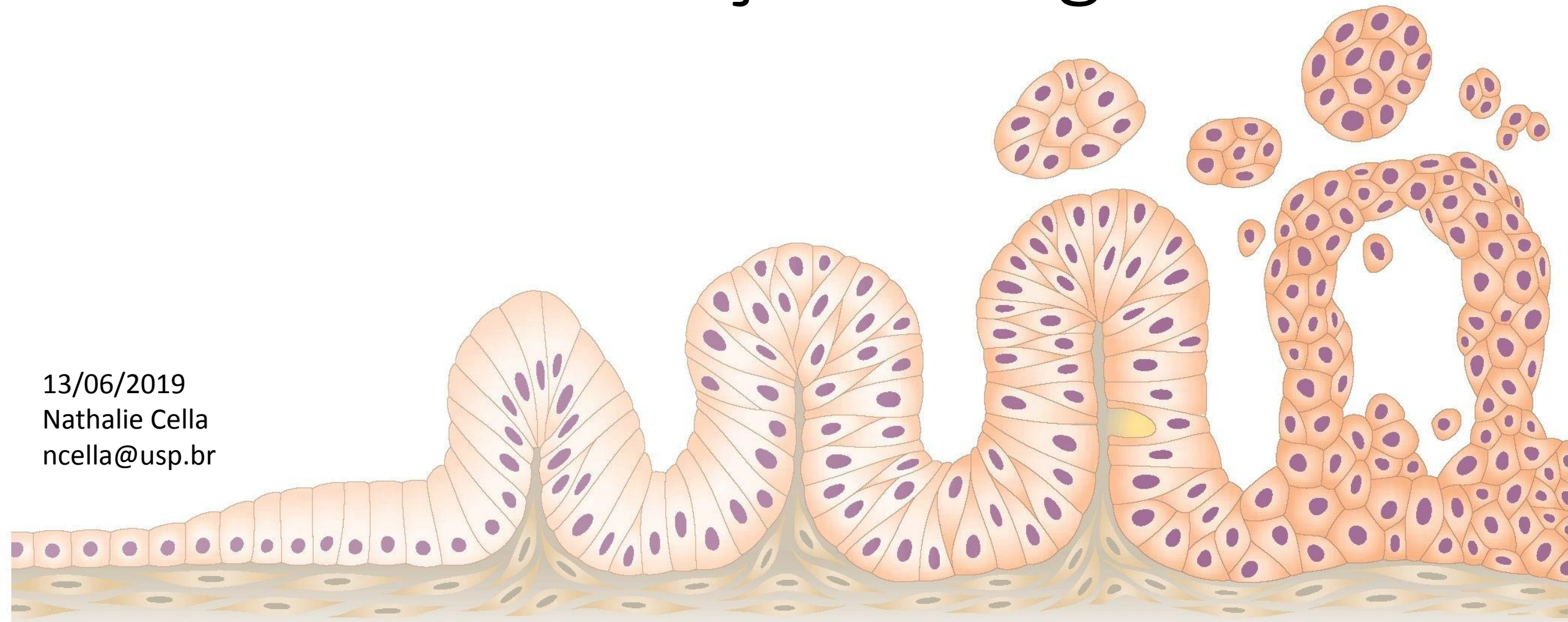


# Transformação Maligna

13/06/2019  
Nathalie Cella  
ncella@usp.br

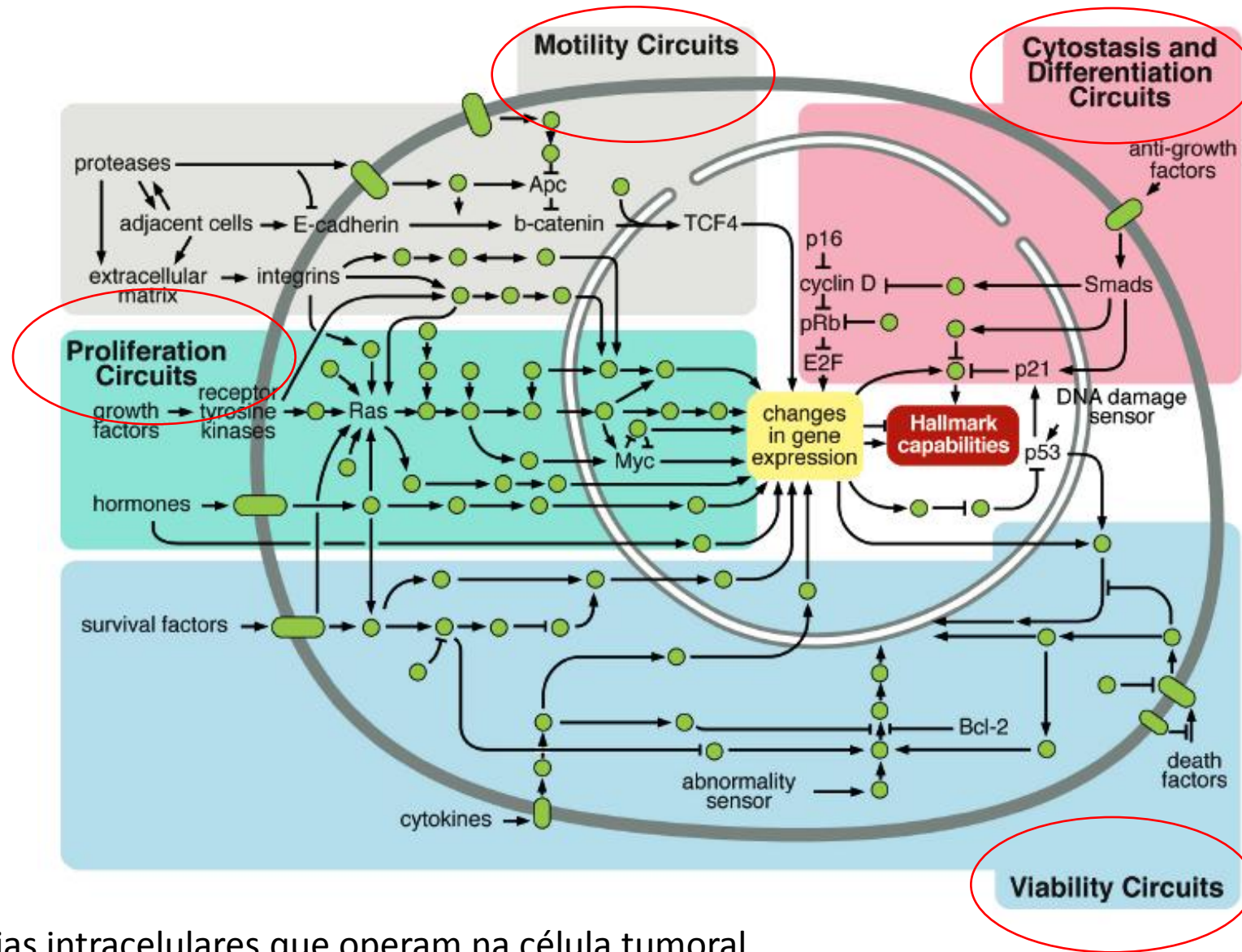


# Câncer – breve introdução

- Conjunto de doenças resultantes de alterações genéticas que levam ao descontrole da proliferação celular
- As alterações genéticas são principalmente em:
  - oncogenes
  - genes supressores de tumor
  - genes de reparo de DNA
- Alterações na linhagem germinativa – câncer hereditário
- Alterações na linhagem somática – câncer esporádico

# classificação e nomenclatura baseado na morfologia dos tumores

- Primário: o 1º que surge
- Metastático: tumor derivado do 1º encontrado em outro local do organismo
- Benigno: crescem localmente, não invadem tecidos adjacentes
- Maligno: tumores que invadem tecidos adjacentes
- Carcinoma: tumor que surge de células epiteliais (80% dos casos)
- Sarcoma: tumor que se origina de células do tecido conjuntivo (fibroblastos, adipócitos, osteócitos, miócitos)
- Leucemia: tumor de origem hematopoiética
- Hiperplasia: aumento do número de células
- Metaplasia: presença de um tipo celular diferente do que é usual em um dado tecido
- Displasia: alterações morfológicas das células
- Carcinoma *in situ* : a lesão permanece confinada a um local (“encapsulado”)
- Carcinoma invasivo: tumor avança além dos limites normais (primeiro passo para formação de metástase)



Vias intracelulares que operam na célula tumoral

# O início

Causas endógenas  
(herança genética)

Causas ambientais

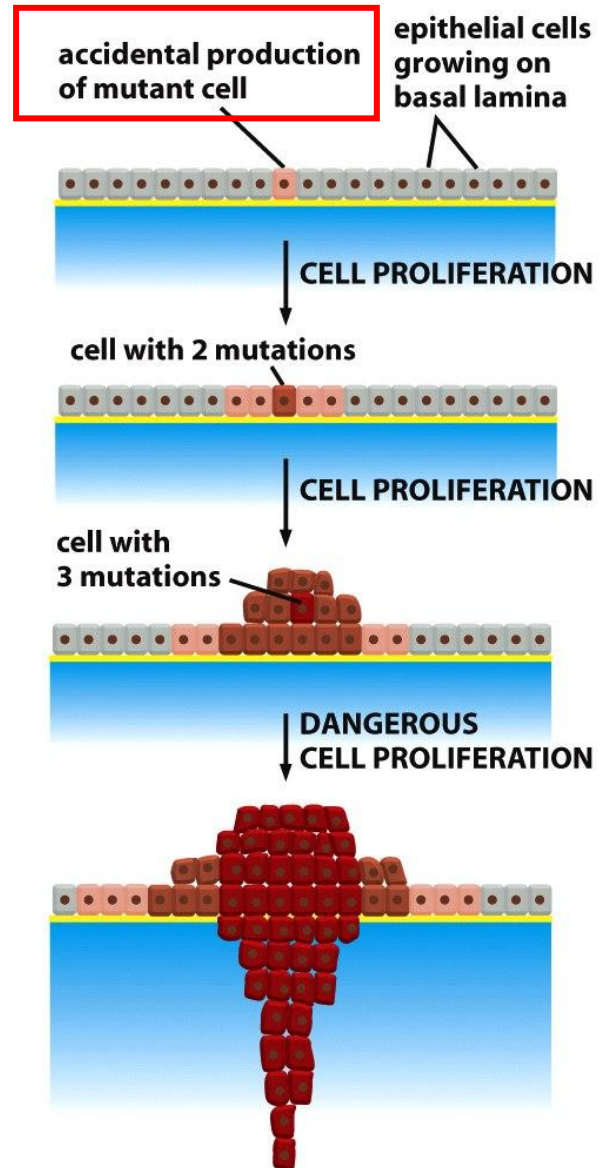
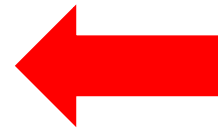


Figure 20-11 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# Tumores têm origem monoclonal

(isto é, têm origem em uma única célula)

Como sabemos disso?

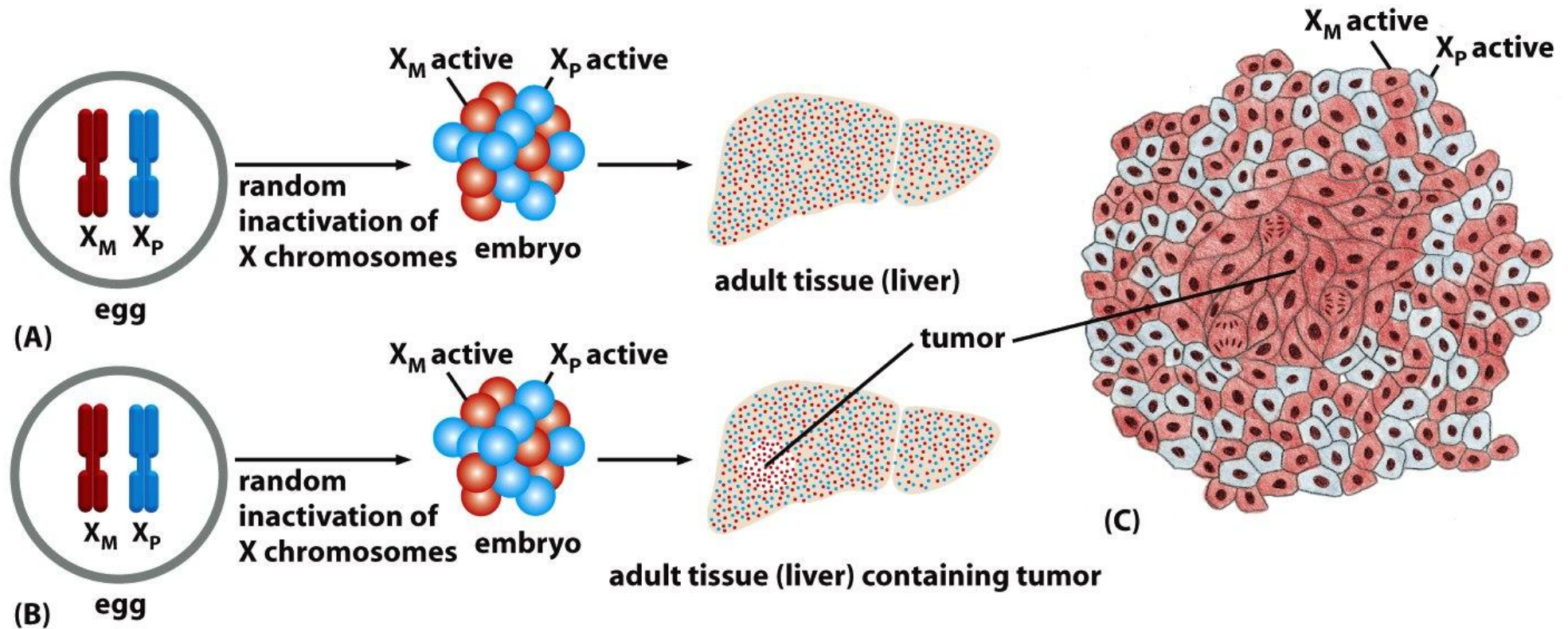


Figure 20-6 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

**Células tumorais podem ter origem nas células-tronco adultas ou adquirirem propriedades de células-tronco**

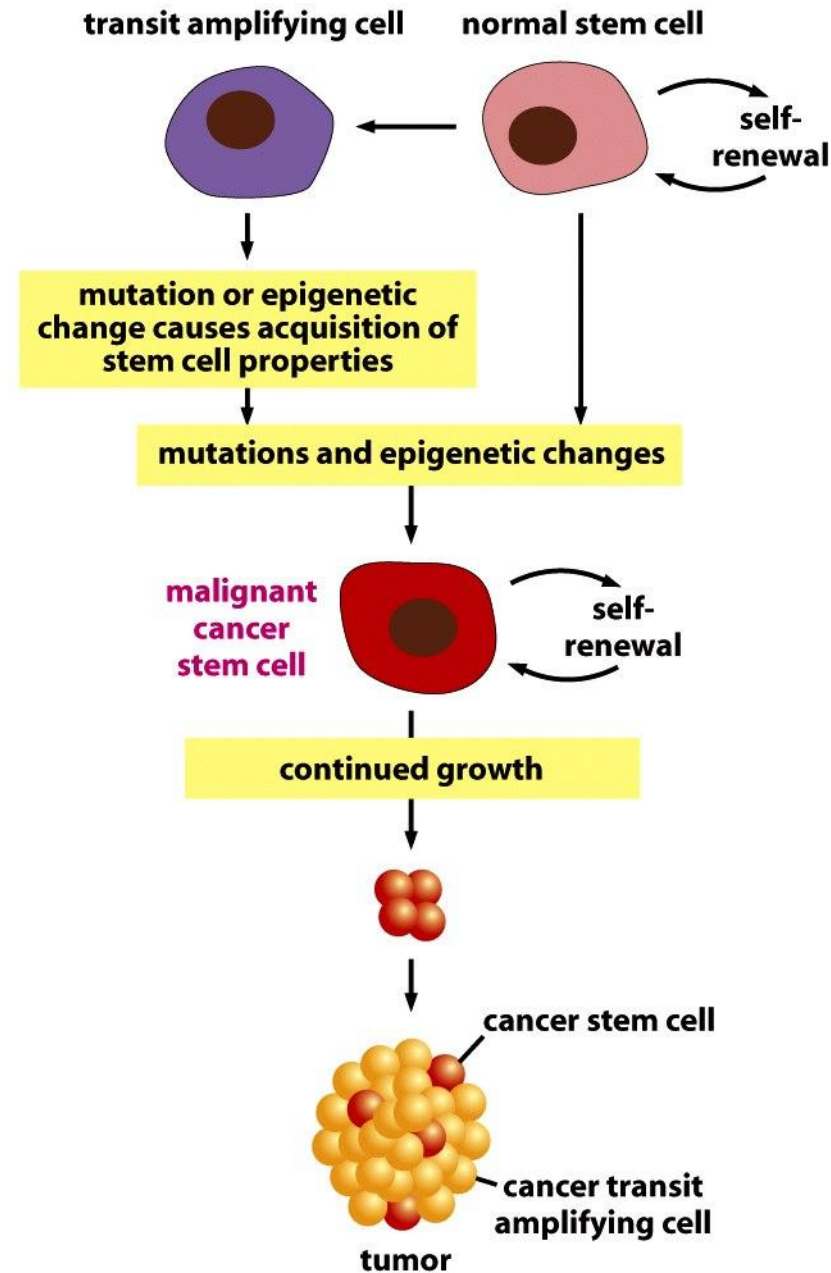


Figure 20-16 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

carcinogênese:  
física, química e biológica

**Carcinogênese química**: levam à formação de ligações covalente com o DNA, que pode induzir a erros durante a replicação

| <i>Carcinógeno</i>                              | <i>Tipo de Câncer</i>                     |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <i>Arsênio</i>                                  | Pulmão e cutâneo                          |
| <i>Benzeno</i>                                  | Leucemia                                  |
| <i>Níquel</i>                                   | Pulmão e seios paranasais                 |
| <i>Formaldeído</i>                              | Nasal e nasofaringe                       |
| <i>Pesticidas, gases de combustão do diesel</i> | Pulmão                                    |
| <i>Etanol</i>                                   | Trato aerodigestivo, fígado, mama e cólon |
| <i>Nitrosaminas</i>                             | Trato digestivo, principalmente estômago  |
| <i>Aflotoxinas</i>                              | Fígado                                    |

