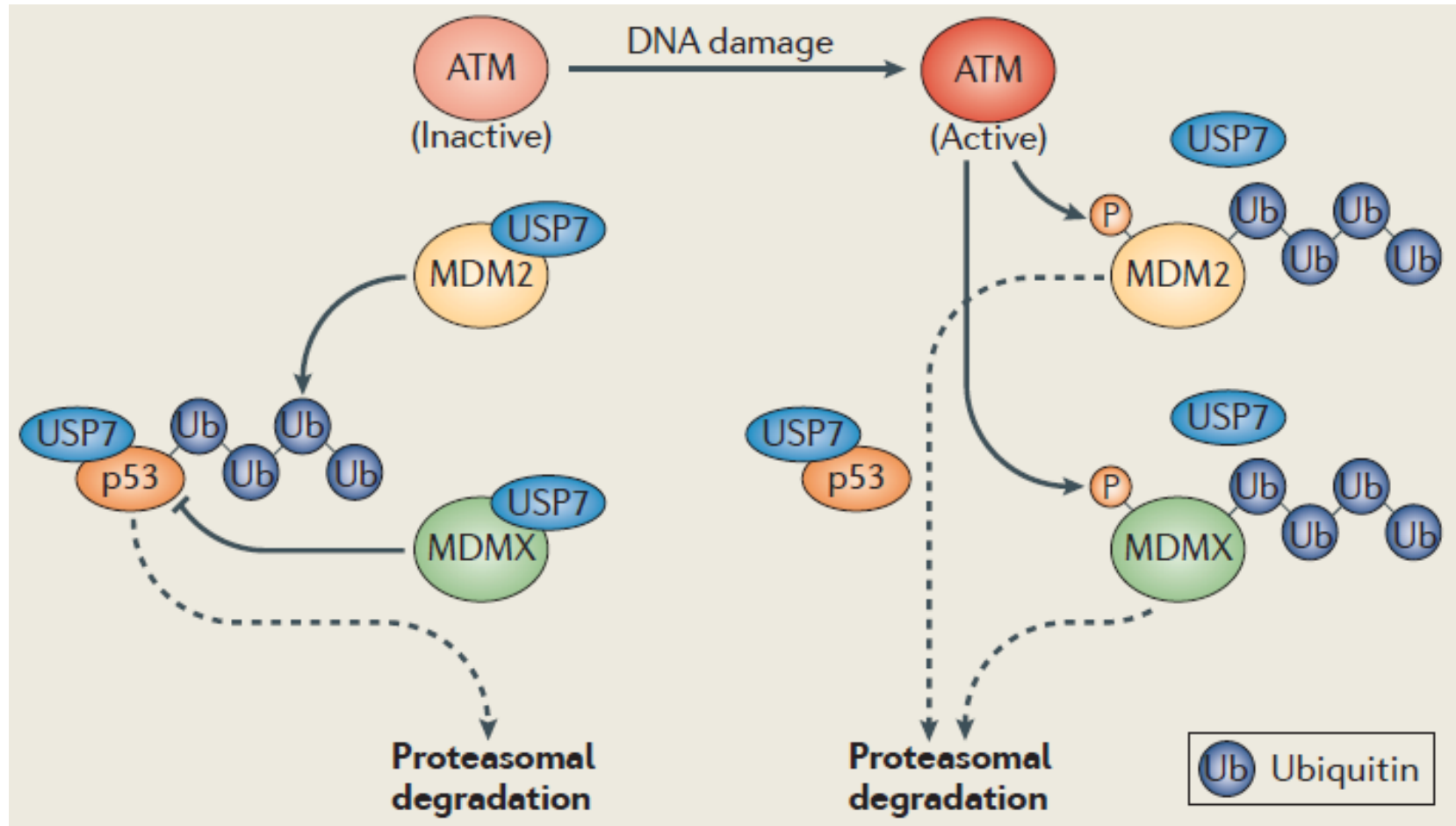
Proto-oncogene vs. oncogene



Perda do controle do **Ciclo celular**

2

Proto-oncogene vs. oncogene

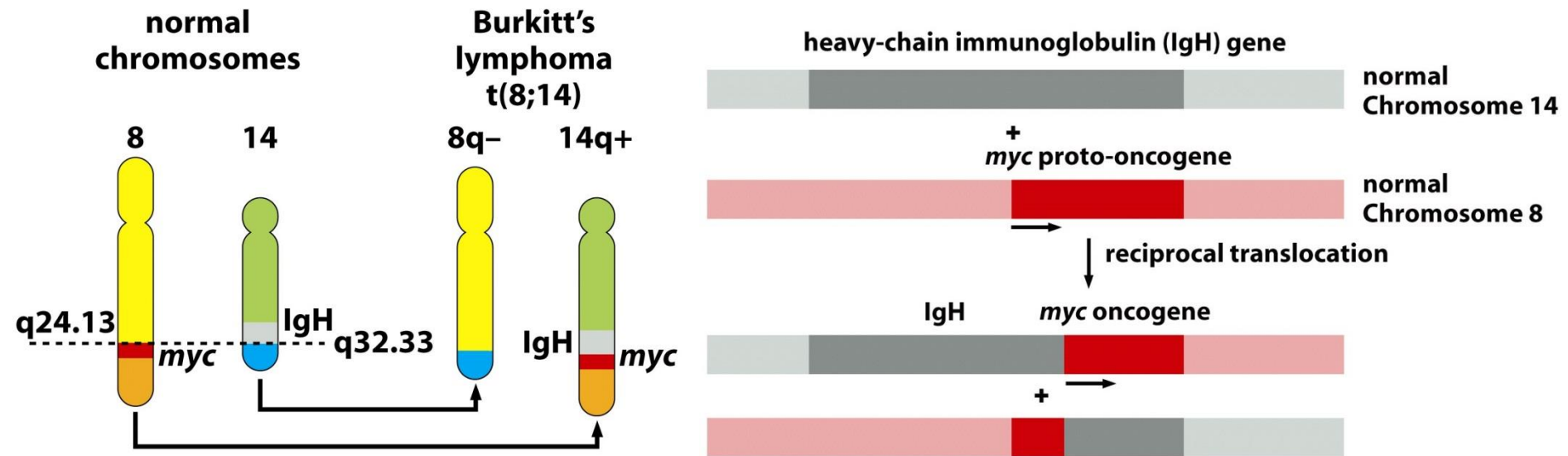


Perda do controle do **Ciclo celular**

3

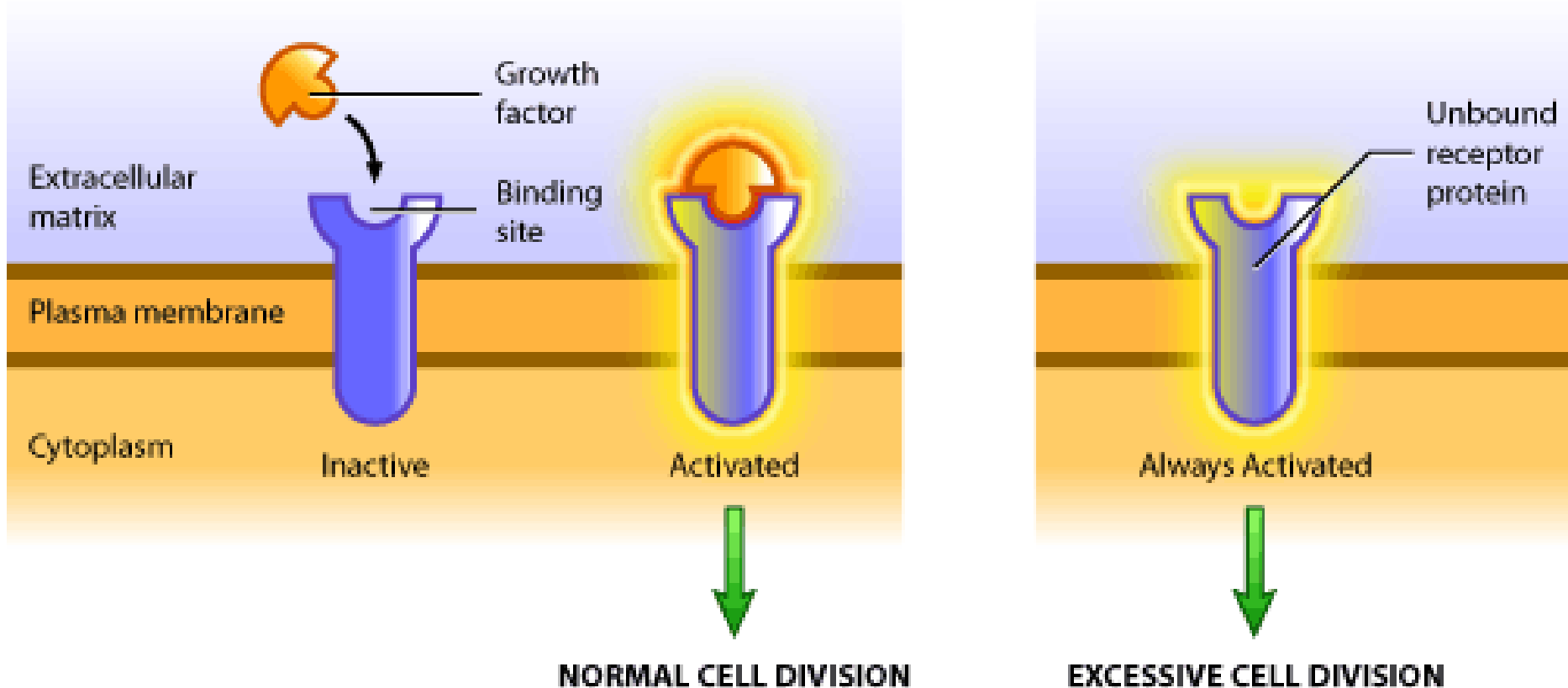
Proto-oncogene vs. oncogene

Linfoma de Burkitt



Perda do controle do **Ciclo celular**

Proto-oncogene vs. oncogene

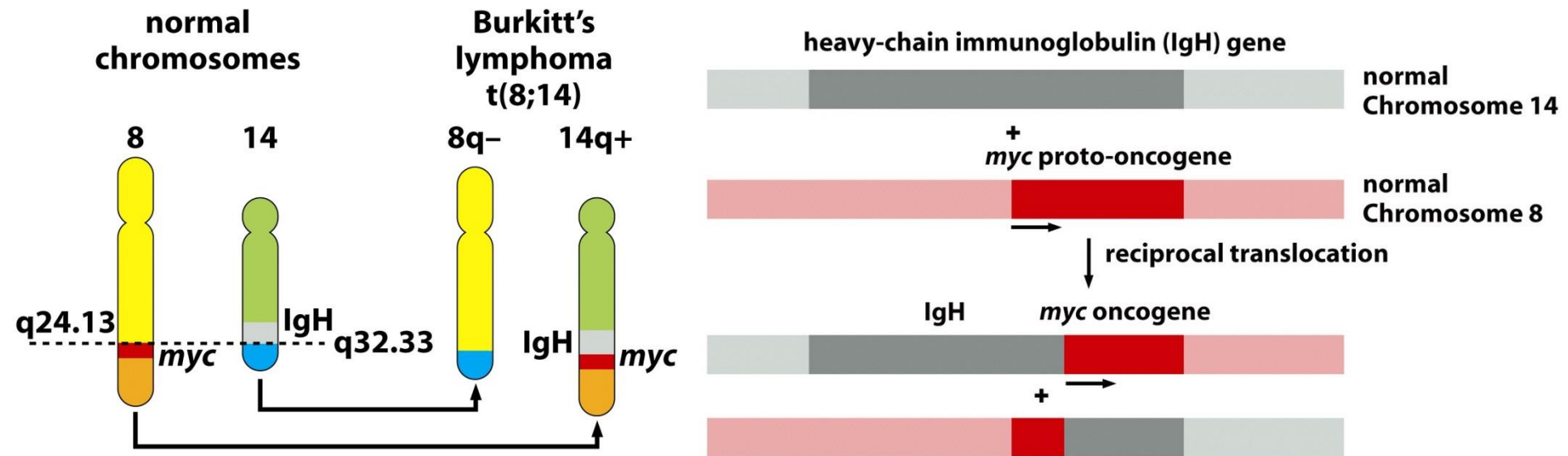


Como um proto-oncogene vira um oncogene?