**Carcinogênese física**: radiação ionizante, solar e radiante. Levam à mutações direta ou indiretamente, através da geração de radicais livre

# Carcinogênese biológica: 20% das causas de câncer mundialmente

| <b>Agentes carcinogênicos – grupo 1</b>           | <b>Cânceres no qual há evidências suficientes da associação</b>                                                   | <b>Outros sítios em que a evidência é limitada</b>                   | <b>Evidência de mecanismos de estabilidade</b>                                                                 |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vírus do Epstein-Barr (EBV)                       | Carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin relacionado a imunossupressão | Carcinoma gástrico, carcinoma linfoepitelioma                        | Proliferação celular, inibição de apoptose, instabilidade genômica, migração celular                           |
| Vírus da hepatite B (HBV)                         | Carcinoma hepatocelular                                                                                           | Colangiocarcinoma, linfoma não Hodgkin                               | Inflamação, cirrose hepática                                                                                   |
| Vírus da hepatite C (HCV)                         | Carcinoma hepatocelular e linfoma não Hodgkin                                                                     | Colangiocarcinoma                                                    | Inflamação, cirrose hepática, fibrose hepática                                                                 |
| Herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV) | Sarcoma de Kaposi                                                                                                 | Doença multicêntrica de Castleman                                    | Proliferação celular, inibição de apoptose, instabilidade genômica, migração celular                           |
| Vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1)   | Sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, câncer cervical, anal e da conjuntiva                 | Câncer vulvar, vaginal, peniano, de pele não melanoma, hepatocelular | Imunossupressão (ação indireta)                                                                                |
| Papilomavírus (HPV)                               | Carcinoma cervical, vulvar, vaginal, peniano, anal, de cavidade oral, orofaríngeo e de tonsila                    | Câncer de laringe                                                    | Imortalização, instabilidade genômica, inibição da resposta a danos no DNA, atividade antiapoptótica           |
| Vírus linfotrópico humano de células T (HTLV-1)   | Leucemia-linfoma de células T do adulto (LLcTA) e linfoma                                                         | -                                                                    | Transformação e imortalização de células T                                                                     |
| <i>Helicobacter pylori</i>                        | Carcinoma gástrico, linfoma gástrico MALT                                                                         | -                                                                    | Inflamação, estresse oxidativo, expressão gênica e alteração celular e da expressão gênica, metilação, mutação |
| <i>Clonorchis sinensis</i>                        | Colangiocarcinoma                                                                                                 | -                                                                    | -                                                                                                              |
| <i>Opisthorchis viverrini</i>                     | Colangiocarcinoma                                                                                                 | -                                                                    | Inflamação, estresse oxidativo, proliferação celular                                                           |
| <i>Schistosoma haematobium</i>                    | Câncer de bexiga                                                                                                  | -                                                                    | Inflamação e estresse oxidativo.                                                                               |

O tumor evolui gradualmente através do aumento do número de células aberrantes

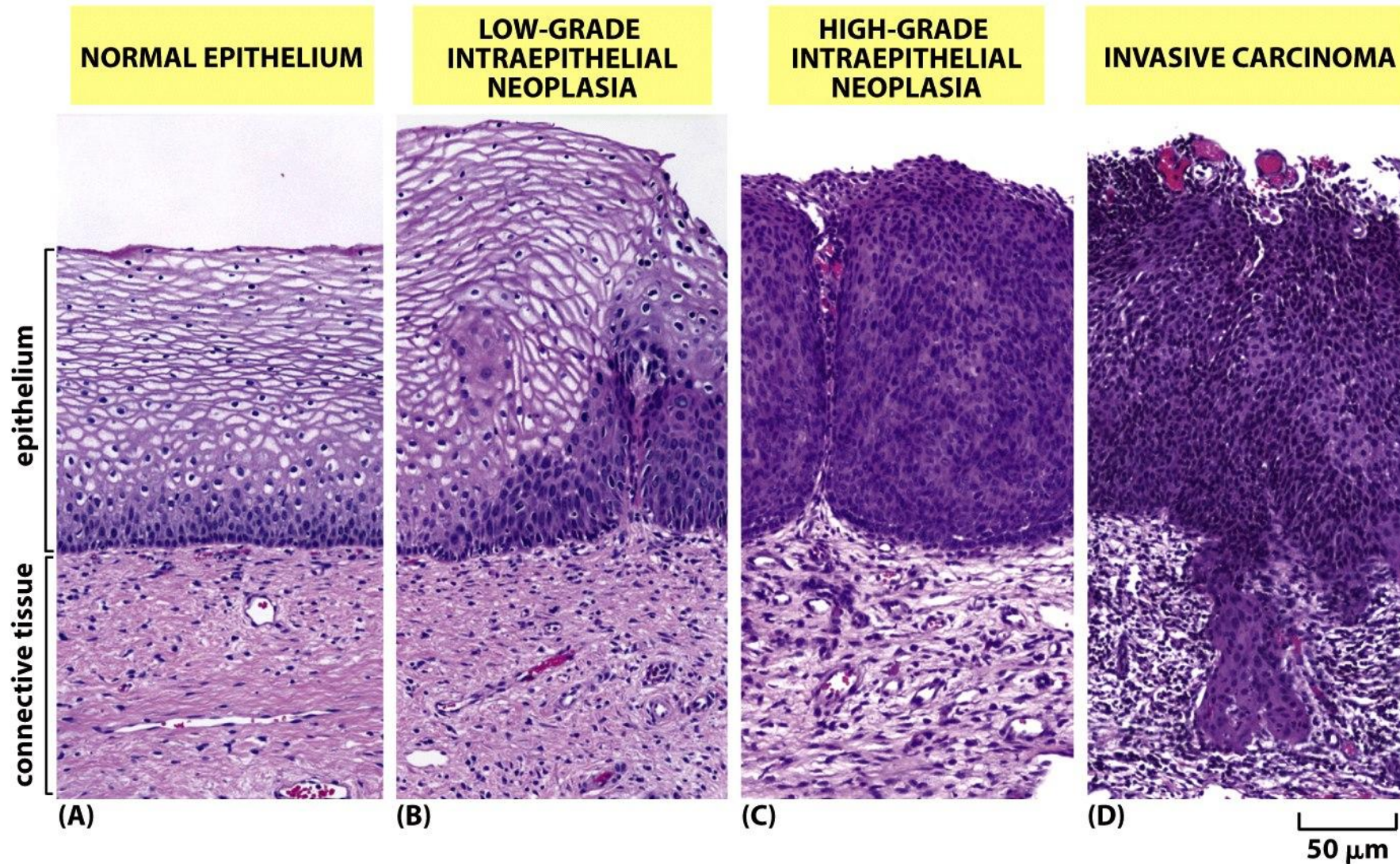
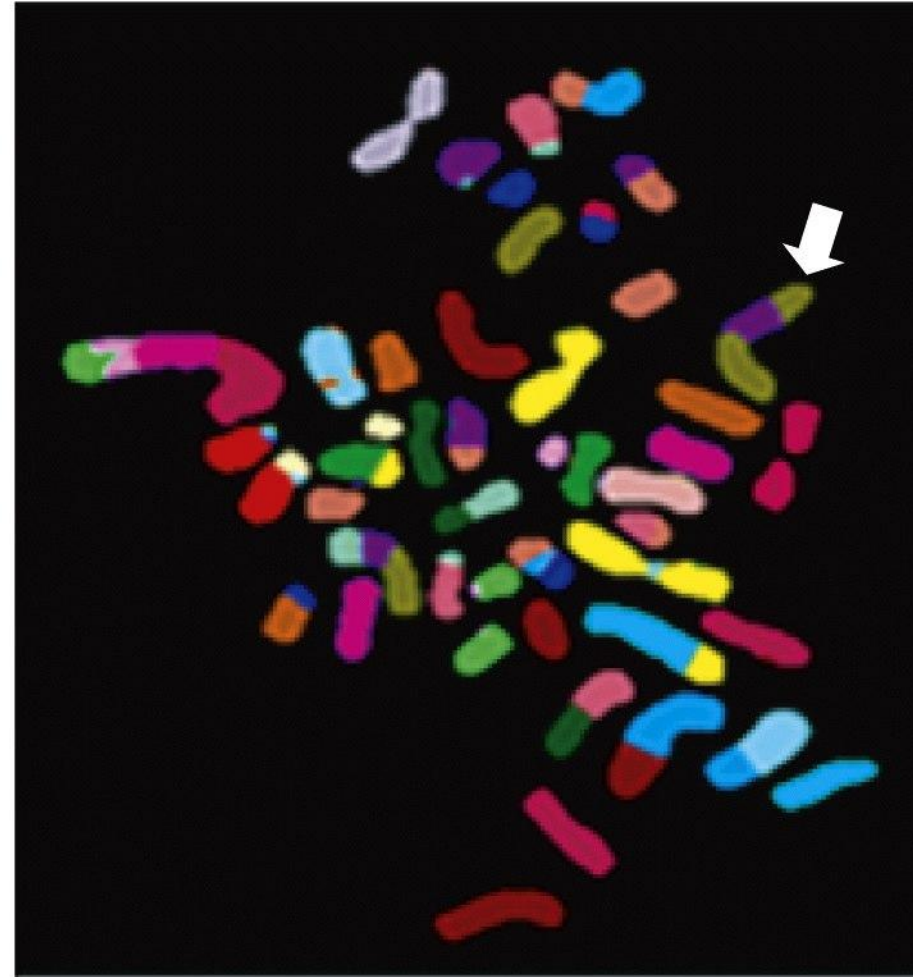


Figure 20-9 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



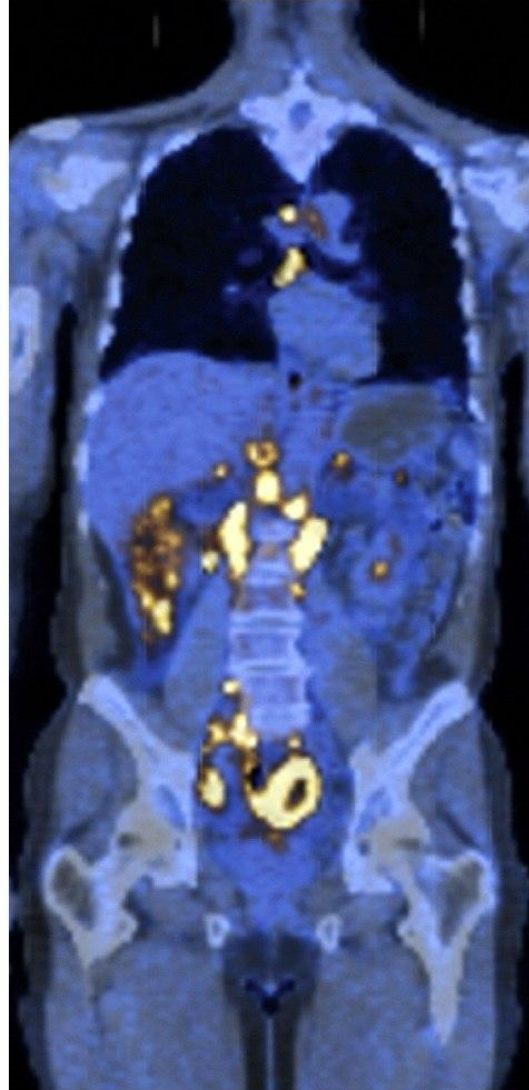
**(A)**

Figure 20-13 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



**(B)**

# Tumores malignos dão origem a METÁSTASES



Tomografia computadorizada sobreposta a uma imagem obtida por PET (*positron emission tomography*) que detecta fuordeoxiglicose marcado radioativamente.

A transformação maligna é um processo ineficiente, portanto leva **TEMPO** para acontecer

↓  
**MAIOR FATOR DE RISCO !**

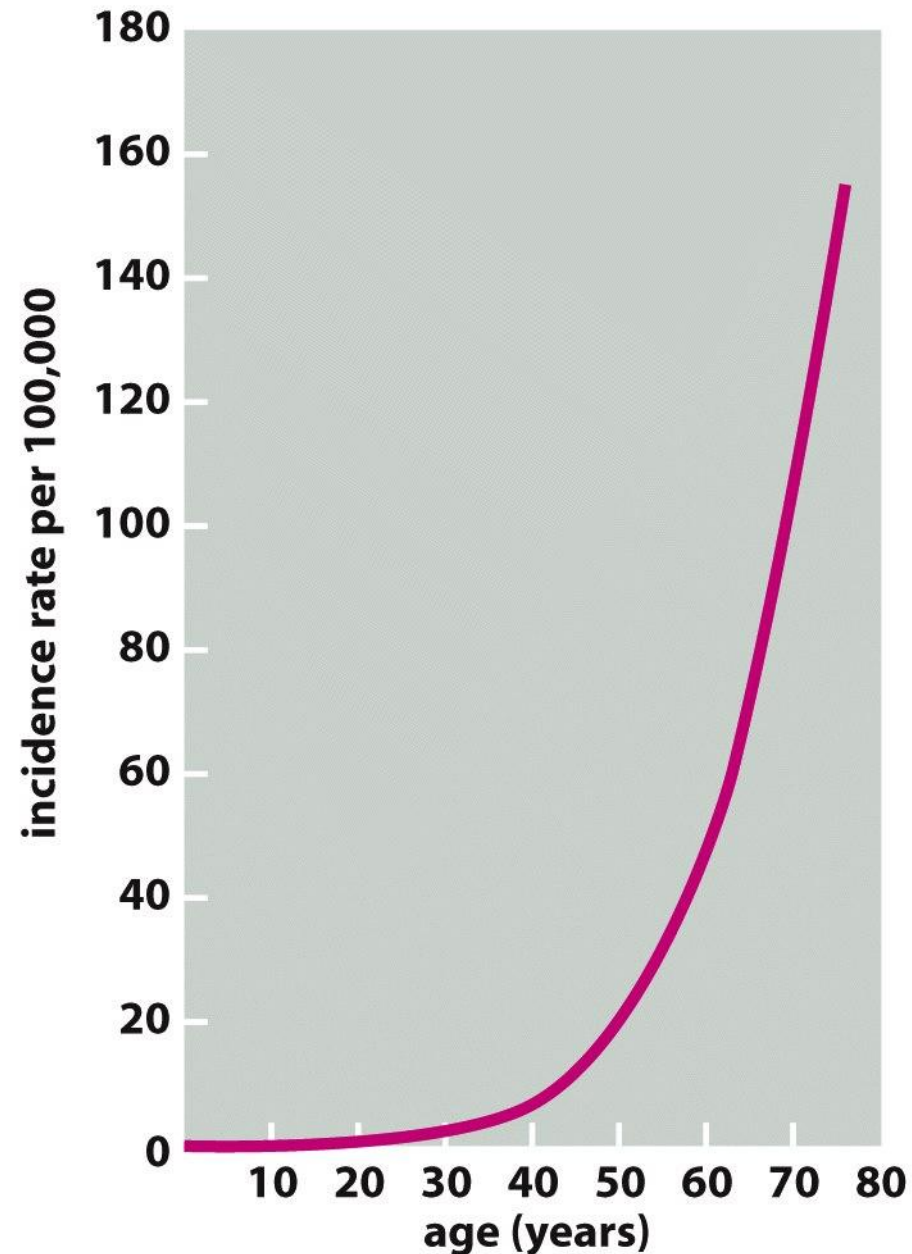


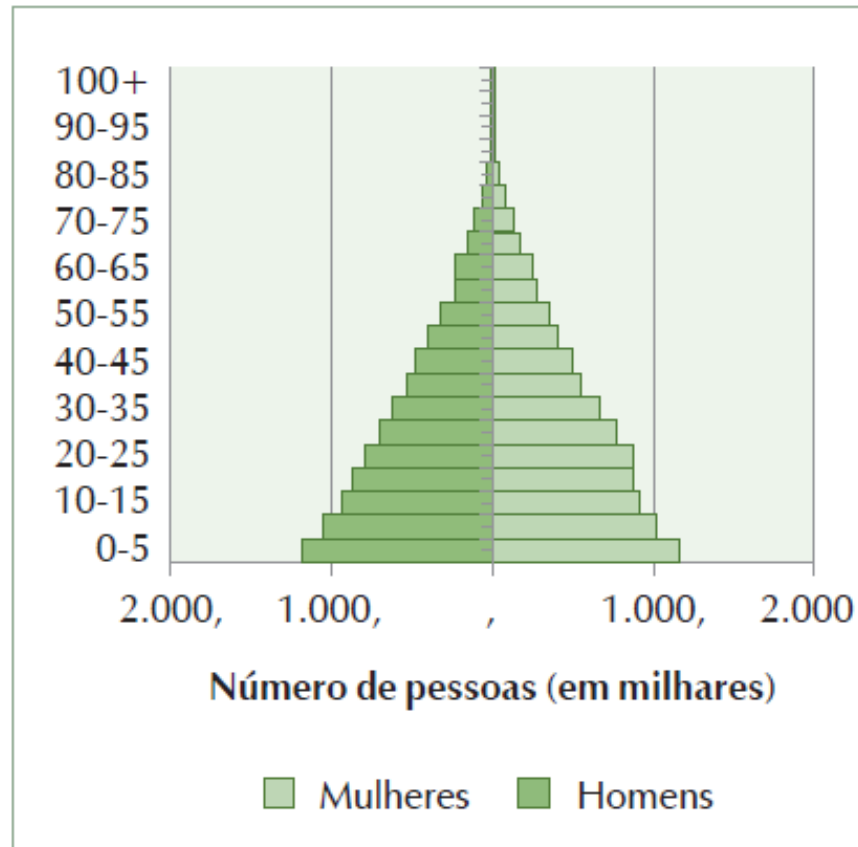
Figure 20-7 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# Fatores de risco de natureza ambiental