Perda do controle do **Ciclo celular**

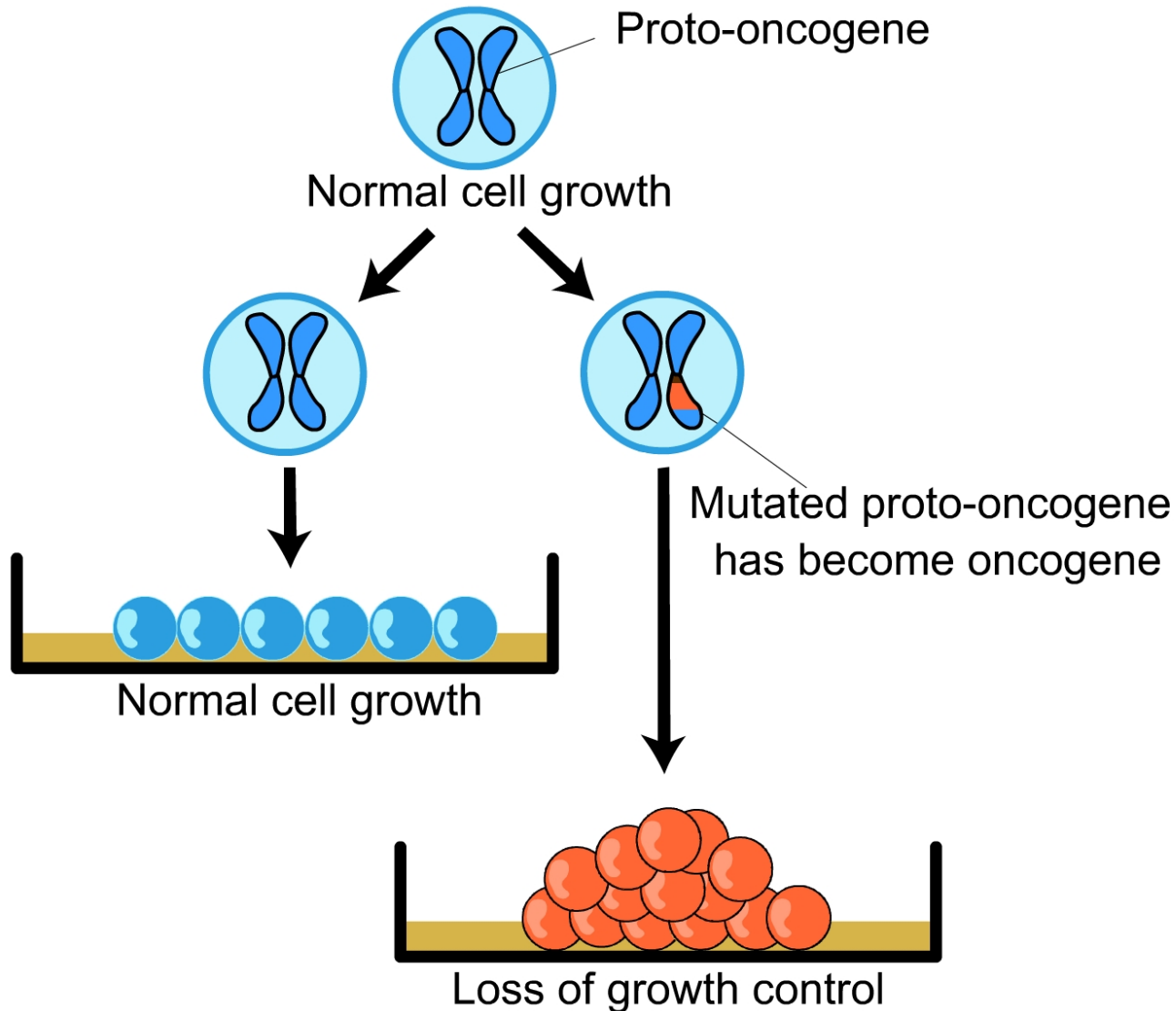
Proto-oncogene vs. oncogene

Linfoma de Burkitt



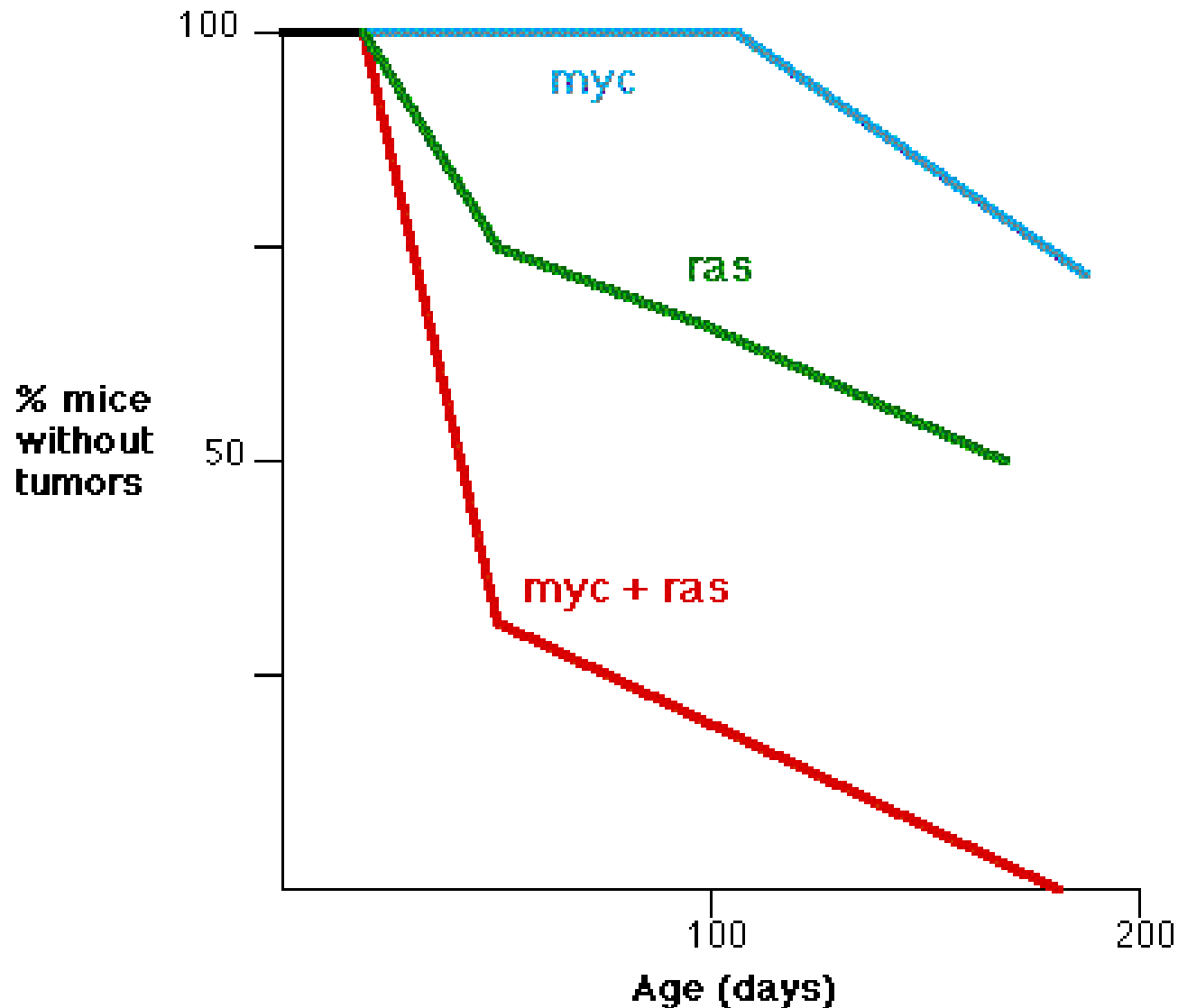
Perda do controle do **Ciclo celular**

Proto-oncogene vs. oncogene



Perda do controle do **Ciclo celular**

Colaboração entre oncogenes



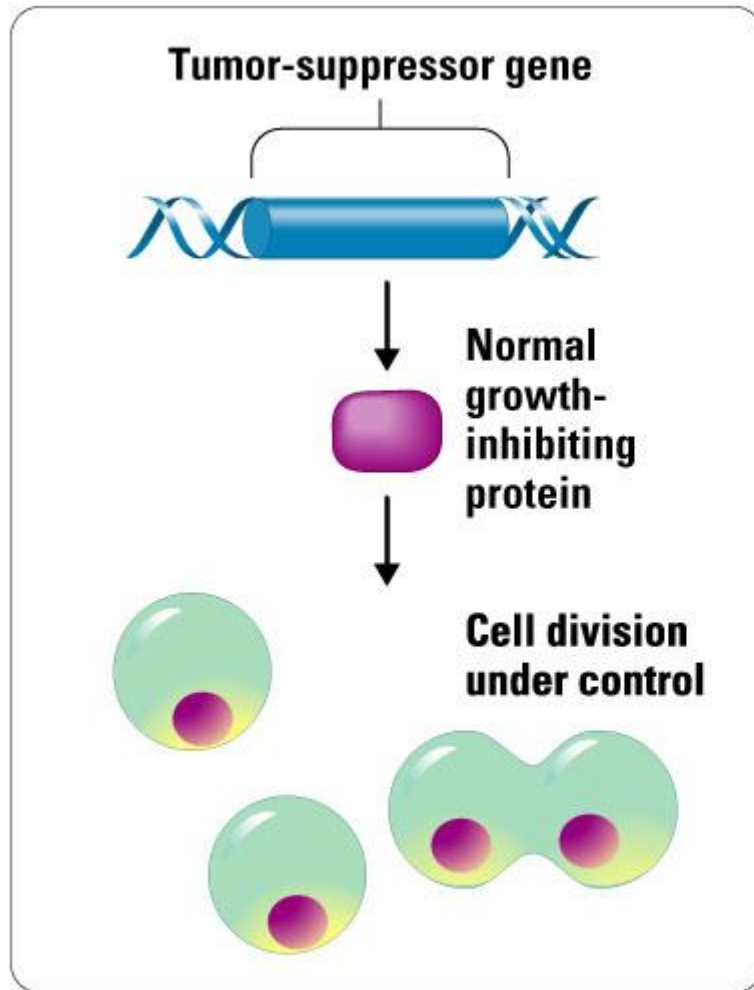