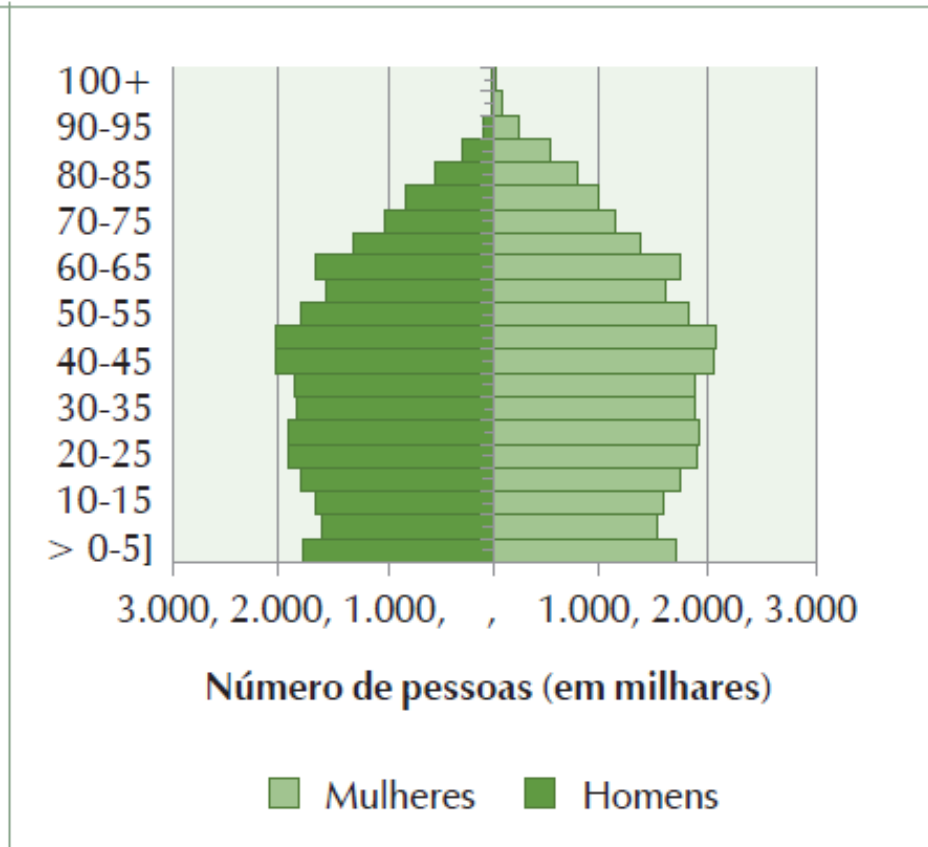
- Alimentação
- Tabagismo
- Álcool
- Poluição
- Ambiente ocupacional

# Mudanças na distribuição populacional

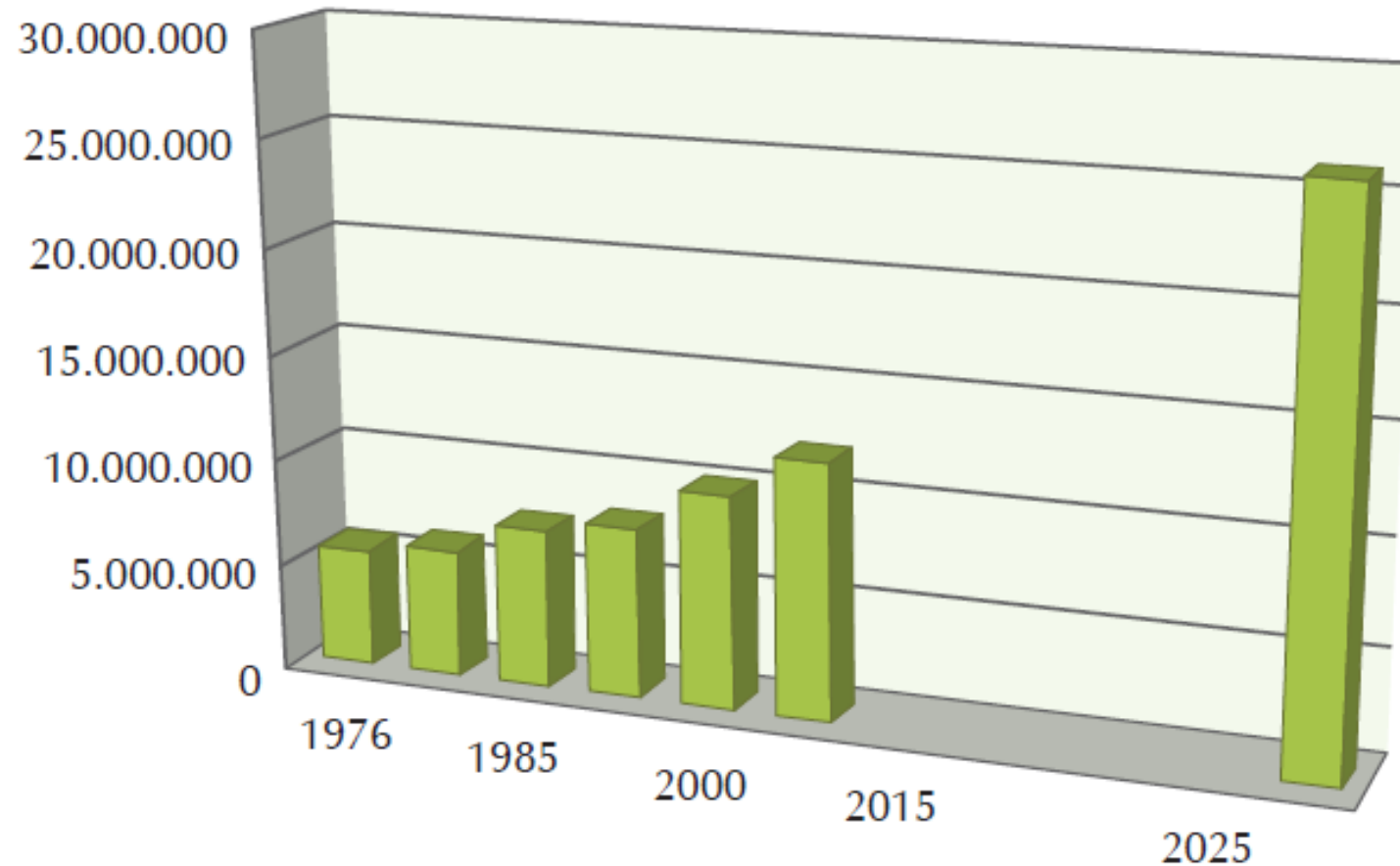
1851



2012



# Estimativa global de prevalência de câncer



**VIDA NORMAL das células: crescer (aumento de massa), dividir (mitose), migrar, diferenciar, morrer/senescer**

**RISCOS VARIAM, ERROS SÃO PRATICAMENTE INEVITÁVEIS**

**ERROS são finamente controlados  
A REGRA é que os erros sejam REPARADOS  
ERROS não reparados resultam em MORTE CELULAR OU  
SENESCÊNCIA**

**POR ISSO A FORMAÇÃO DE UM TUMOR É UM EVENTO  
LENTO E RELATIVAMENTE RARO**

# O início

**INSTABILIDADE  
GENÉTICA**

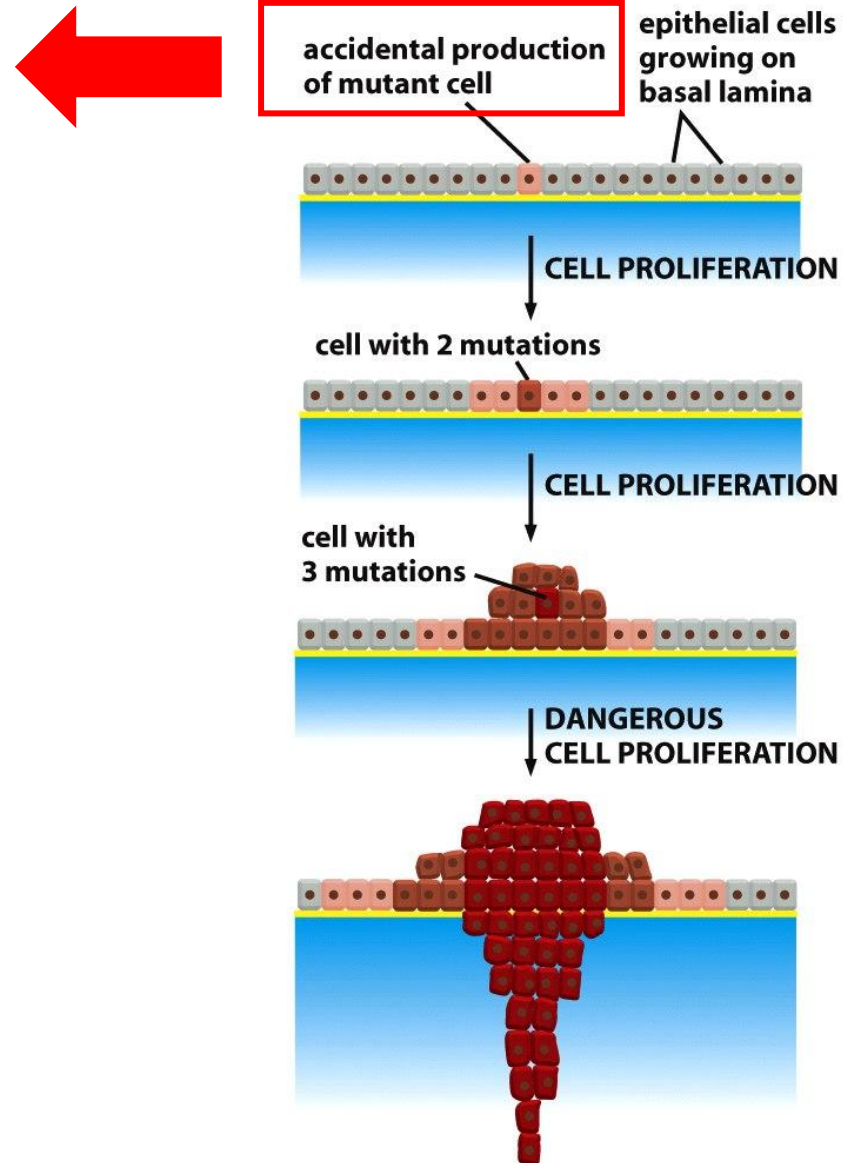
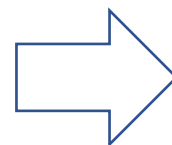
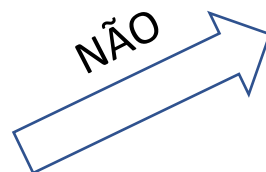


Figure 20-11 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

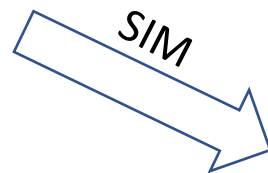
**CÉLULA NORMAL**



O DANO AO  
DNA PODE SER  
REPARADO?

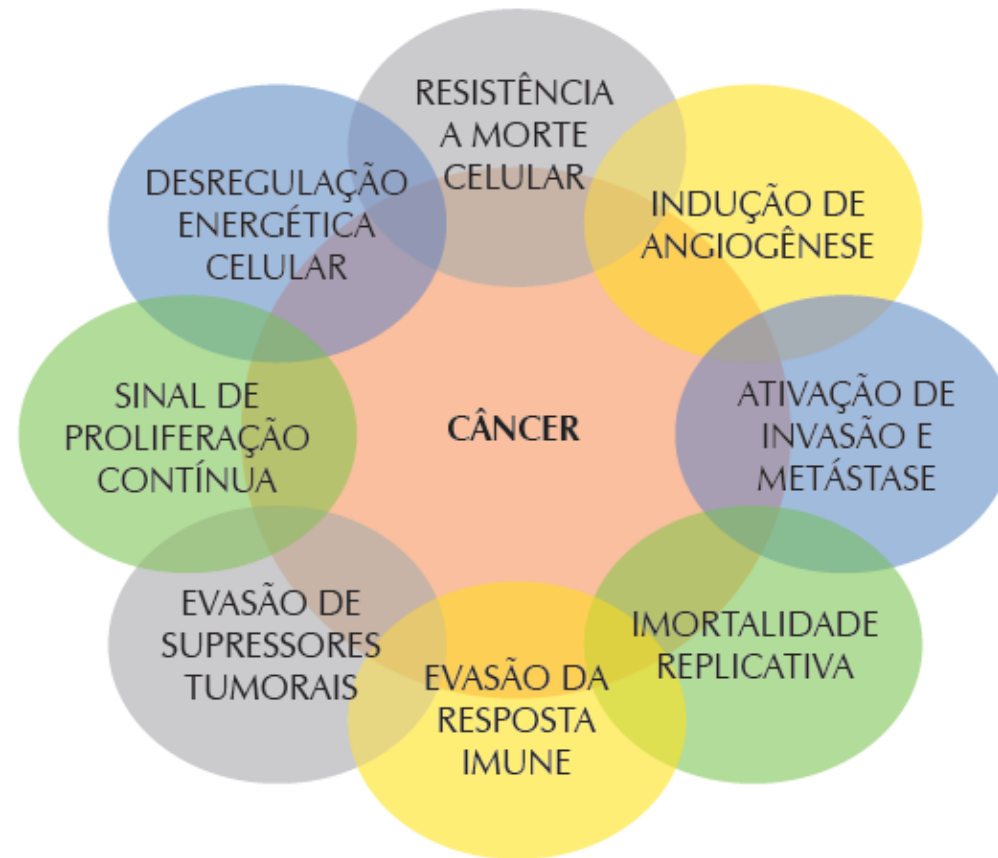


MORTE  
CELULAR  
**HOMEOSTASE**



**HOMEOSTASE**

# Para o tumor 'vingar' é preciso..



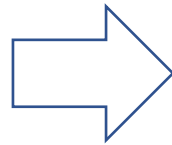
## PRA REUNIR TODAS ESSAS PROPRIEDADES É PRECISO TEMPO !