Perda do controle do **Ciclo celular**

Supressores de tumor e sua perda

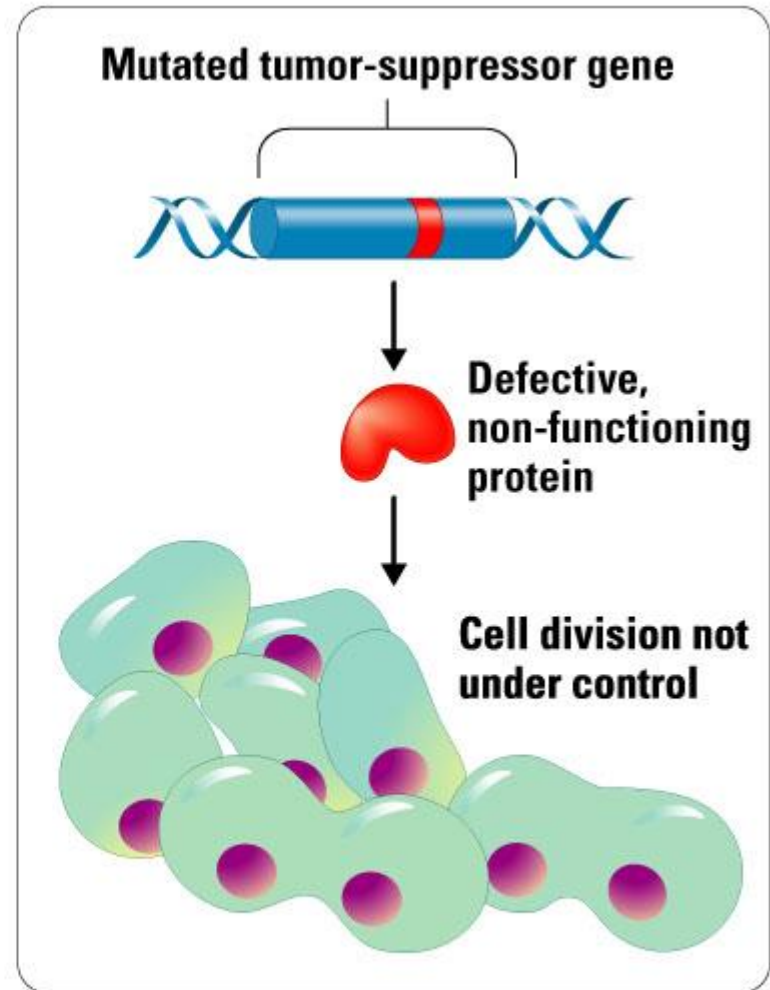
- Genes celulares que codificam fatores que inibem a proliferação celular
- As mutações nestes genes são recessivas

Perda do controle do **Ciclo celular**

Supressores de tumor e sua perda



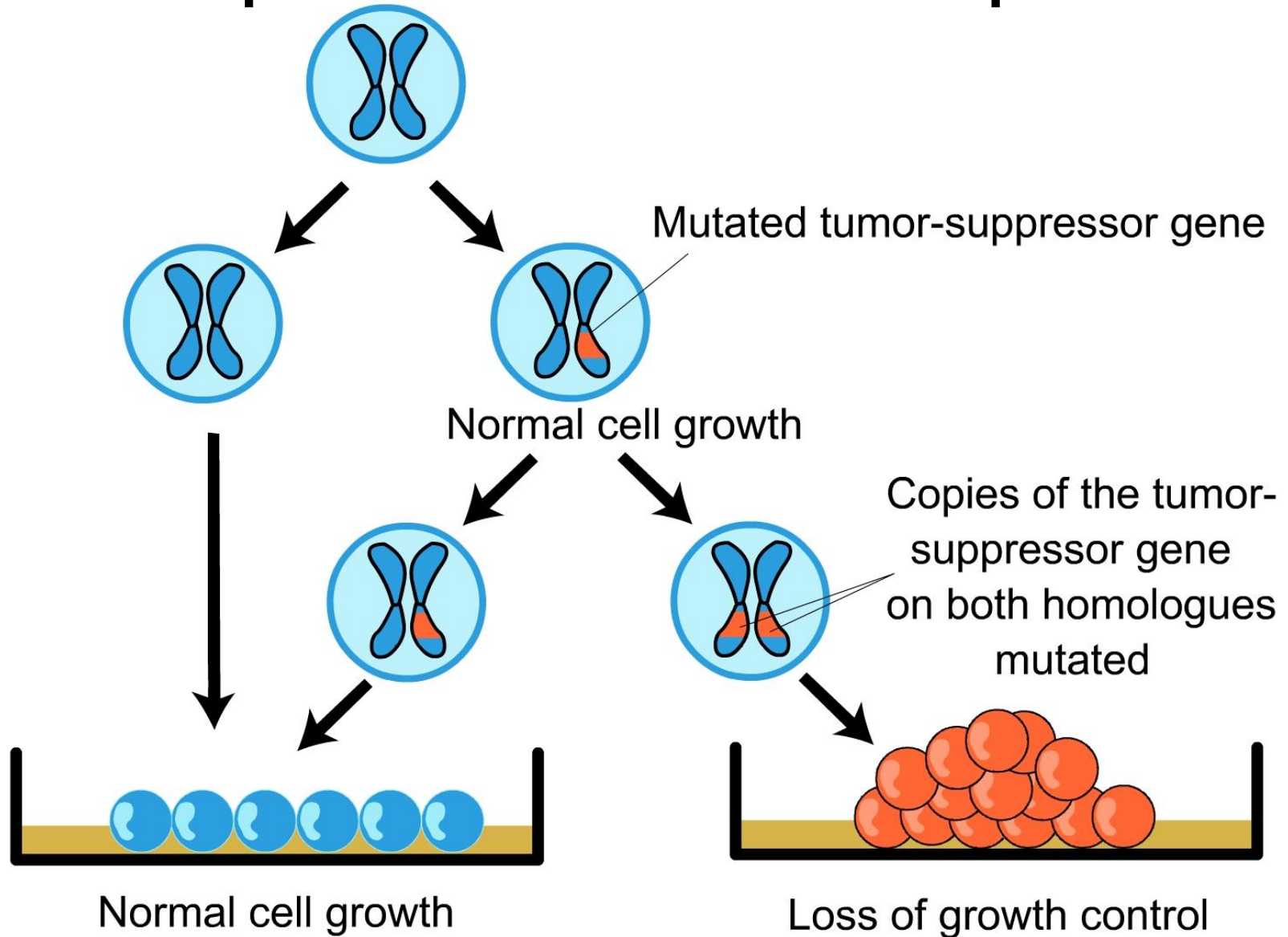
(a)