**CÉLULA NORMAL**

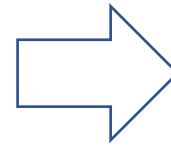
**DANO AO DNA**



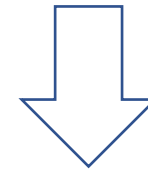
**MUTAÇÃO INICIADORA**



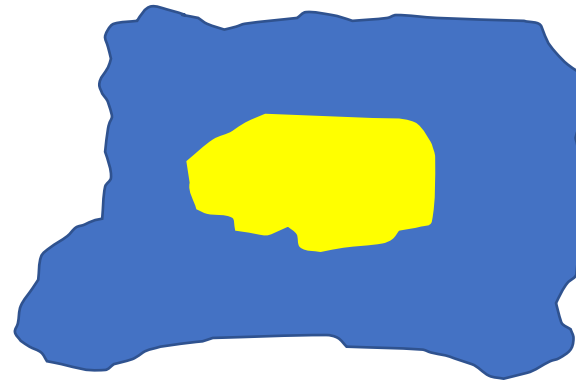
O DANO AO  
DNA NÃO  
PODE SER  
REPARADO OU  
A MORTE  
CELULAR NÃO  
PODE SER  
EXECUTADA



**MITOSE**



**CÉLULA "não" NORMAL**



Agentes PROMOTORES de tumores

Lesões teciduais que causam uma reação inflamatória

Exposição a agentes que não são mutagênicos, mas que estimulam a proliferação celular

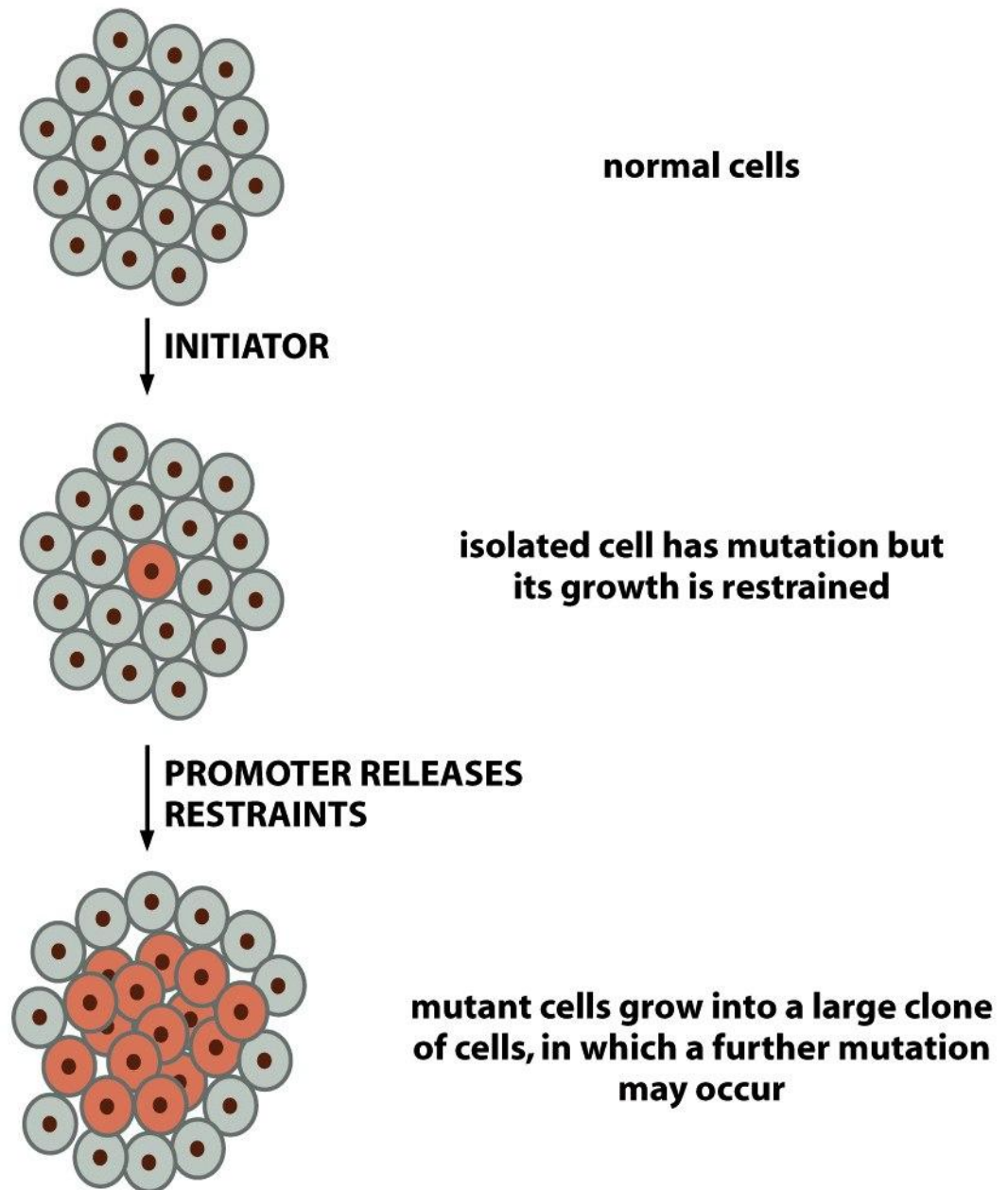


Figure 20-24 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

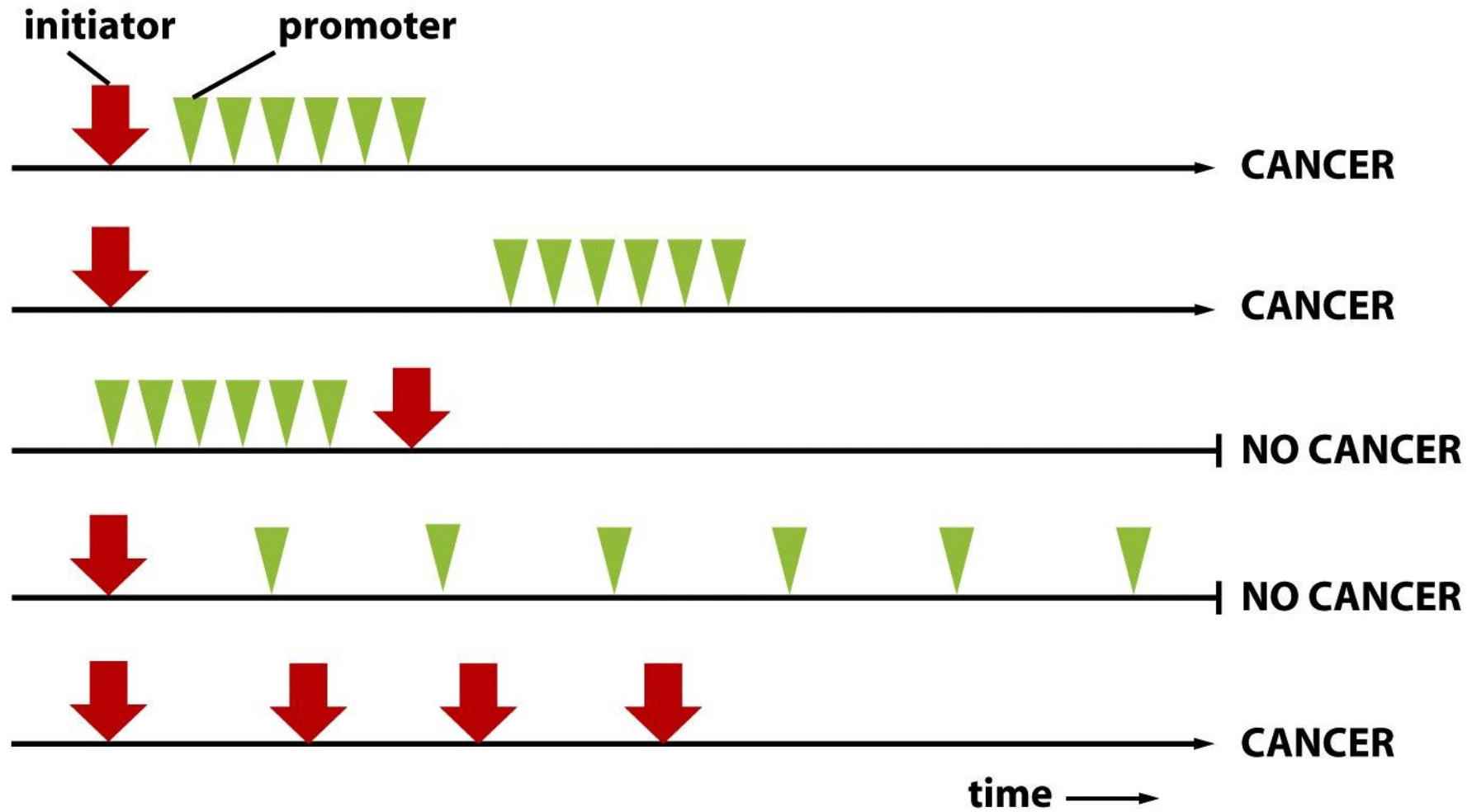
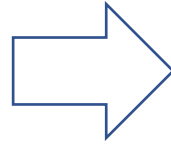


Figure 20-23 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

**CÉLULA “não” NORMAL**

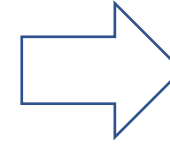
**DANO AO DNA**



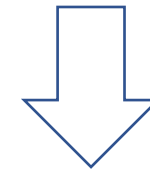
INABILIDADE DE  
DETECTAR O DANO AO DNA

INABILIDADE DE REPARAR  
O DANO AO DNA

INABILIDADE DE PARAR  
O CICLO CELULAR



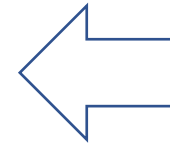
DANO NO  
PROGRAMA  
DE INDUÇÃO  
DE MORTE  
CELULAR



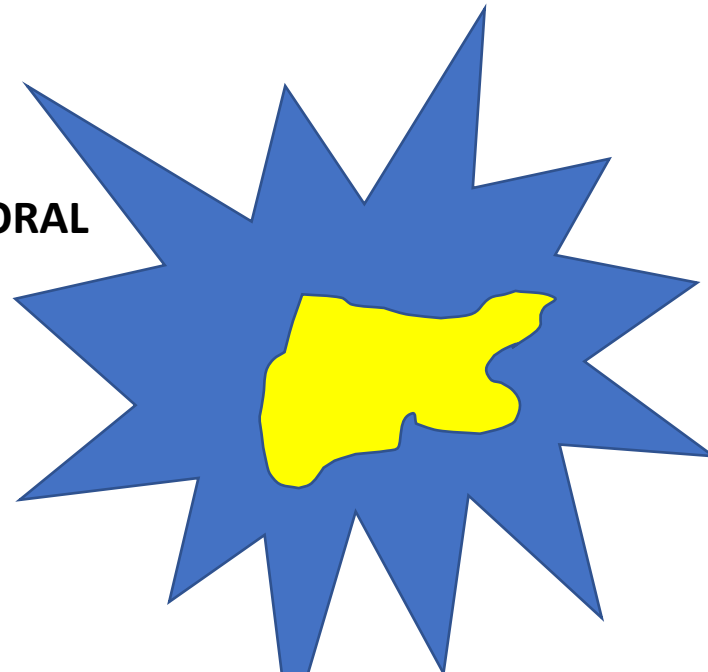
**MITOSE**



**AGENTES  
PROMOTORES**

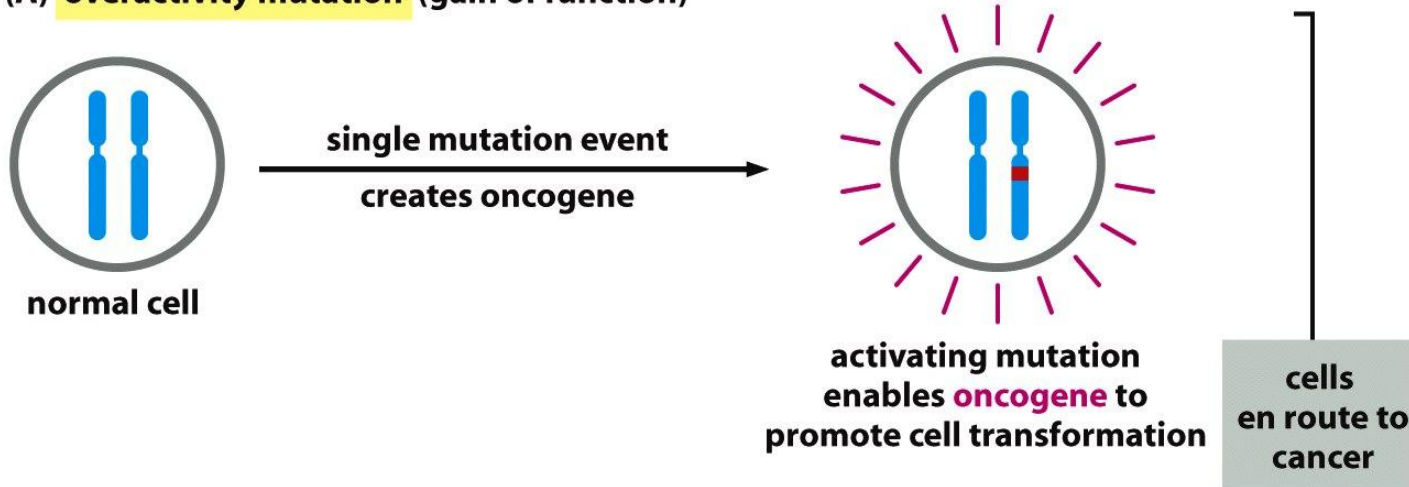


**CÉLULA TUMORAL**

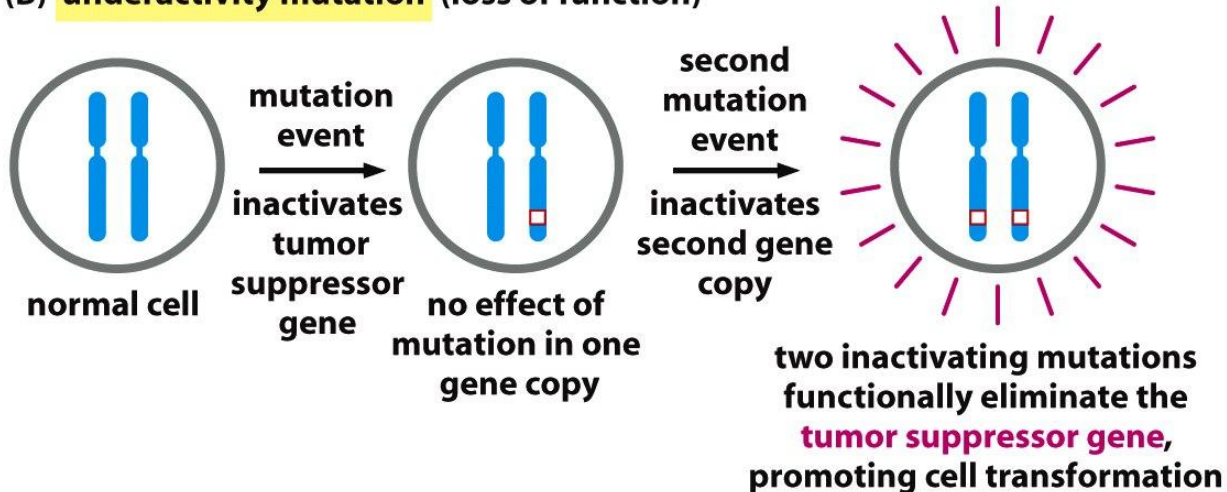


# Oncogenes e genes supressores de tumores

(A) **overactivity mutation** (gain of function)



(B) **underactivity mutation** (loss of function)



# Os primeiros oncogenes descobertos são virais

**Table 4.1** Examples of retrovirus-associated oncogenes that have been discovered in altered form in human cancers

| Name of virus            | Species   | Oncogene                   | Type of oncoprotein           | Homologous oncogene found in human tumors |
|--------------------------|-----------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|
| Rous sarcoma             | chicken   | <i>src</i>                 | receptor TK                   | colon carcinoma <sup>a</sup>              |
| Abelson leukemia         | mouse     | <i>abl</i>                 | nonreceptor TK                | CML                                       |
| Avian erythroblastosis   | mouse     | <i>erbB</i>                | receptor TK                   | gastric, lung, breast <sup>b</sup>        |
| McDonough feline sarcoma | cat       | <i>fms</i>                 | receptor TK                   | AML <sup>c</sup>                          |
| H-Z feline               | cat       | <i>kit</i>                 | receptor TK <sup>d</sup>      | gastrointestinal stromal                  |
| Murine sarcoma 3611      | mouse     | <i>raf</i>                 | Ser/Thr kinase <sup>e</sup>   | bladder carcinoma                         |
| Simian sarcoma           | monkey    | <i>sis</i>                 | growth factor (PDGF)          | many types <sup>f</sup>                   |
| Harvey sarcoma           | mouse/rat | H- <i>ras</i> <sup>g</sup> | small G protein               | bladder carcinoma                         |
| Kirsten sarcoma          | mouse/rat | K- <i>ras</i> <sup>g</sup> | small G protein               | many types                                |
| Avian erythroblastosis   | chicken   | <i>erbA</i>                | nuclear receptor <sup>h</sup> | liver, kidney, pituitary                  |
| Avian myeloblastosis E26 | chicken   | <i>ets</i>                 | transcription factor          | leukemia <sup>i</sup>                     |
| Avian myelocytoma        | chicken   | <i>myc</i> <sup>j</sup>    | transcription factor          | many types                                |
| Reticuloendotheliosis    | turkey    | <i>rel</i> <sup>k</sup>    | transcription factor          | lymphoma                                  |

**ANTES de estarem alterados são chamados de PROTO-ONCOGENES**

# Como os proto-oncogenes se tornam oncogenes?

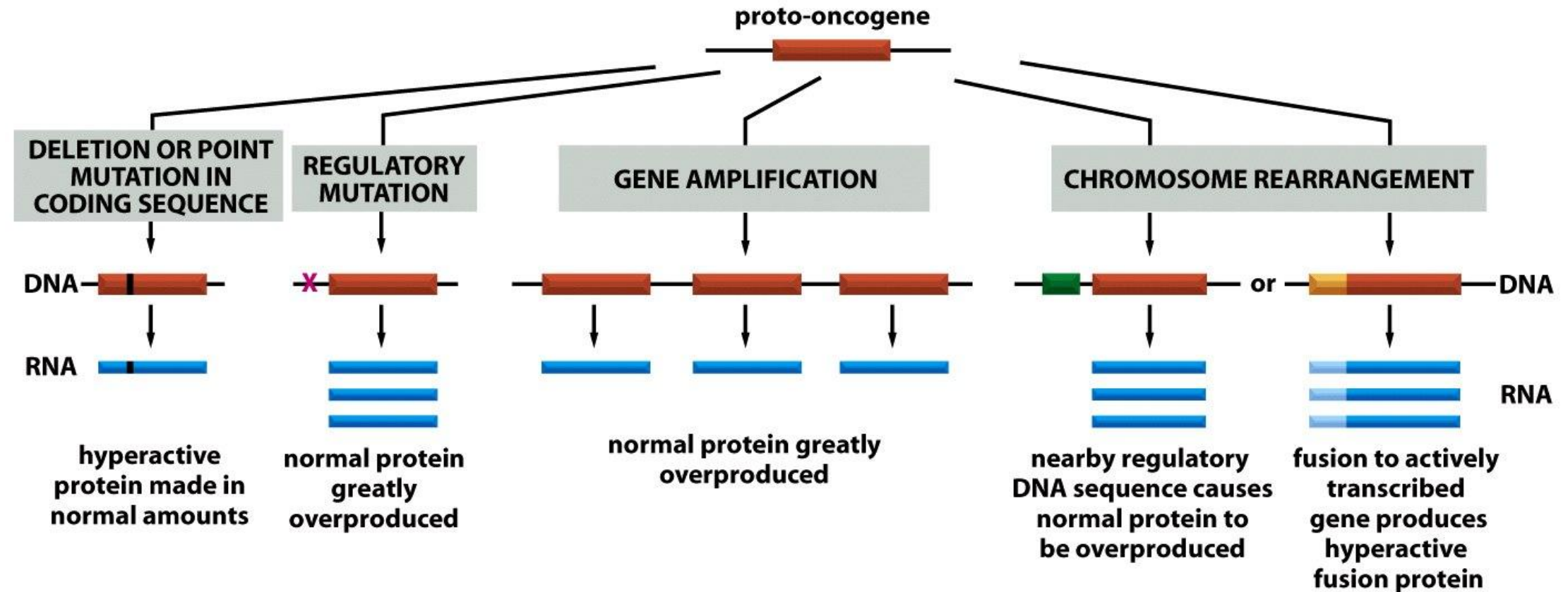


Figure 20-33 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Como um gene supressor de tumor perde totalmente a sua função ?