(b)

Perda do controle do **Ciclo celular**

Supressores de tumor e sua perda



Perda do controle do Ciclo celular

Supressores de tumor e sua perda

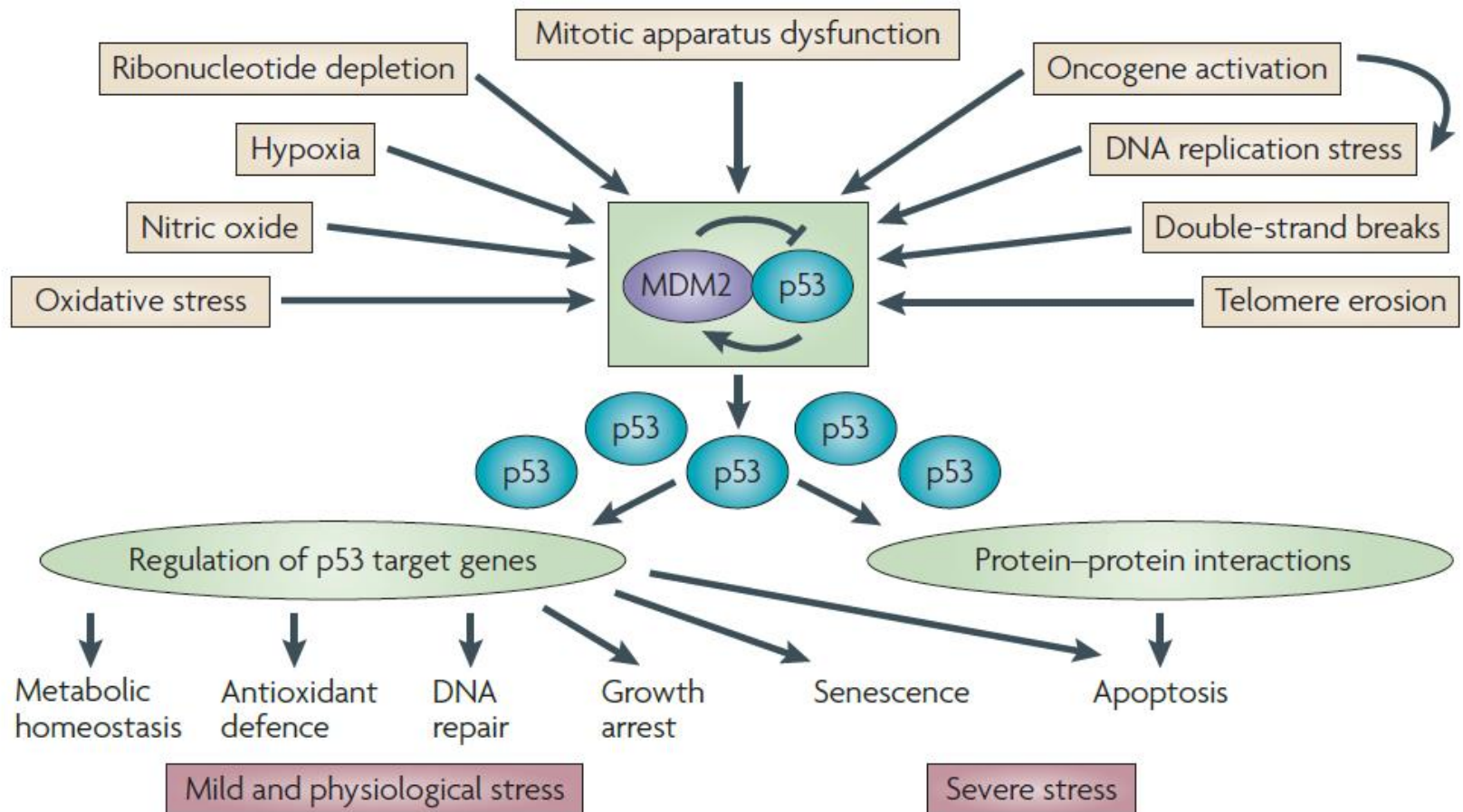
p53 o “guardião do Genoma”

Isso deve dar trabalho...

E da mesmo!!!!!!!!!!

Perda do controle do Ciclo celular

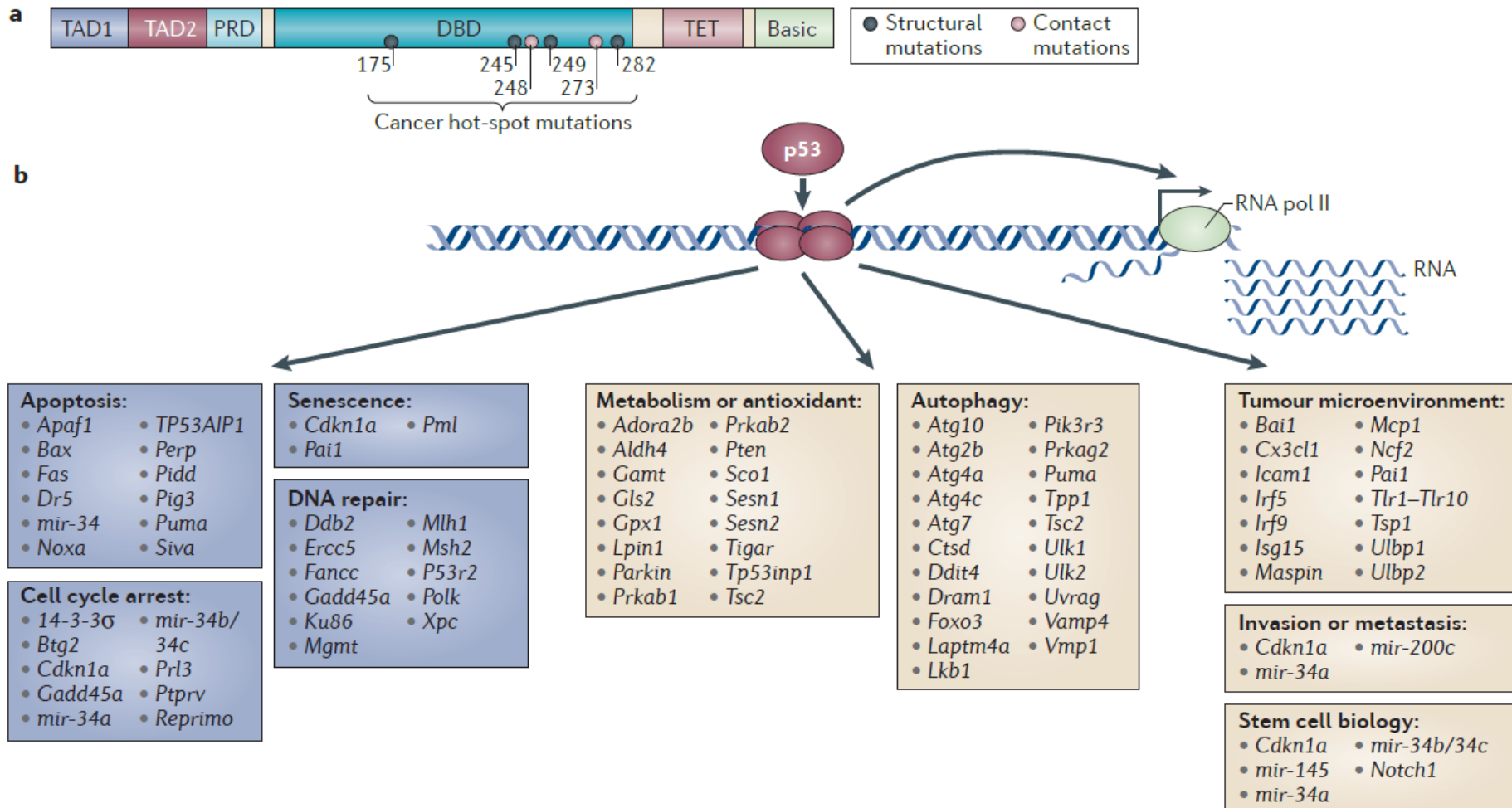
Supressores de tumor e sua perda



Perda do controle do Ciclo celular

Supressores de tumor e sua perda

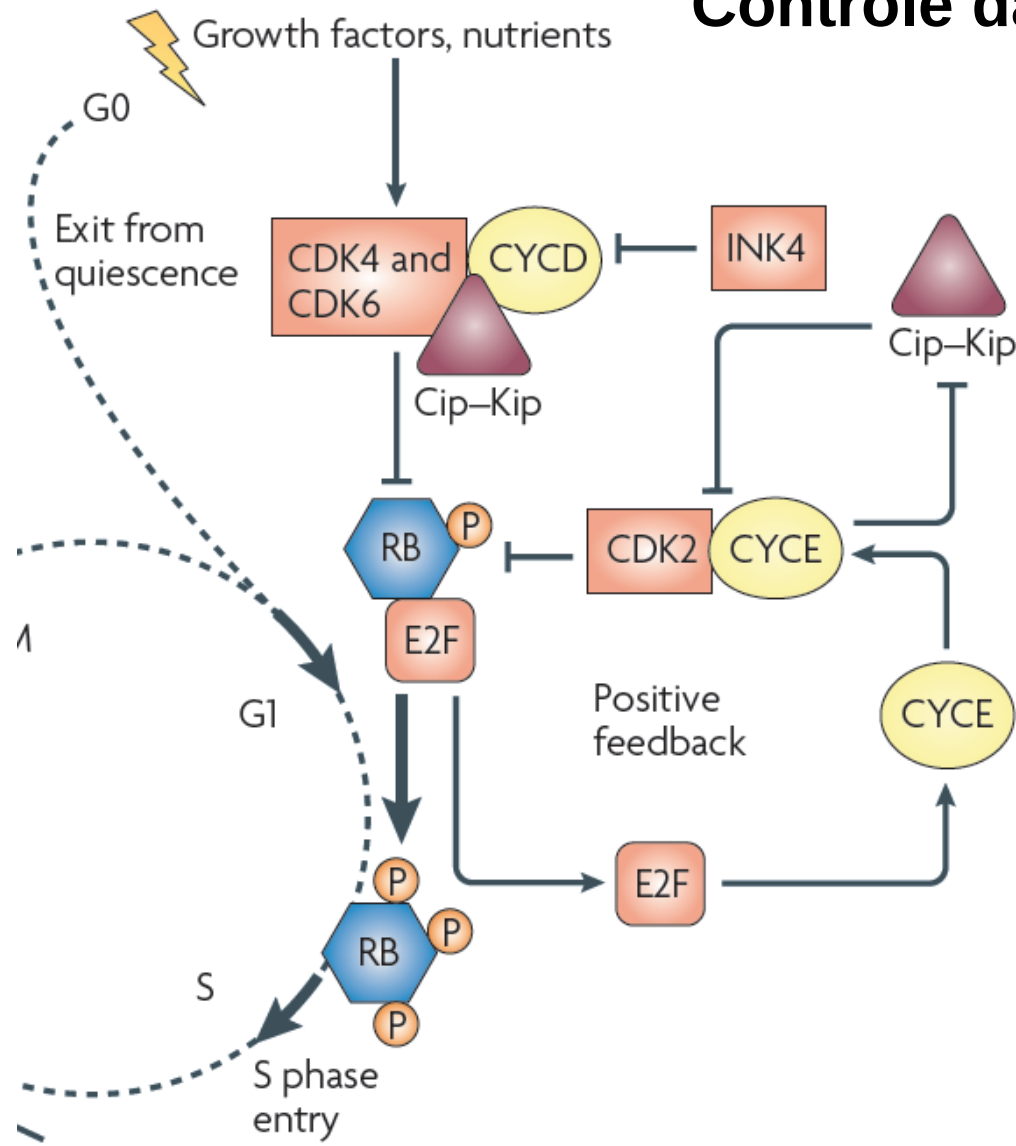
p53 o “guardião do Genoma”