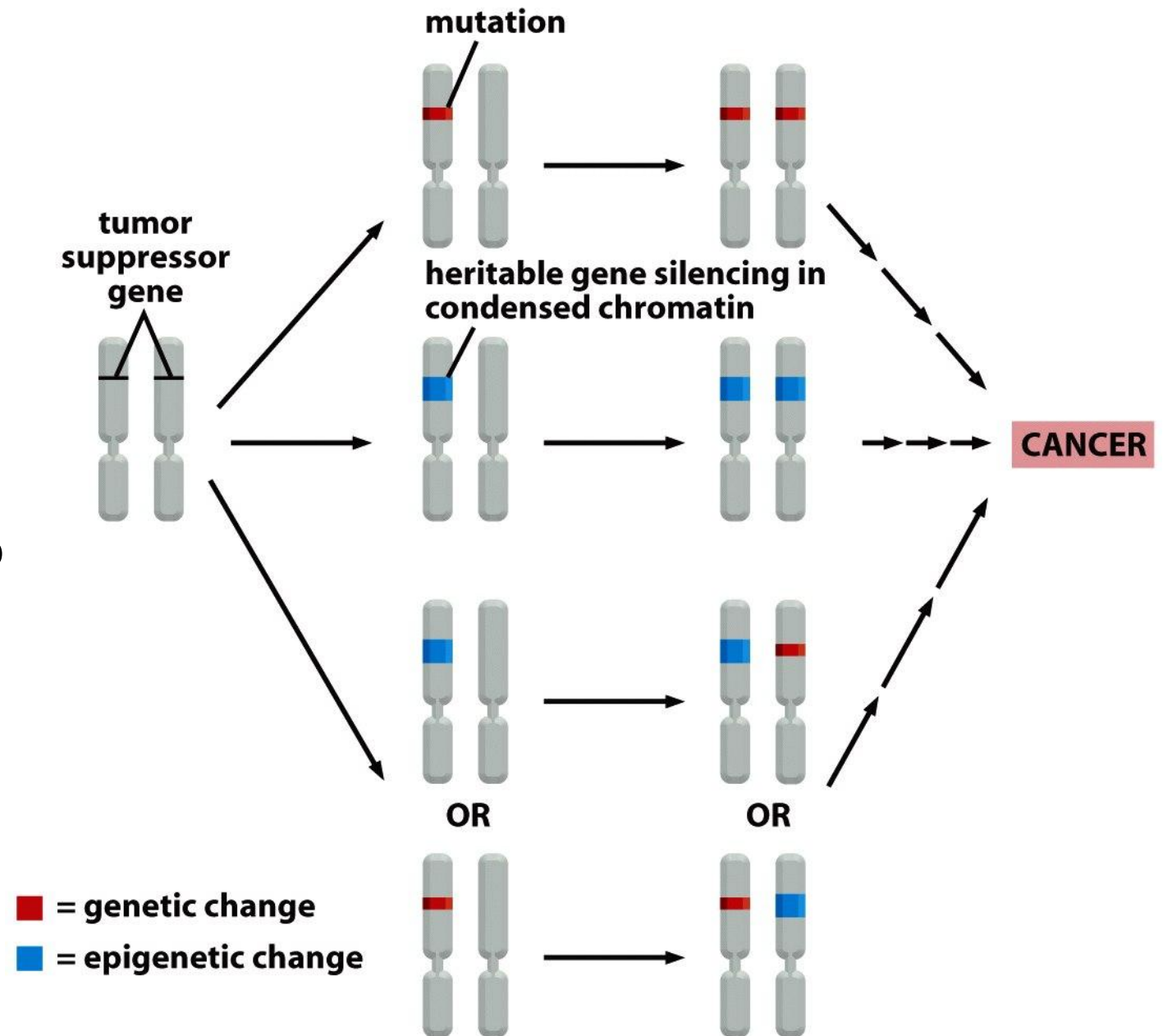


Figure 20-32 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

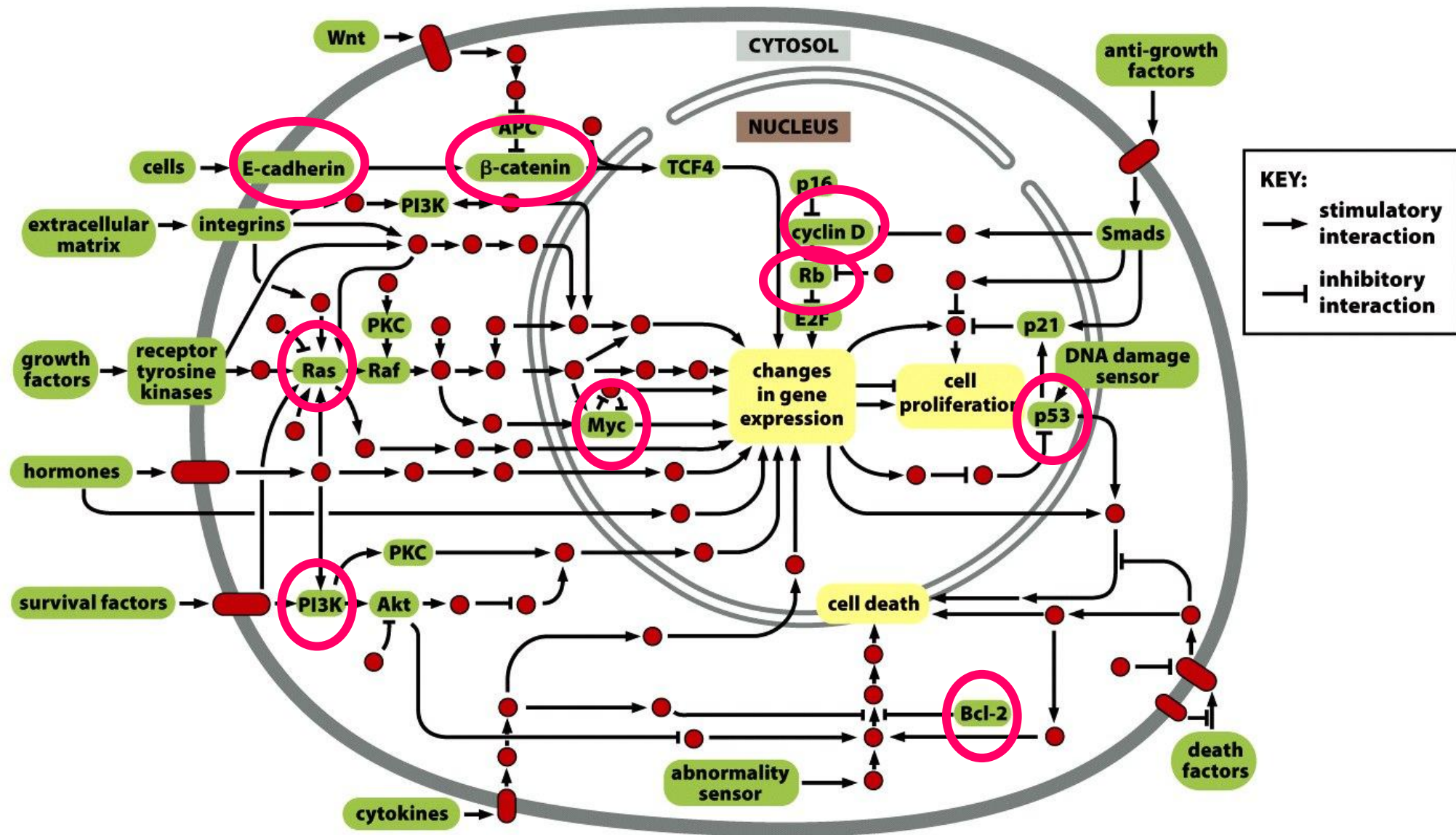


Figure 20-37 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Relembrando os principais  
genes supressores de tumores

mitógenos

# RETINOBLASTOMA (Rb)

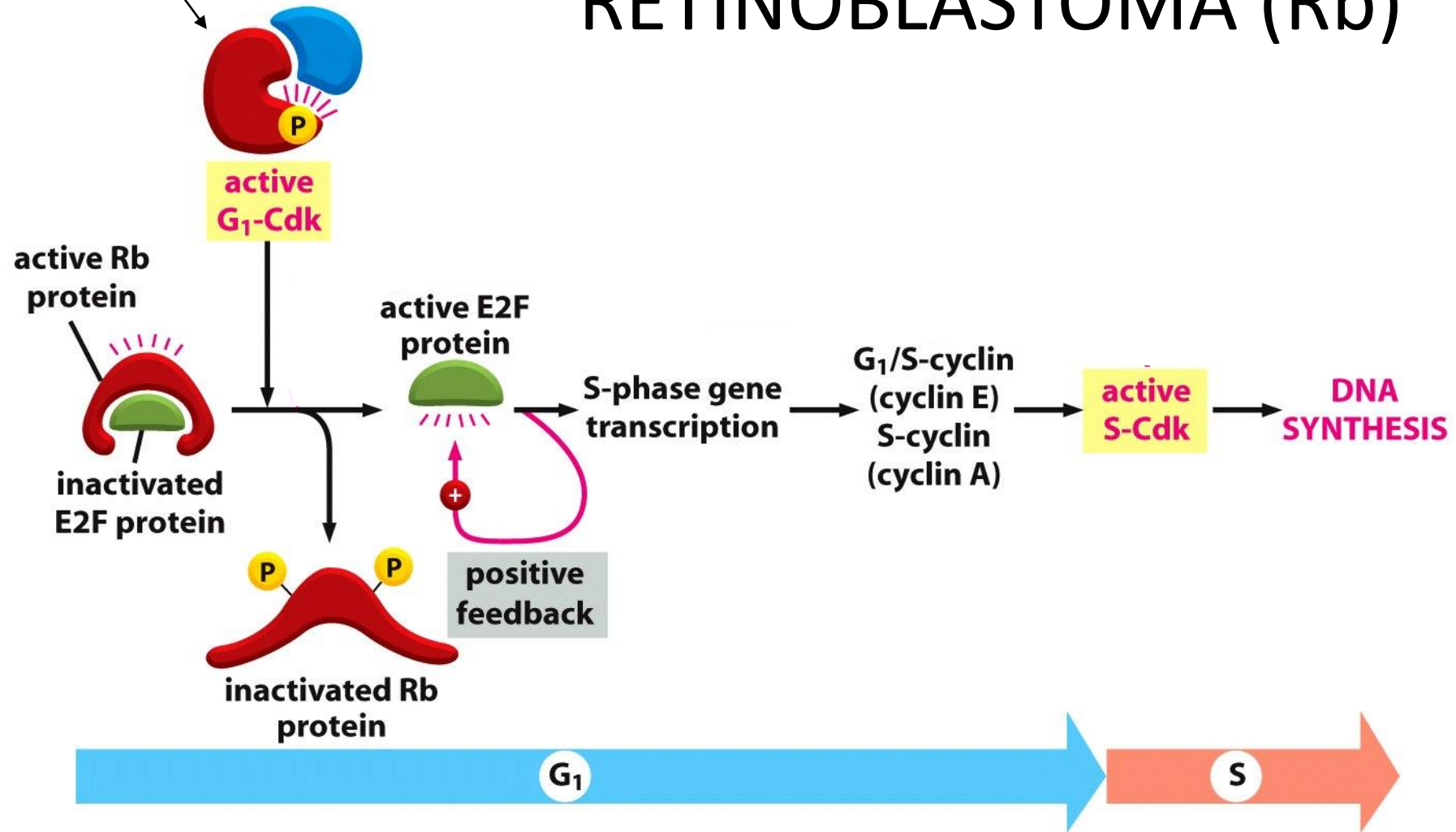


Figure 17-62 part 3 of 3 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# p53 – o “Guardião” do Genoma

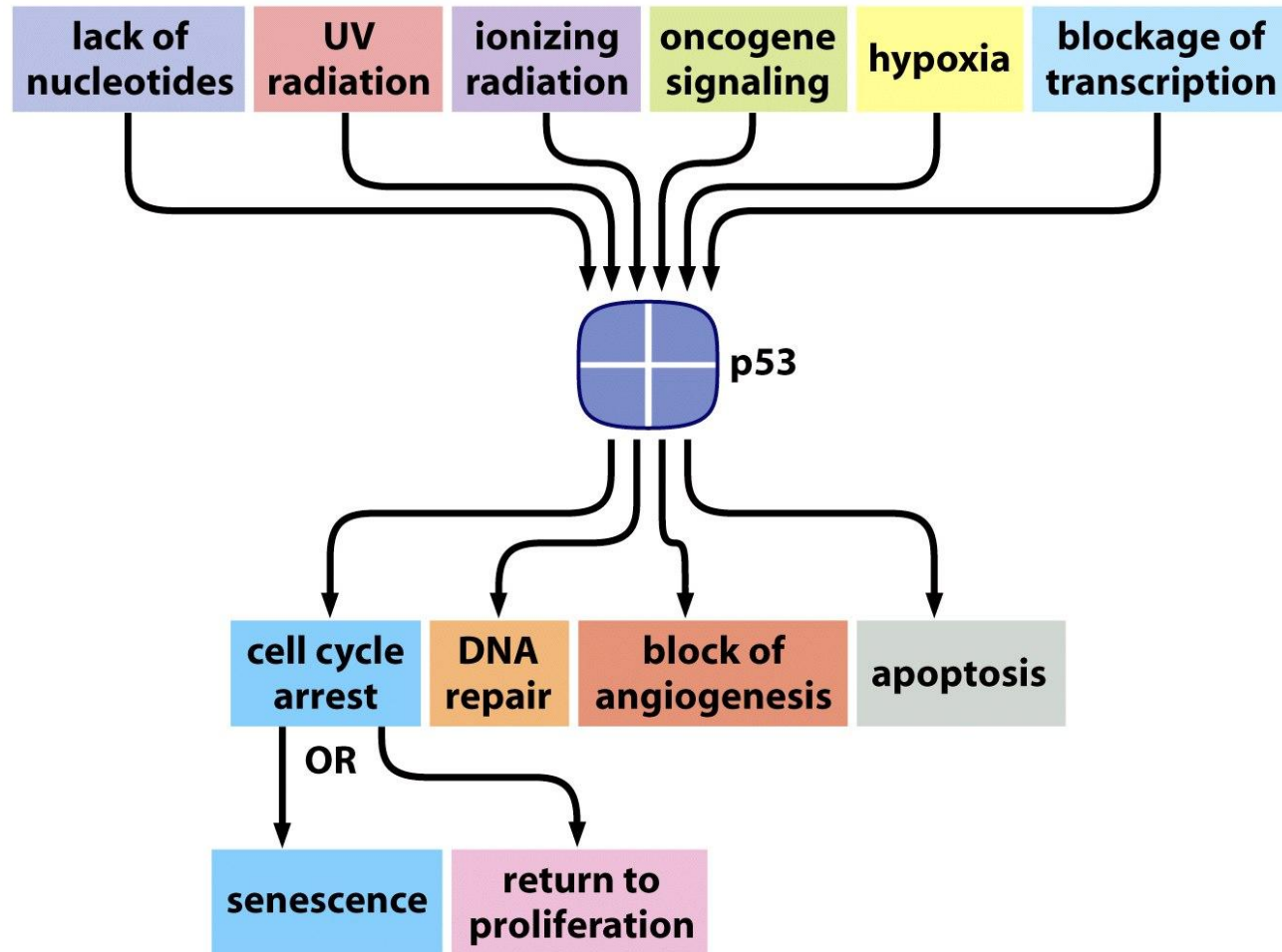
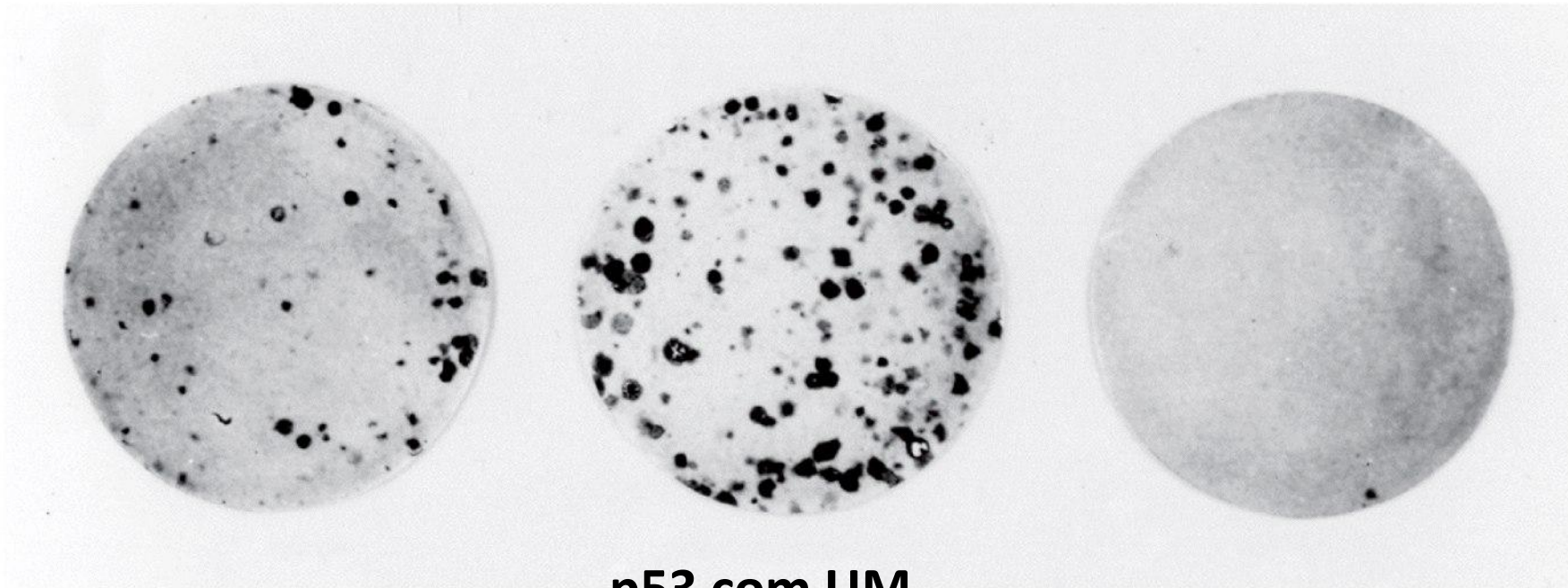