Perda do controle do **Ciclo celular**

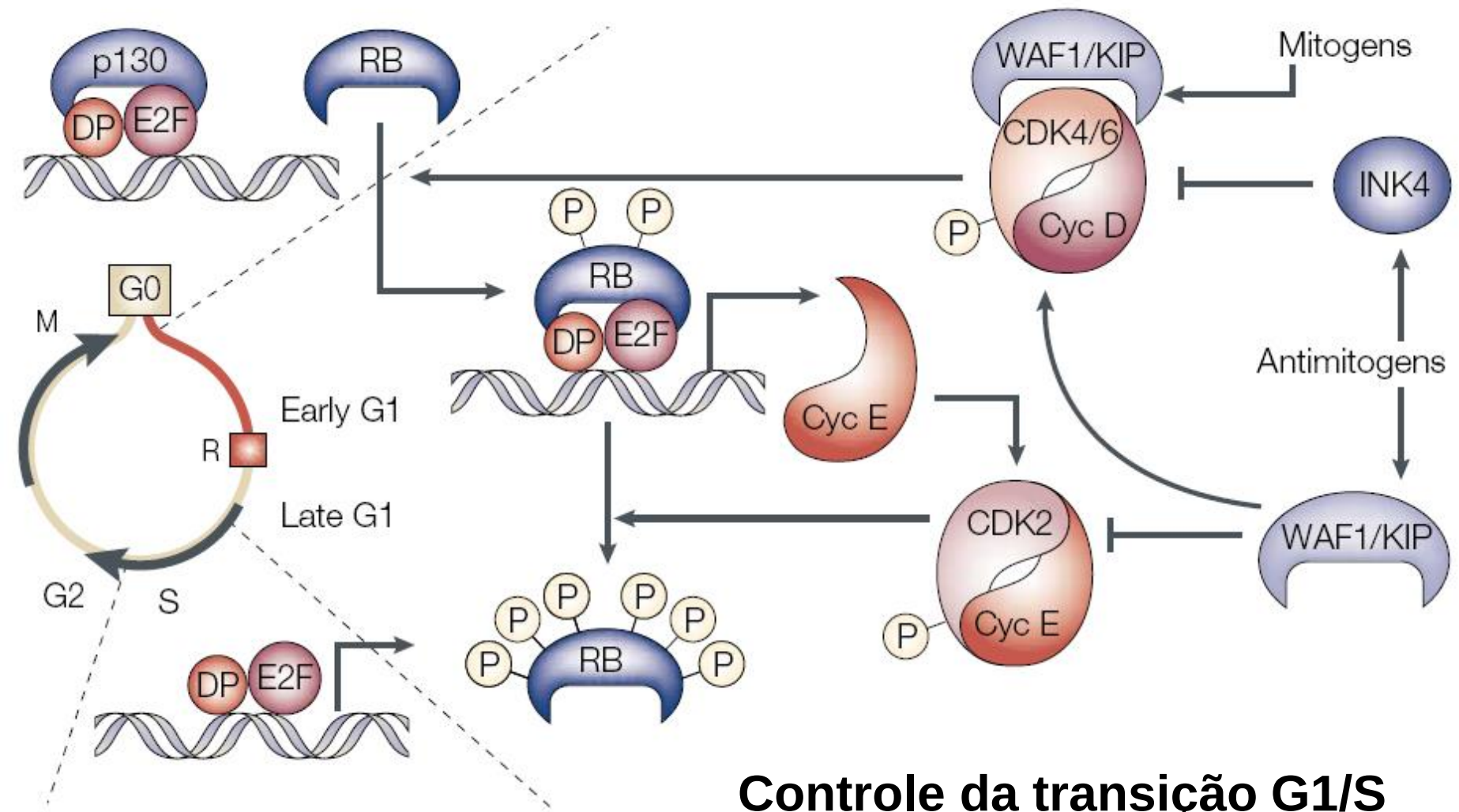
Supressores de tumor e sua perda

Controle da transição G1/S



Perda do controle do **Ciclo celular**

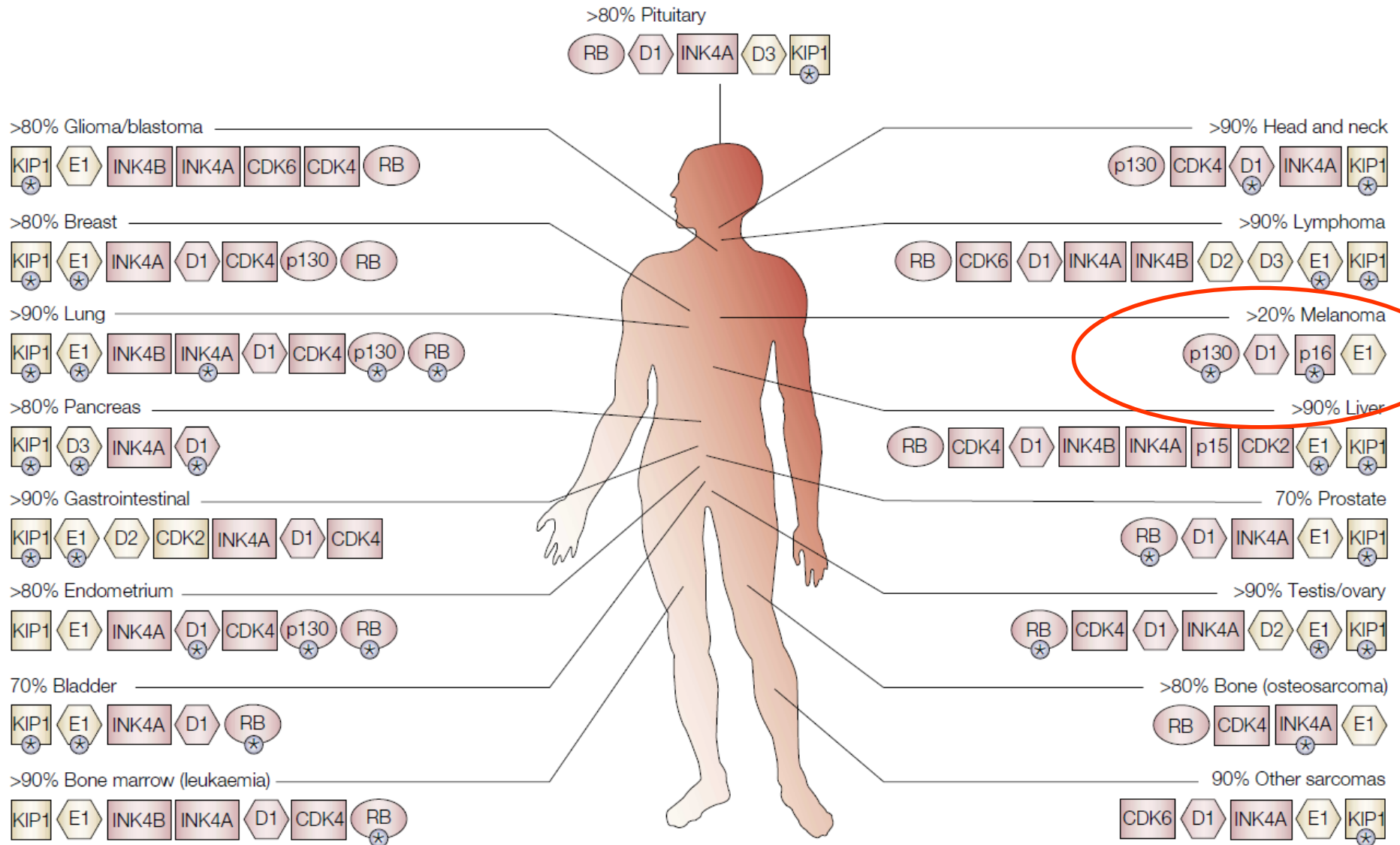
Supressores de tumor e sua perda



Controle da transição G1/S

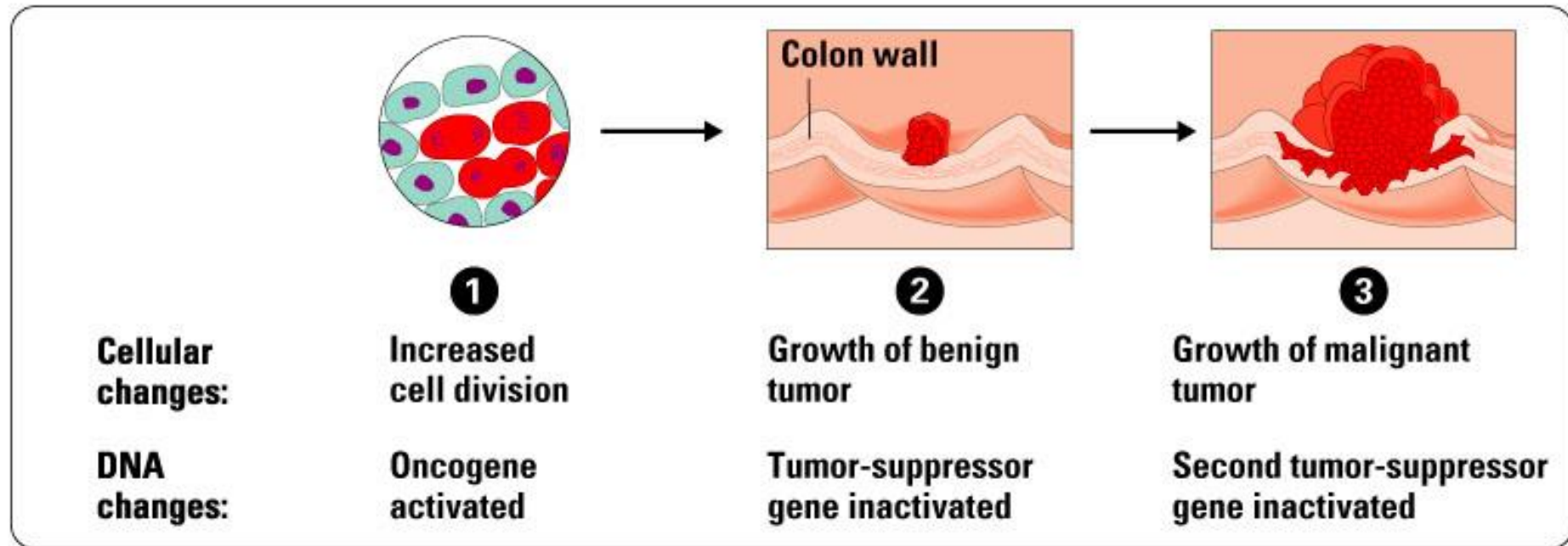
Perda do controle do Ciclo celular

Alterações na transição G1/S



Perda do controle do **Ciclo celular**

Resumindo: Supressores de tumor vs. oncogenes

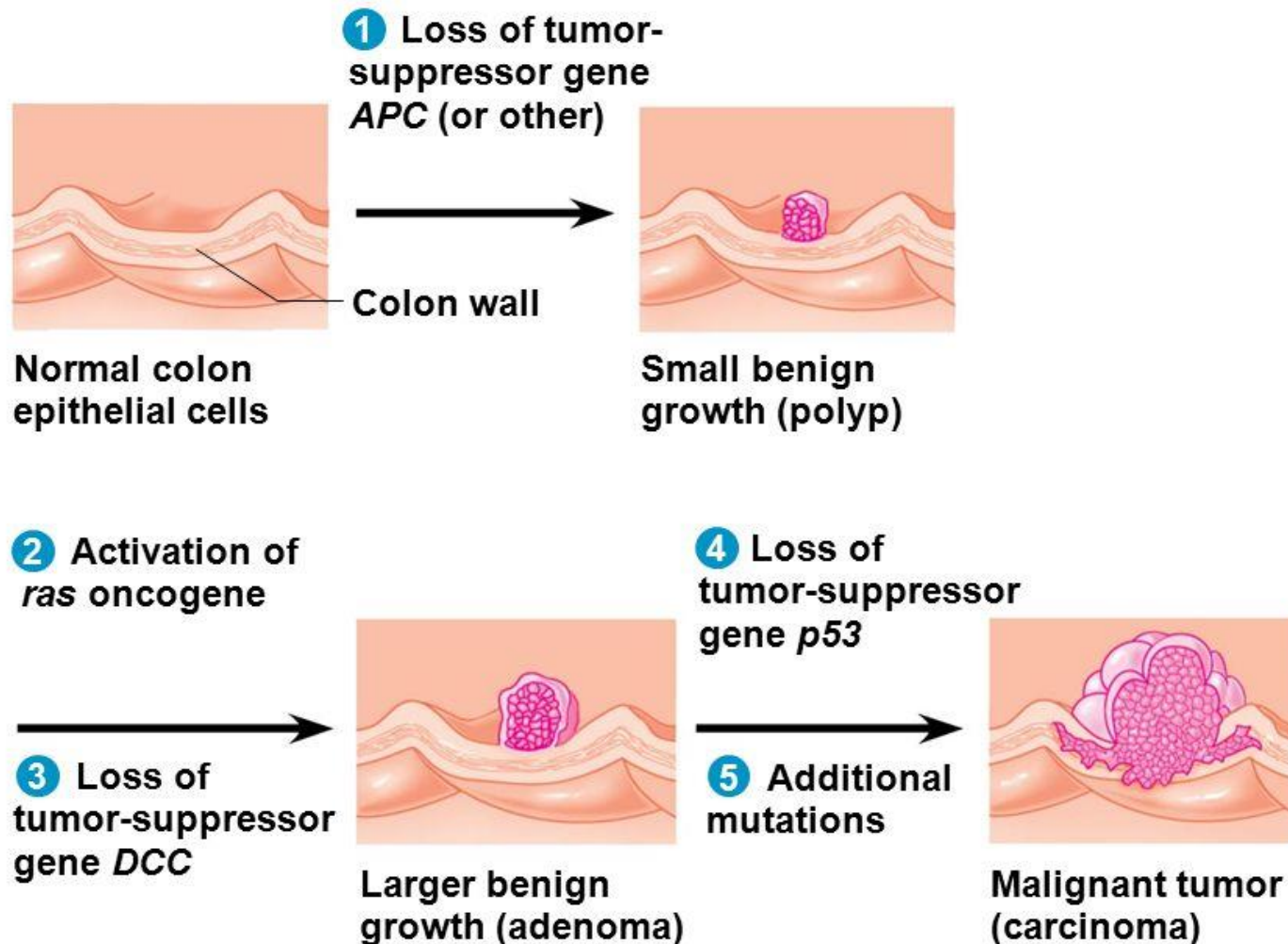


(a) Stepwise development of a typical colon cancer

Perda do controle do **Ciclo celular**

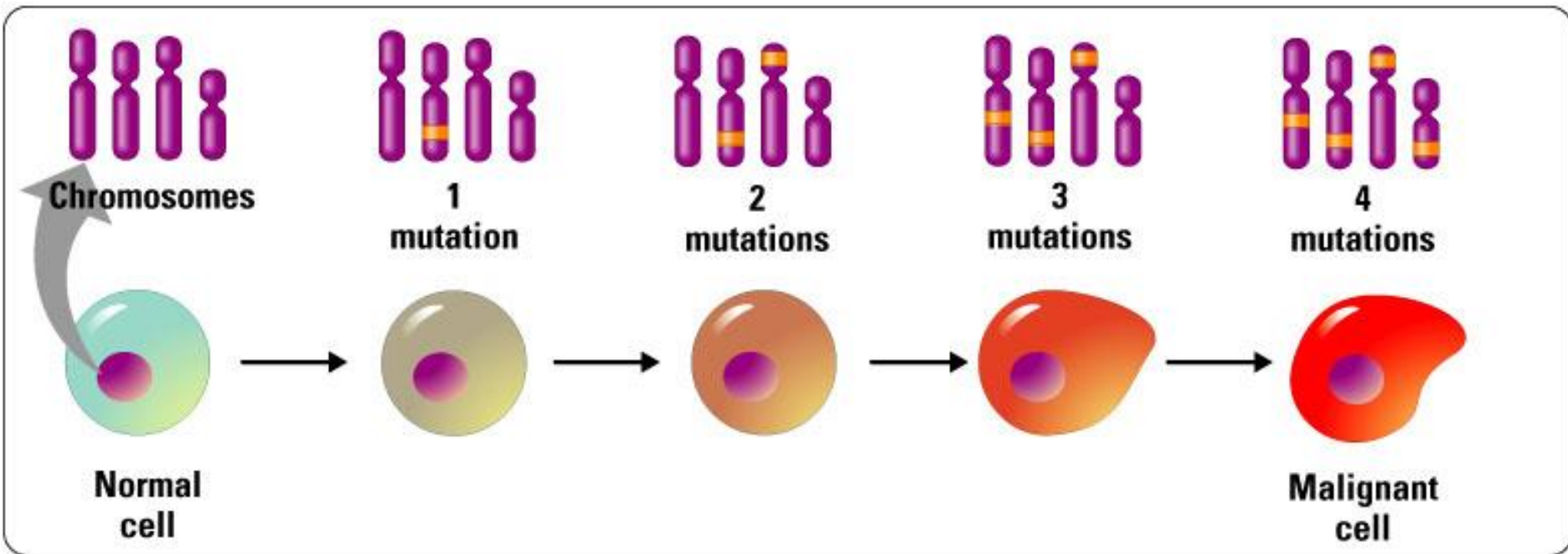
Resumindo: Supressores de tumor vs. oncogenes

Figure 16.19a



Perda do controle do Ciclo celular

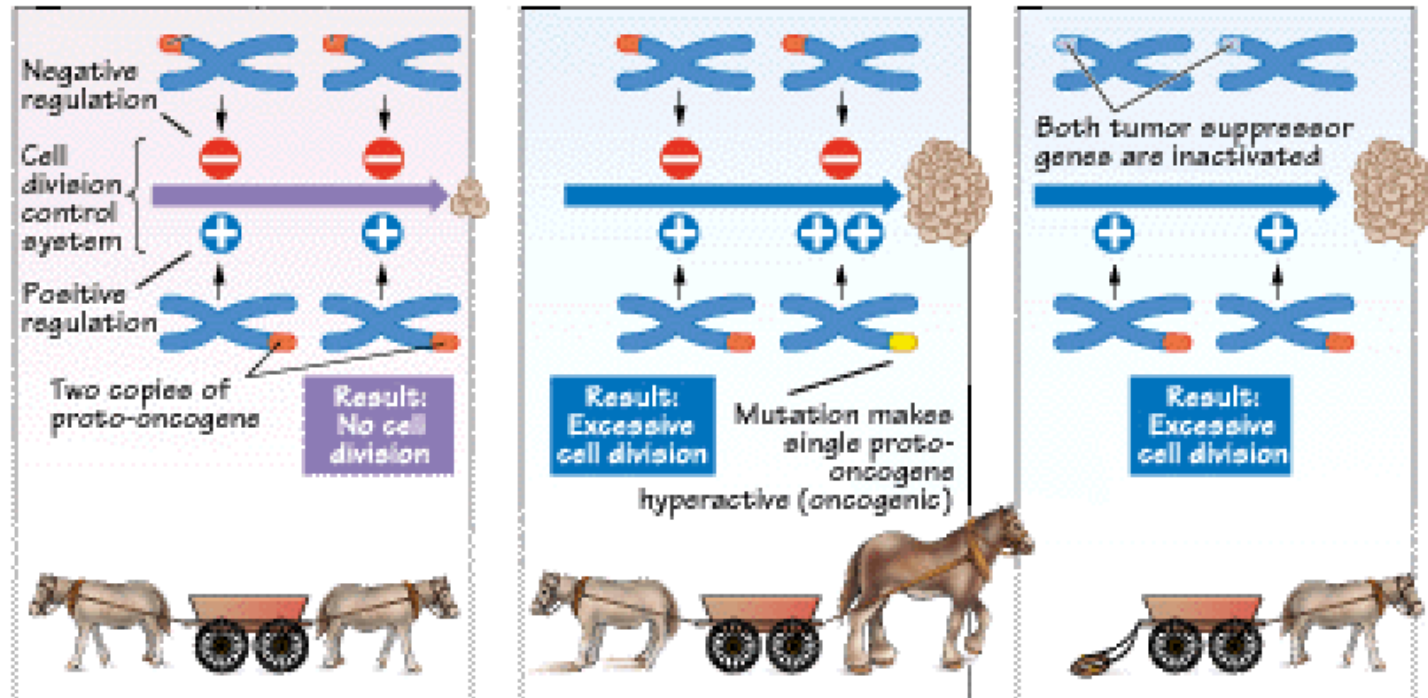
Resumindo: Supressores de tumor vs. oncogenes