Figure 9-8 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

p53 atua de uma forma diferentes dos demais genes supressores de tumores



**p53 deletado  
(nenhum alelo  
funcional)**

**p53 com UM  
alelo mutado**

**p53 selvagem**

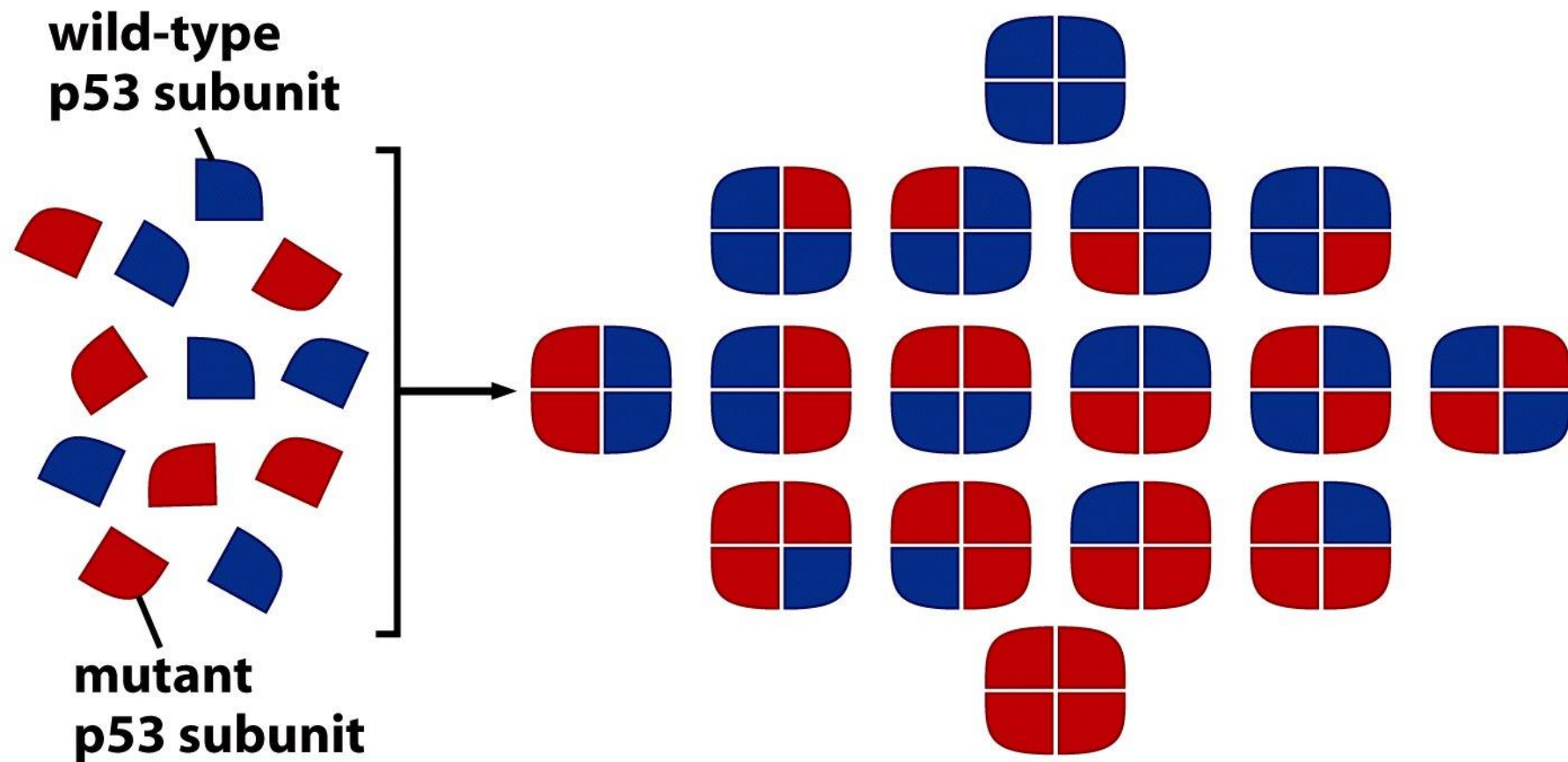
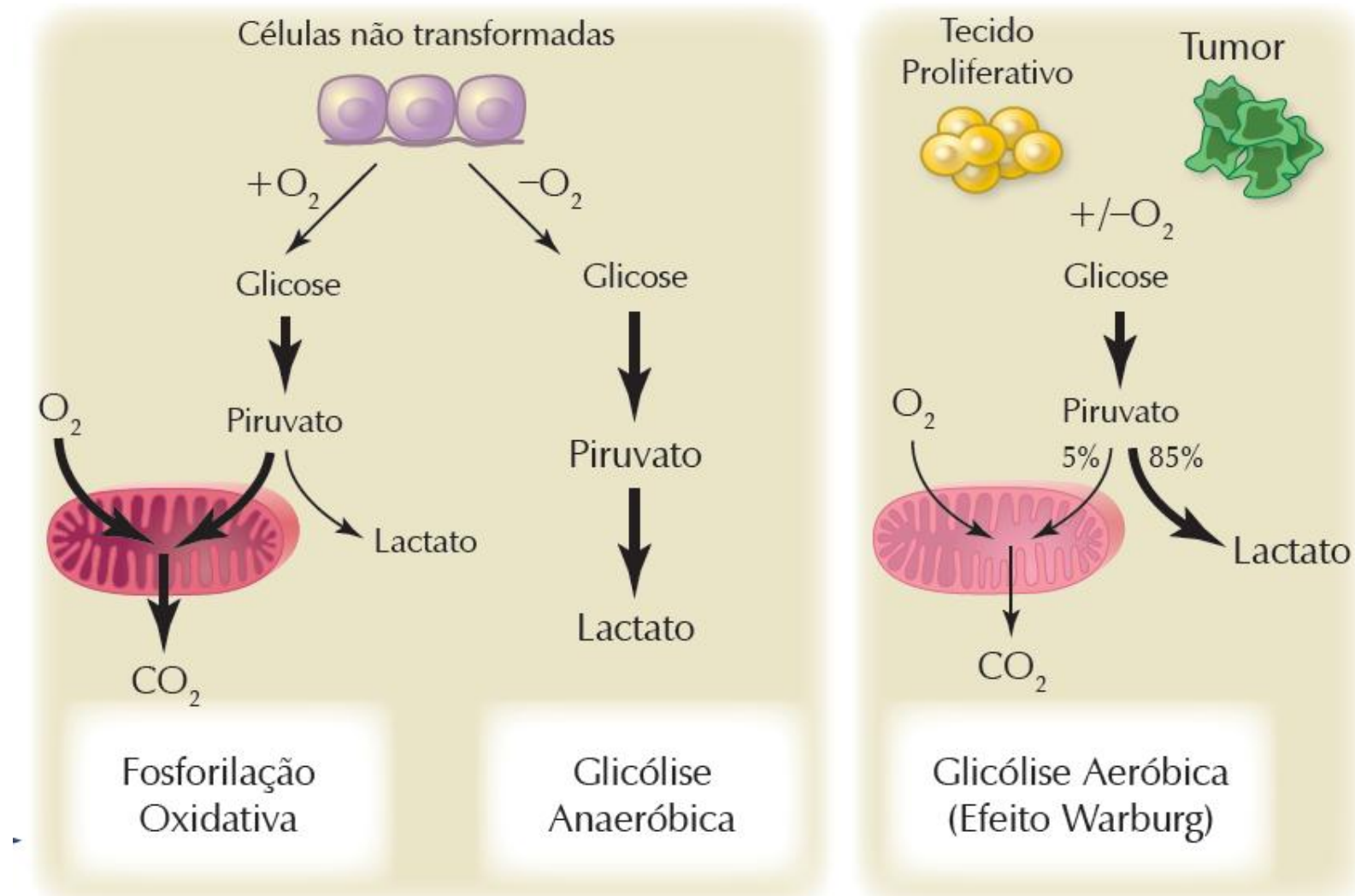


Figure 9-7b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

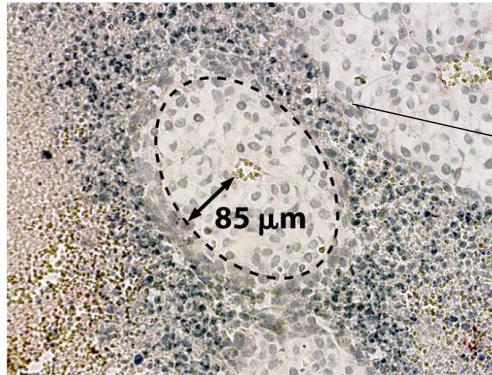
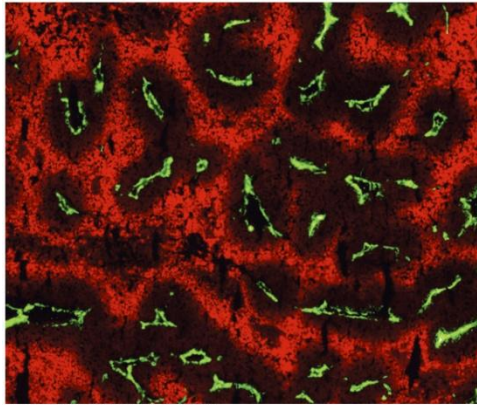
# O microambiente e o metabolismo da célula tumoral

## Células tumorais metabolizam glicose MESMO na presença de $O_2$ – EFEITO WARBURG



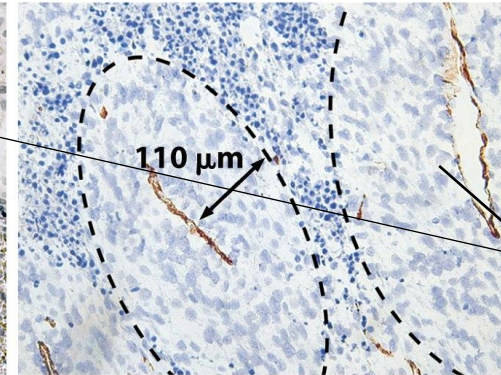
A hipóxia confere “vantagens” – indução de vasos (angiogênese)

hipóxia



human melanoma

Figure 13-27b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)



rat prostate cancer

capilares

Vasos

N = necrose

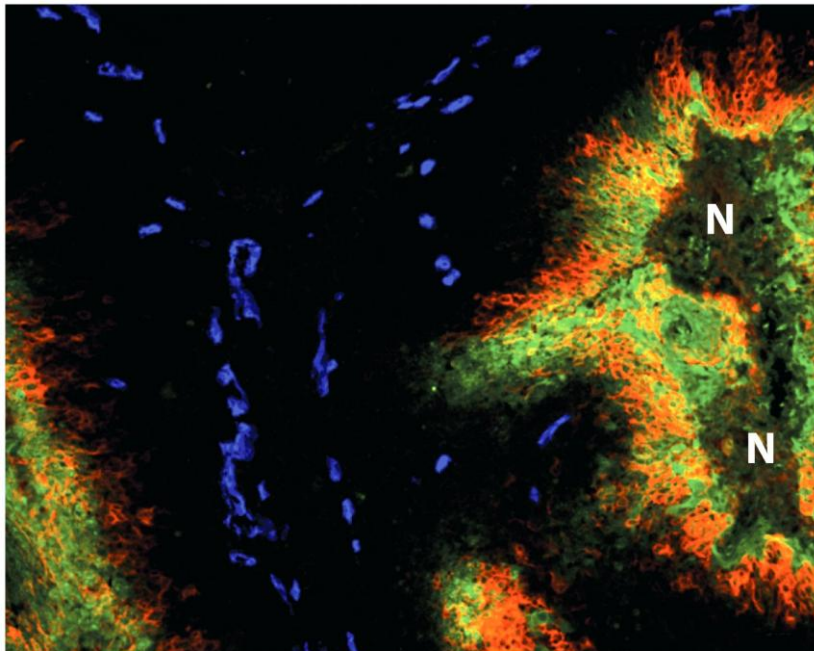
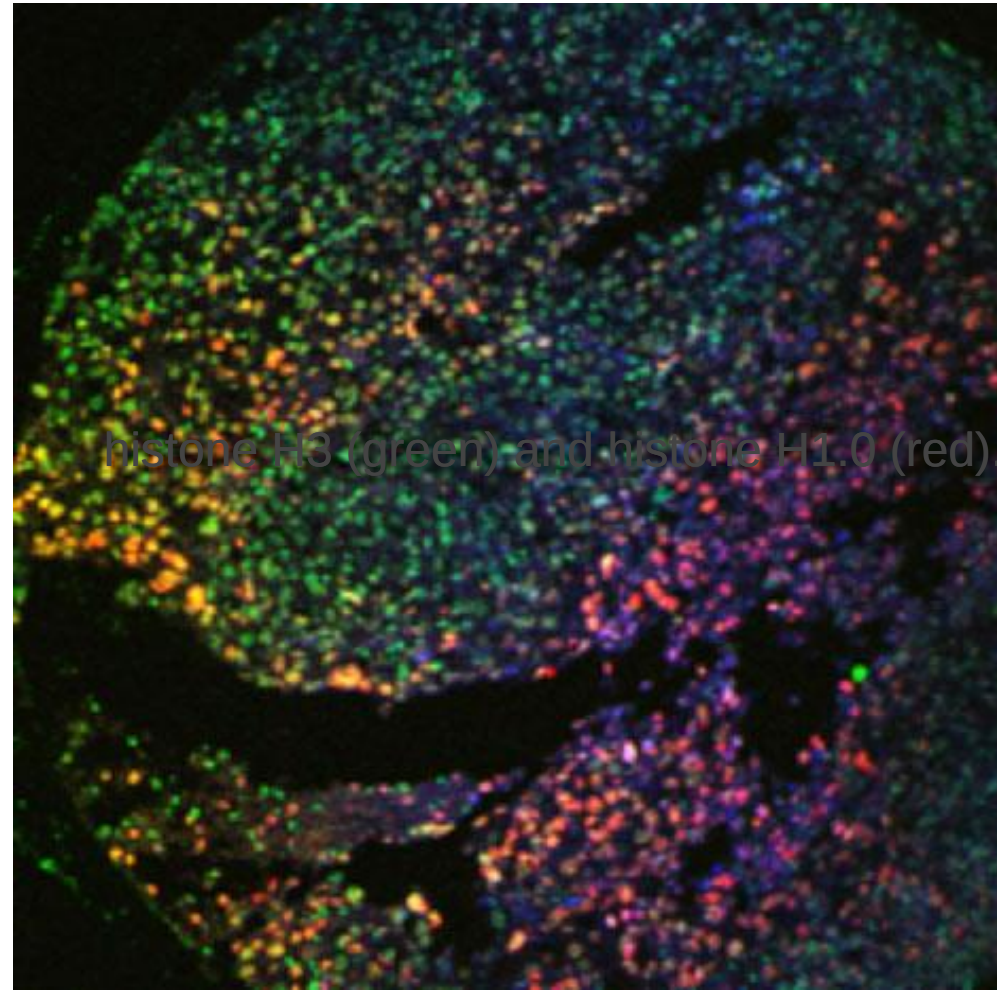


Figure 13-27c The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

# Tumores são heterogêneos

methyated histone H3  
methyated histone H1



Heterogeneidade **intratumoral**  
Heterogeneidade **intertumoral**

Tumores têm origem em  
uma única célula...

De onde vem a  
heterogeneidade?

# Modelo de evolução clonal

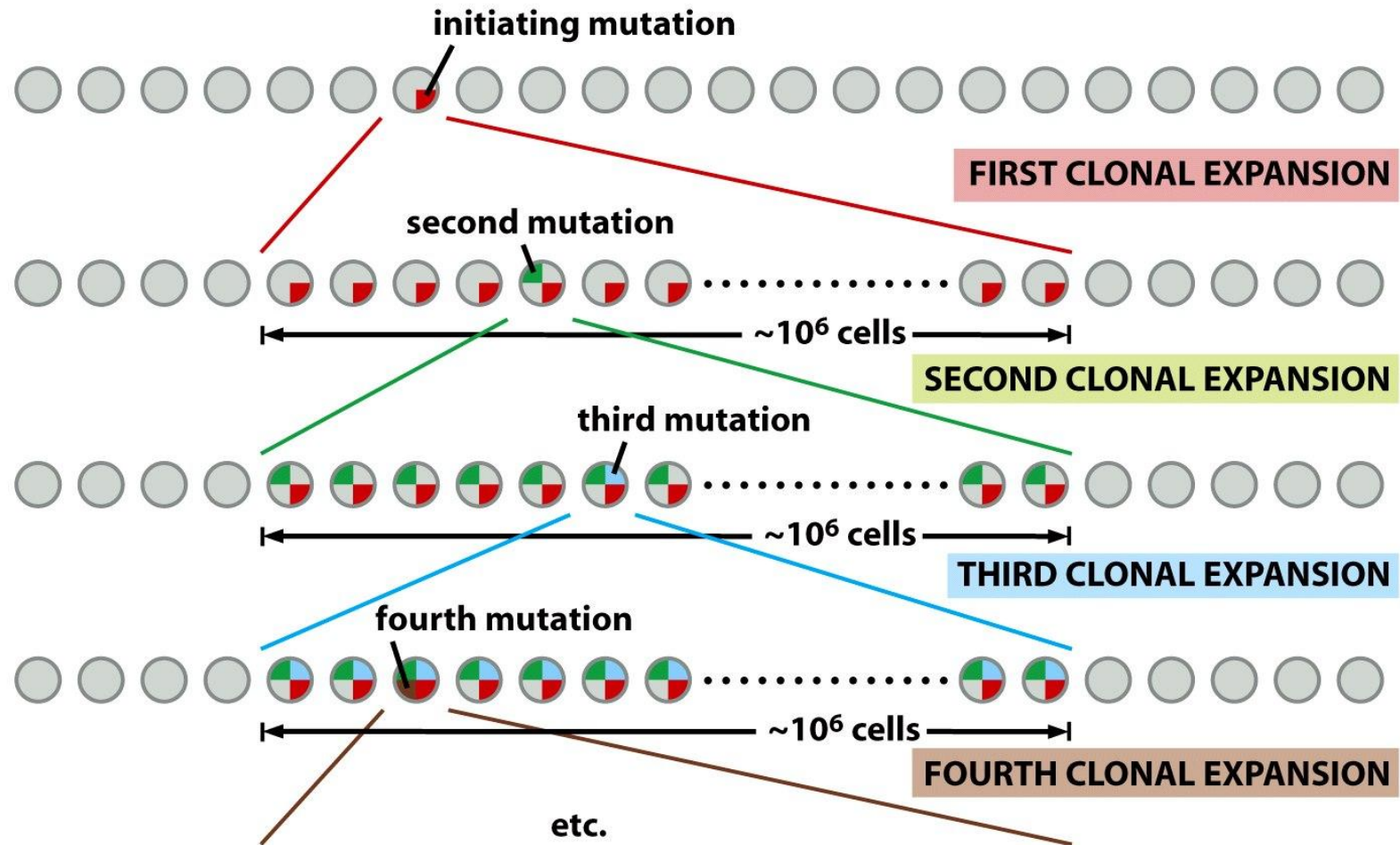


Figure 11-12 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

# Modelo de célula-tronco tumoral

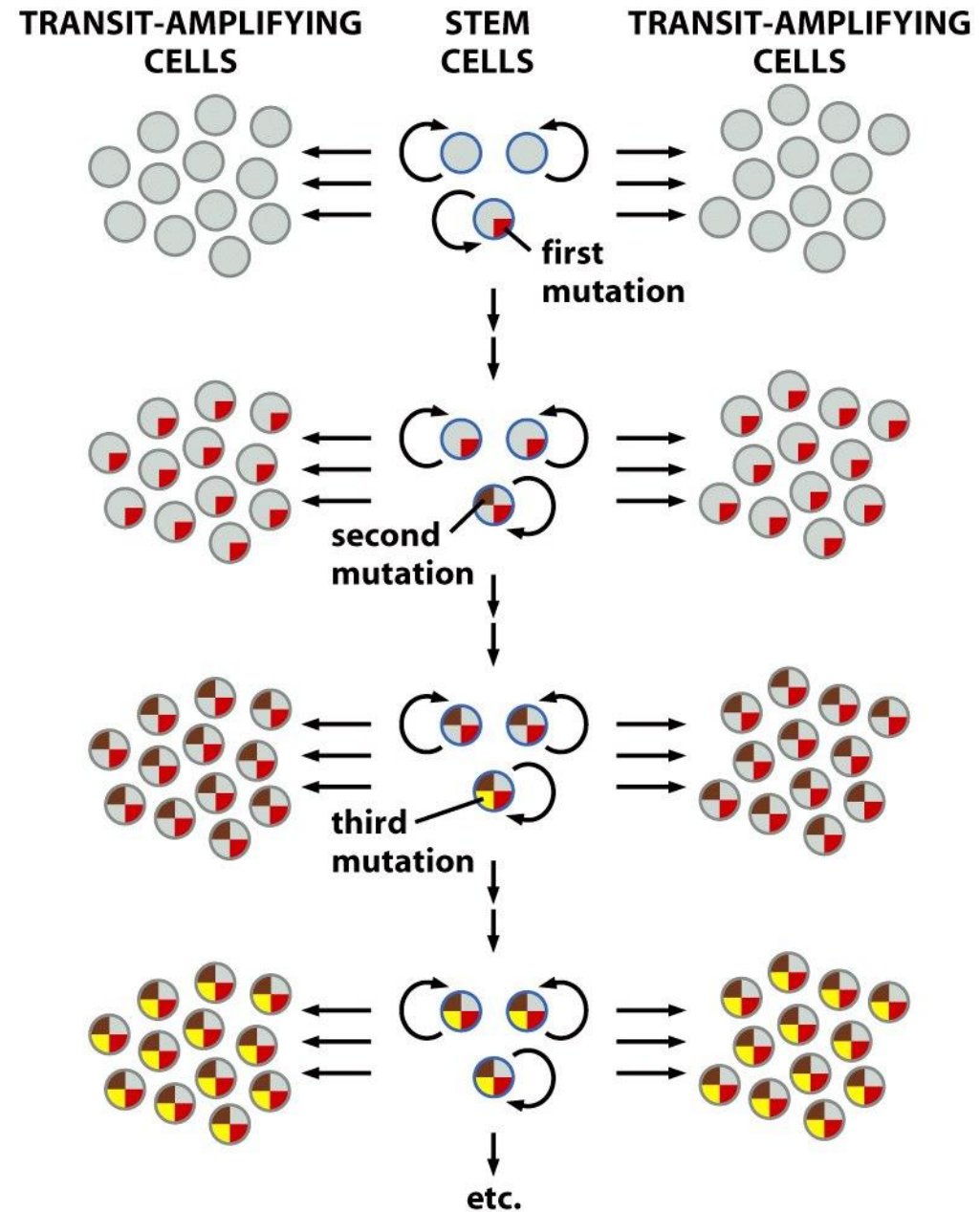


Figure 11-17 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

CD133 –  
marcador de  
célula-tronco  
neuronal

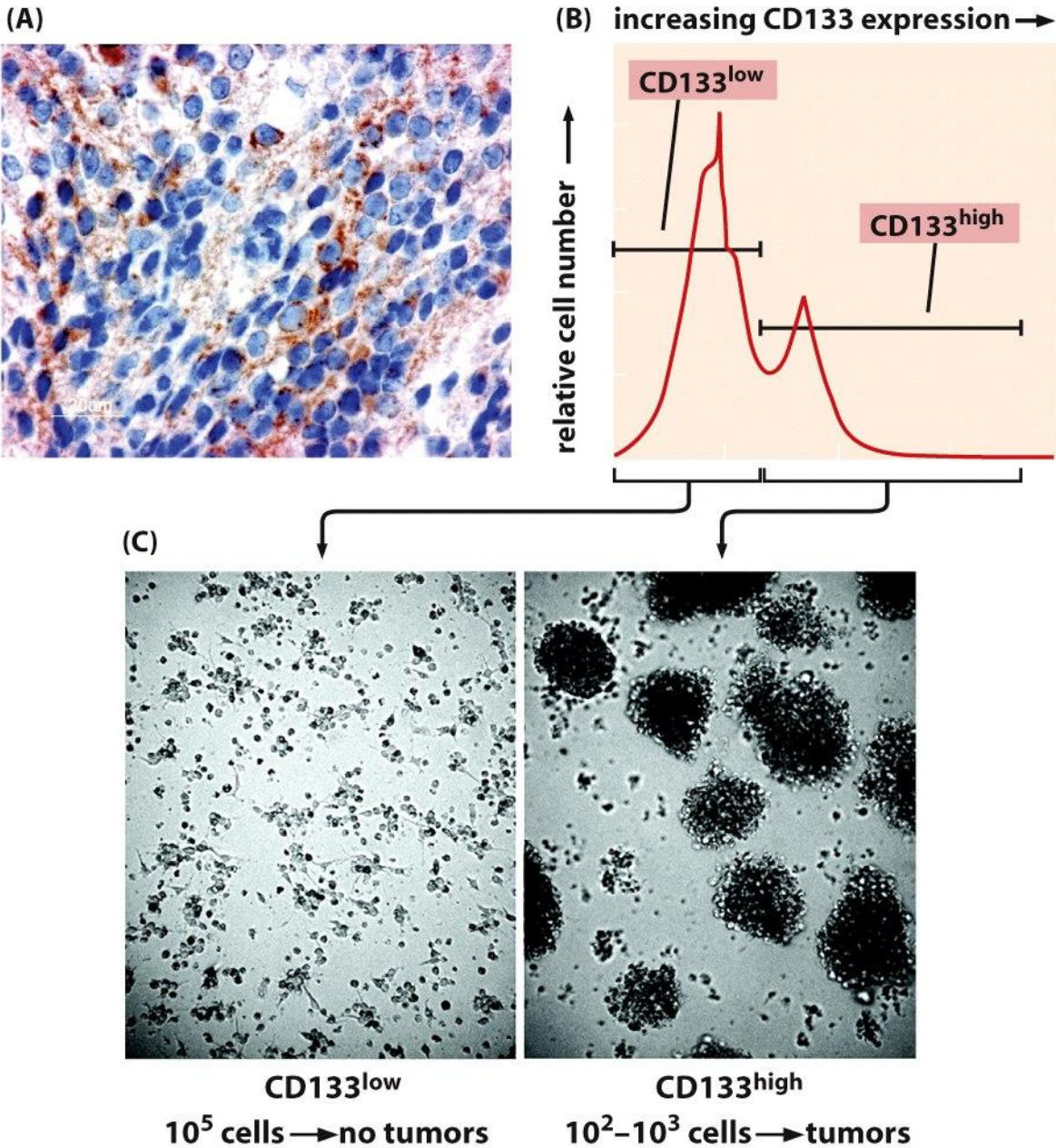
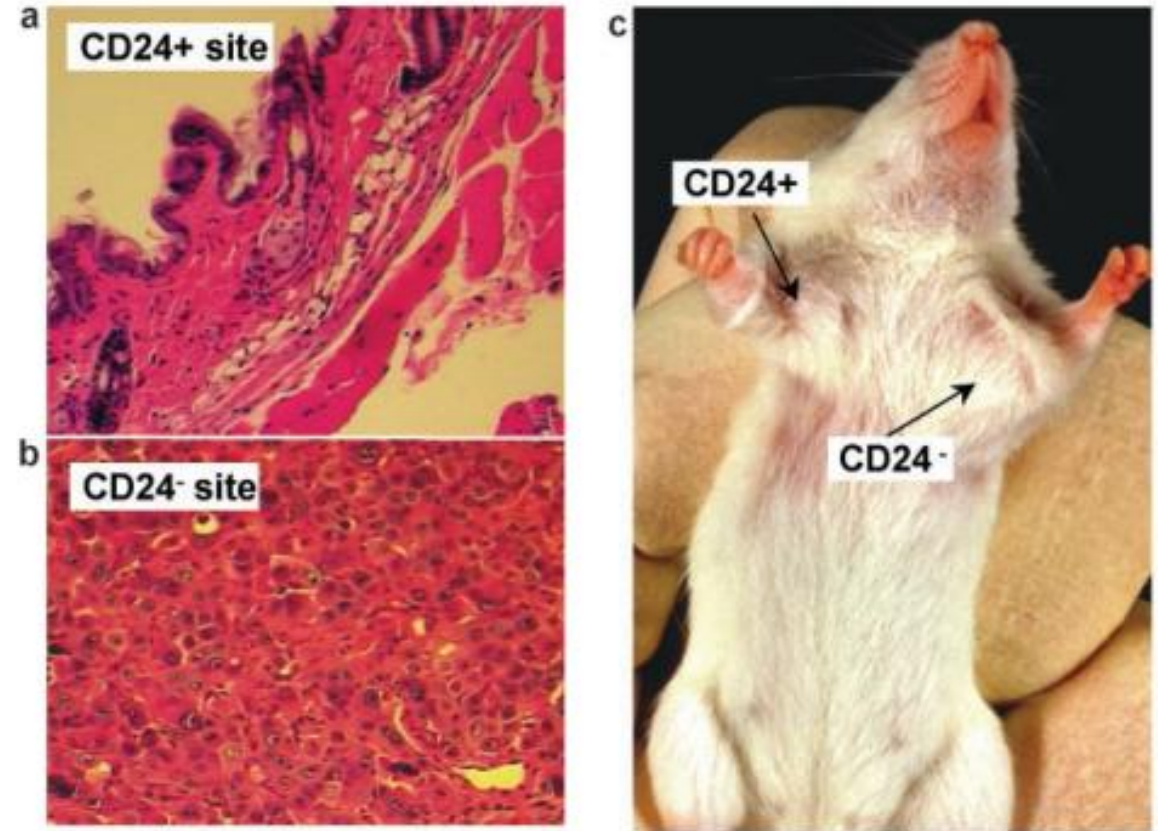


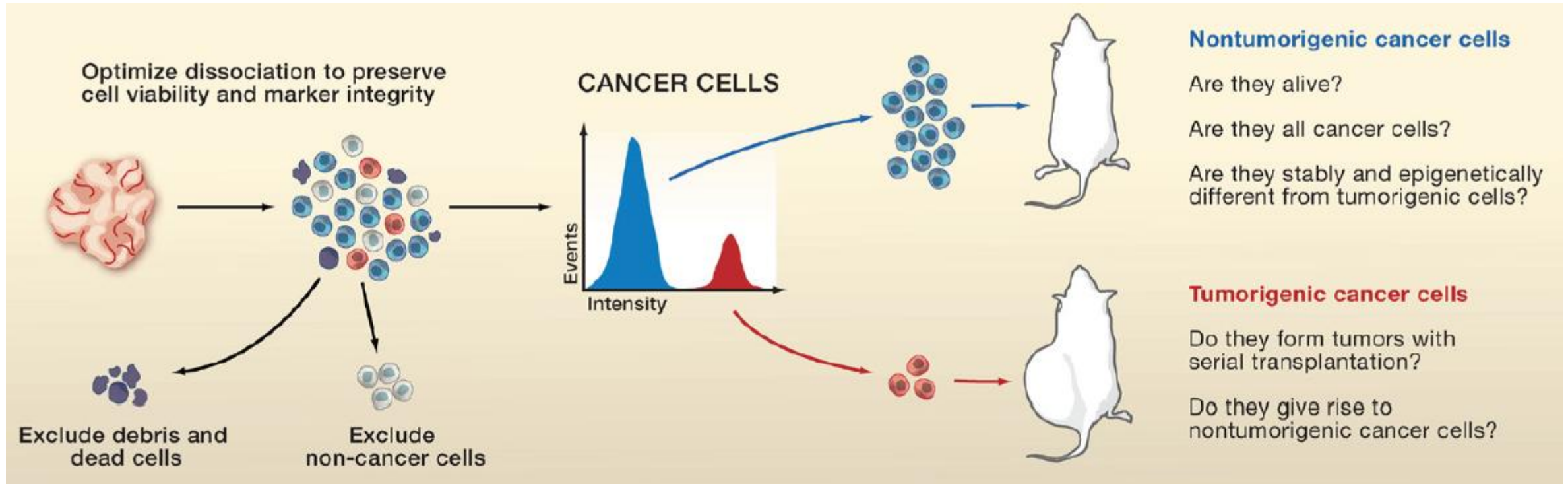
Figure 11-15 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