(b) Accumulation of mutations in the development of a cancer cell

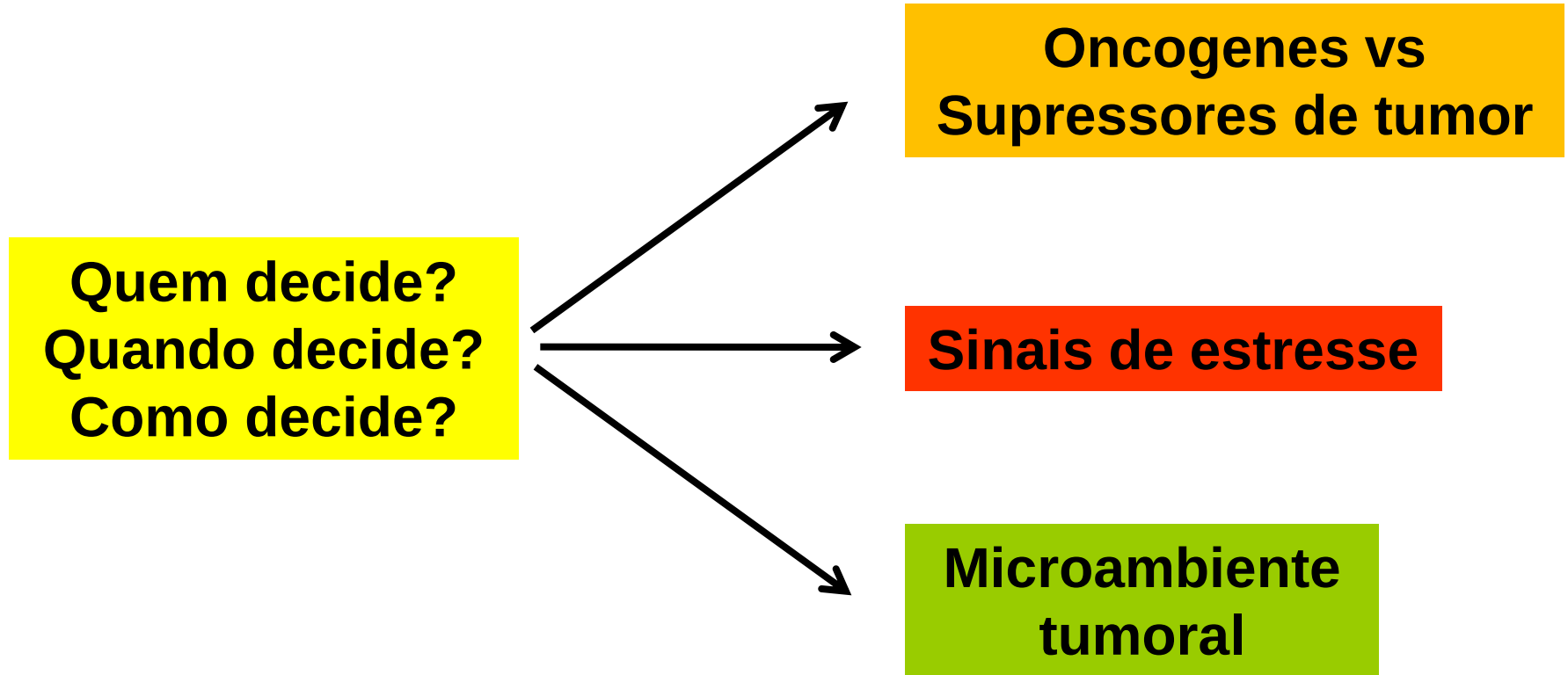
Perda do controle do **Ciclo celular**

Resumindo: Supressores de tumor vs. oncogenes



Controle do Ciclo celular

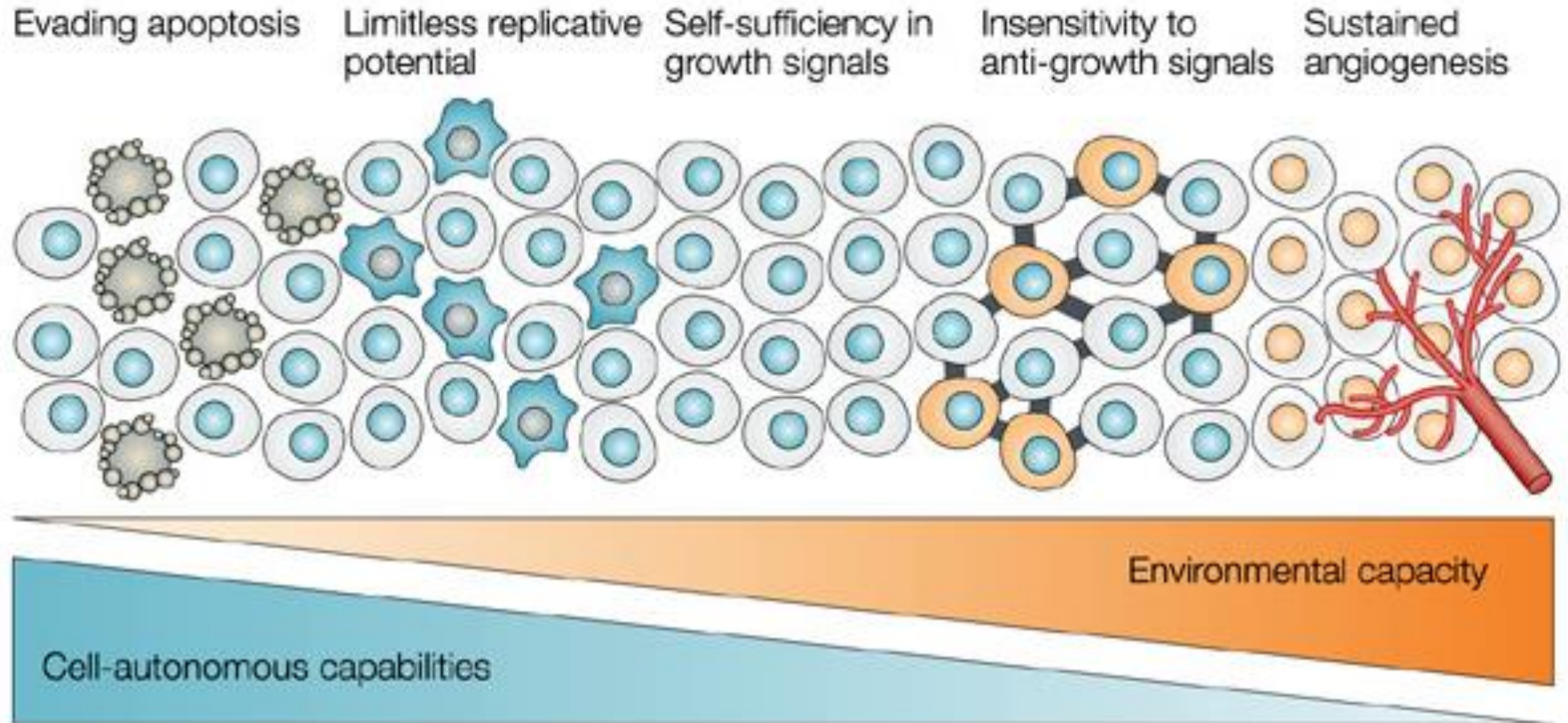
Morte vs. Proliferação



Controle do Ciclo celular

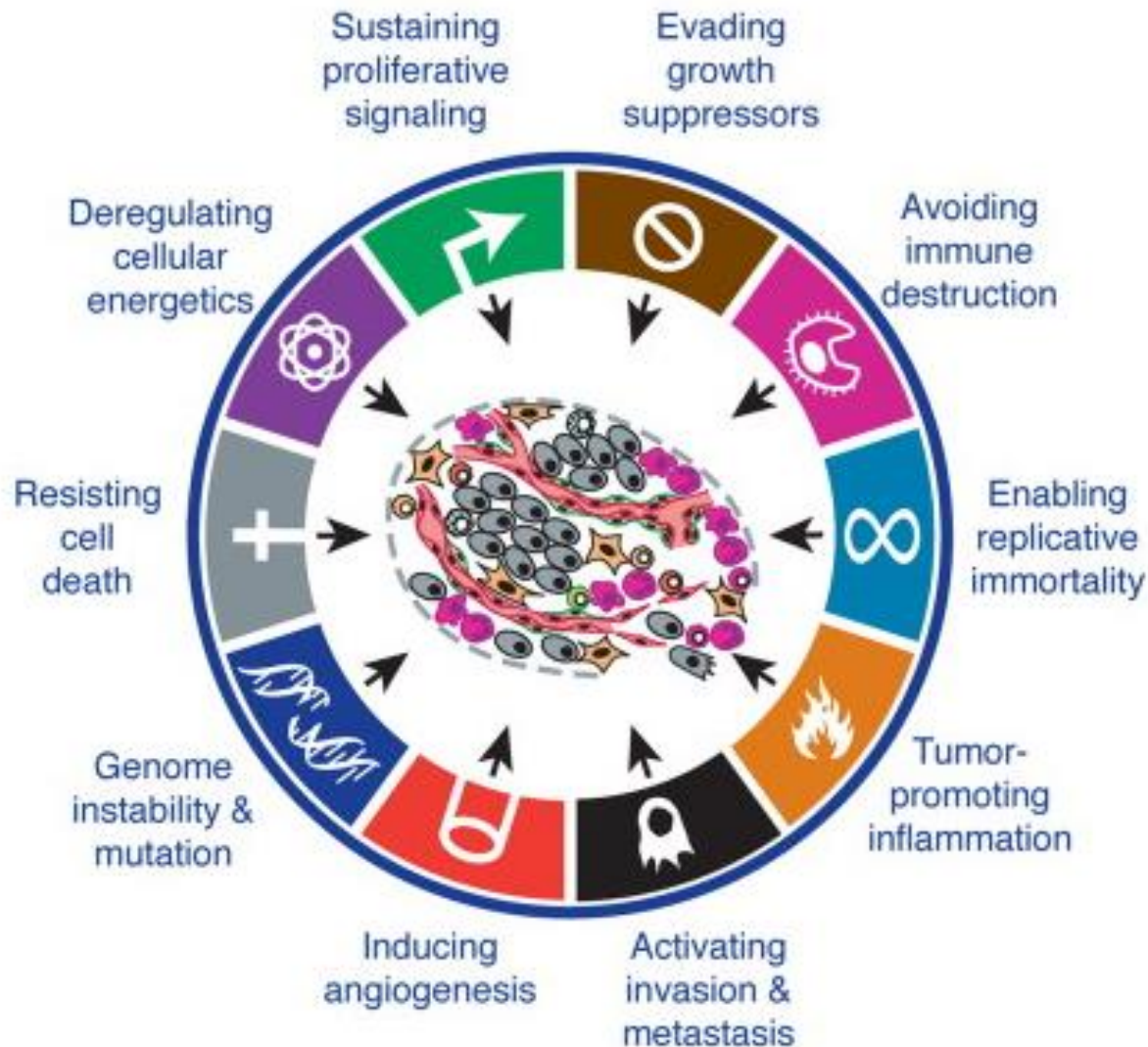
Morte vs. Proliferação

Tumour acquired capabilities



Controle do Ciclo celular

Hallmarks of Cancer



Obrigado!!!