**Table 2. Tumor formation ability of sorted cells**

|                    | Tumors/injections |                 |                 |
|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
|                    | $8 \times 10^5$   | $5 \times 10^5$ | $2 \times 10^5$ |
| <b>Passaged T1</b> |                   |                 |                 |
| CD44 <sup>-</sup>  | 0/2               | 0/2             | —               |
| CD44 <sup>+</sup>  | 2/2               | 2/2             | —               |
| B38.1 <sup>-</sup> | 0/2               | 0/2             | —               |
| B38.1 <sup>+</sup> | 2/2               | 2/2             | —               |
| CD24 <sup>+</sup>  | —                 | —               | 1/6             |
| CD24 <sup>-</sup>  | —                 | —               | 6/6             |
| <b>Passaged T2</b> |                   |                 |                 |
| CD44 <sup>-</sup>  | 0/2               | 0/2             | —               |
| CD44 <sup>+</sup>  | 2/2               | 2/2             | —               |
| B38.1 <sup>-</sup> | 0/2               | 0/2             | —               |
| B38.1 <sup>+</sup> | 2/2               | 2/2             | —               |
| CD24 <sup>+</sup>  | —                 | —               | 1/6             |
| CD24 <sup>-</sup>  | —                 | —               | 6/6             |



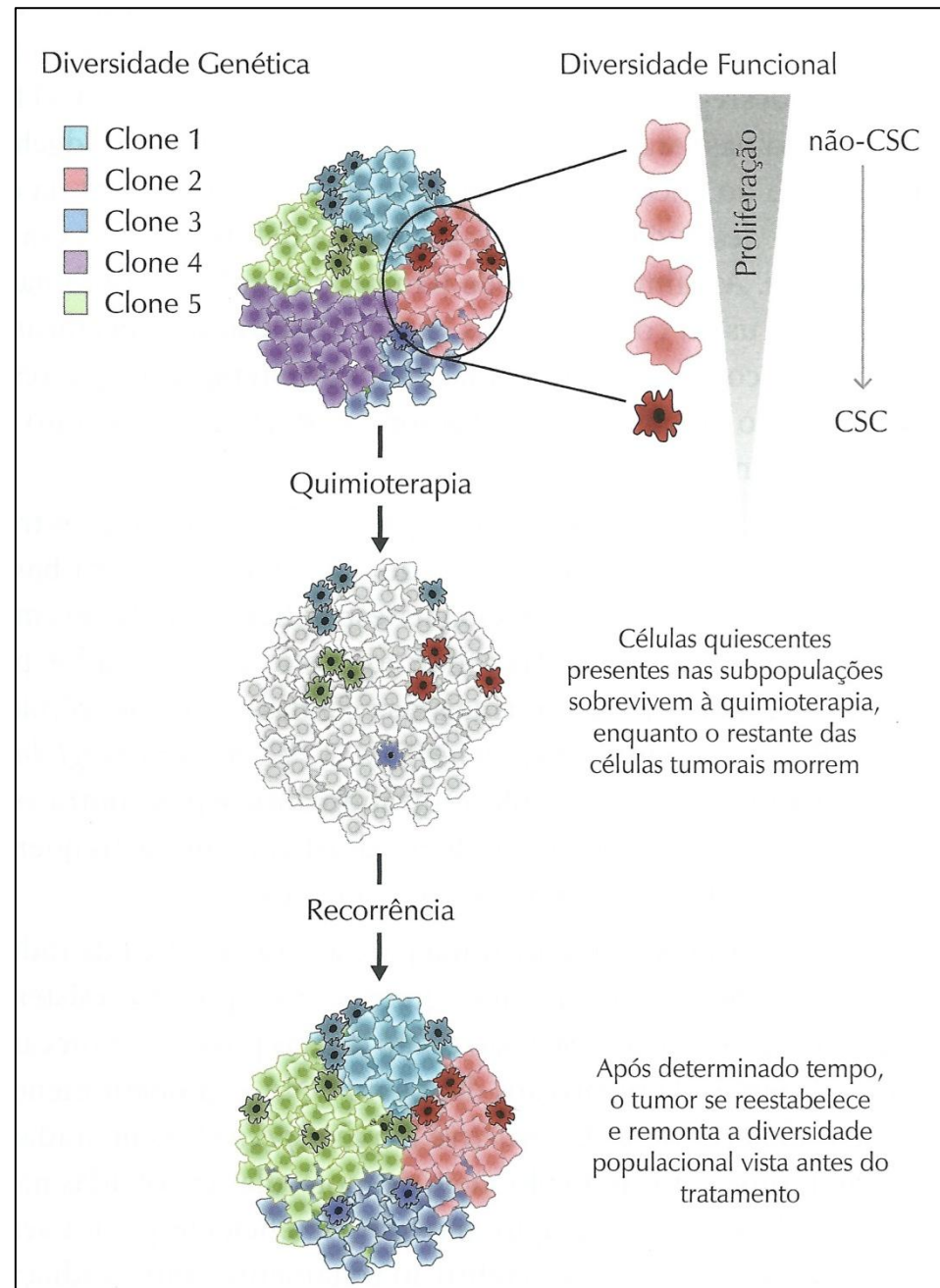
# Em resumo:



# Células-tronco tumorais em outros tipos de tumor

- **Acute myelogenous leukemia:** [CD34+,CD38-]
- **Breast Cancer:** [CD44+, CD24-/low]
- **Brain tumor:** [CD133+]
- **Prostate cancer:** [CD44+]
- **Colon cancer:** [CD133+]

# Diversidade tumoral e resposta ao tratamento



# Por que as células-tronco tumorais são mais resistentes?

- Superexpressão dos transportadores de drogas (família ABC)
- Superexpressão de enzimas do metabolismo de detoxificação
- Aumento da atividade e expressão de proteínas antiapoptóticas
- Maior eficiência da maquinaria de reparo de DNA
- Alteração na cinética do ciclo celular
- Influência do microambiente

## LETTERS

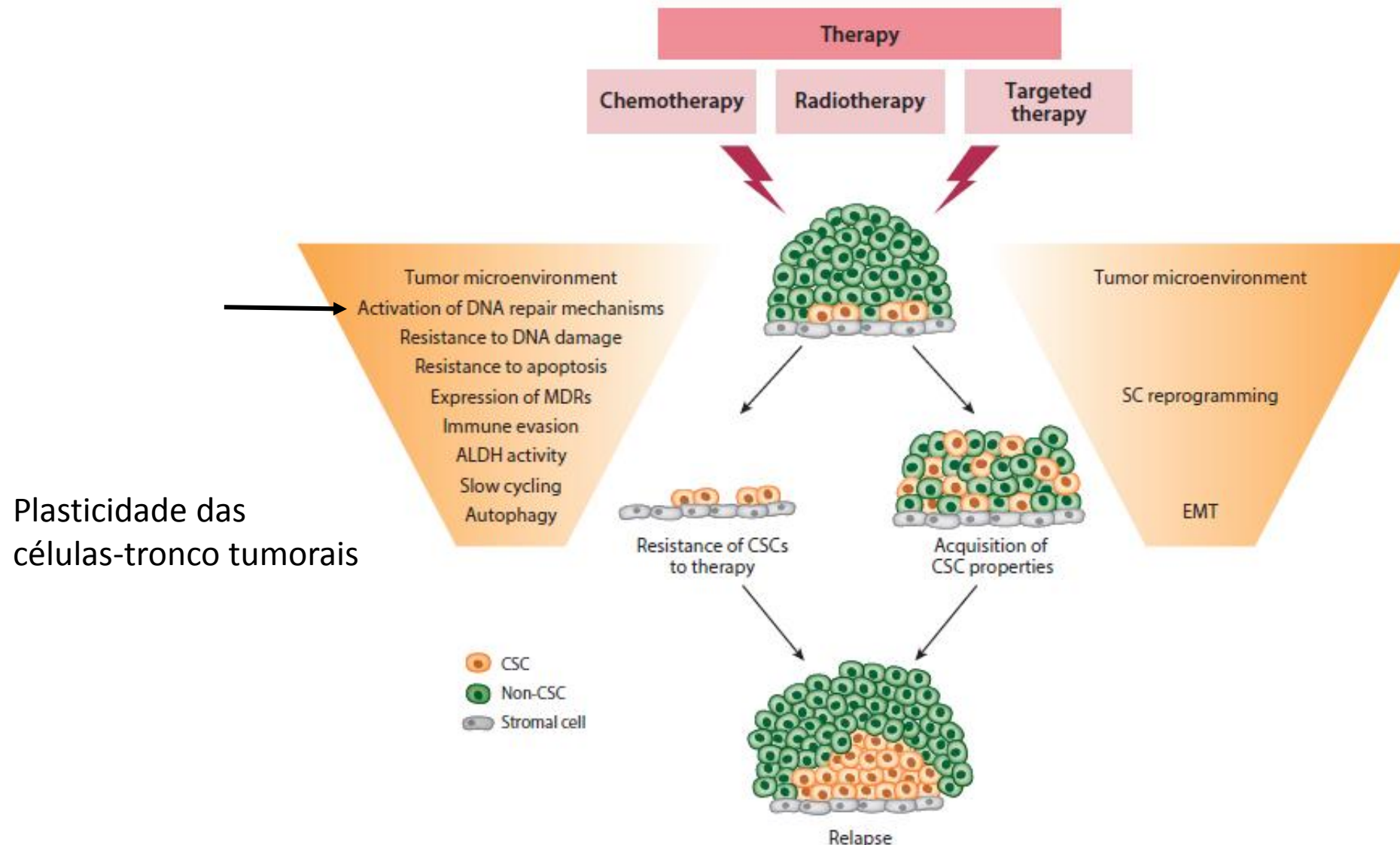
---

## **Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response**

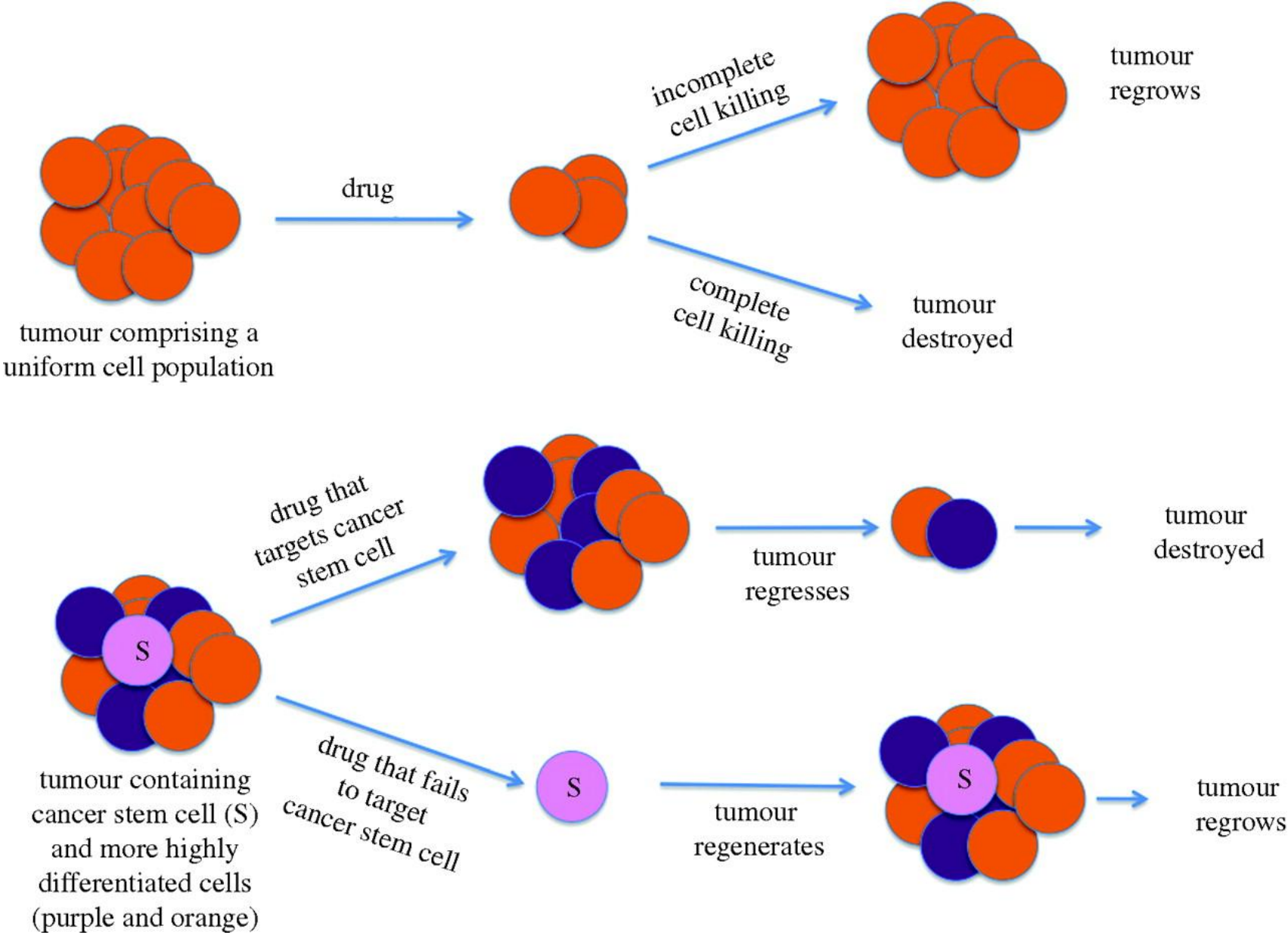
Shideng Bao<sup>1,2</sup>, Qiulian Wu<sup>1,2</sup>, Roger E. McLendon<sup>2,3</sup>, Yueling Hao<sup>1,2</sup>, Qing Shi<sup>1,2</sup>, Anita B. Hjelmeland<sup>1,2</sup>, Mark W. Dewhirst<sup>4</sup>, Darell D. Bigner<sup>2,3</sup> & Jeremy N. Rich<sup>1,2,5,6</sup>

- Glioma stem cells are identified by CD133+ cell-surface marker
- Glioma CD133+ cells are resistant to radiation
- Radioresistance due to more efficient activation of DNA damage checkpoint
- Proof of principle:  
radioresistance of CD133+ glioma stem cells can be reversed with inhibitor of DNA damage checkpoint
- Biological explanation of the long-term failure of radiation therapy:  
tumorigenic subpopulation of CD133+ glioma cells is not eliminated

# Resistência das células-tronco tumorais à terapia

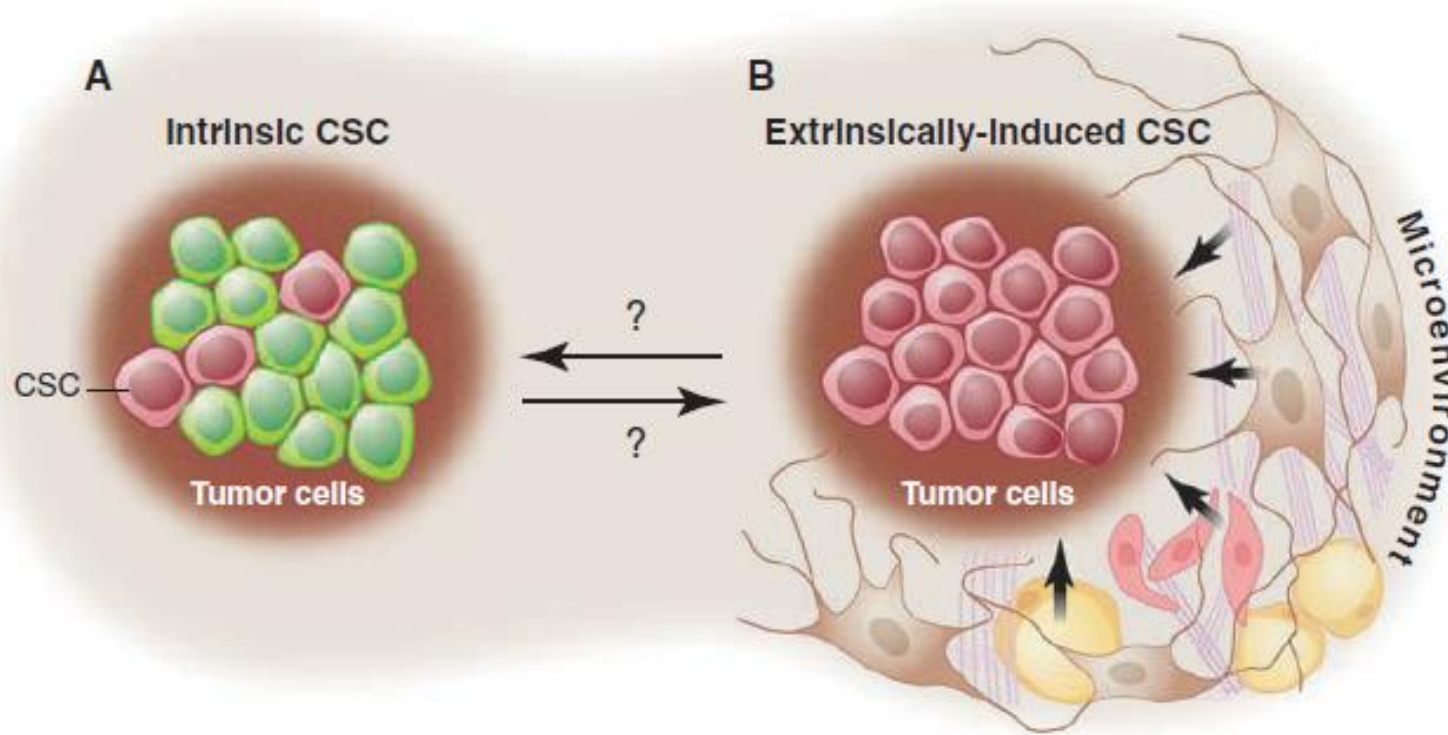


EM RESUMO:



# Regulação das células-tronco tumorais

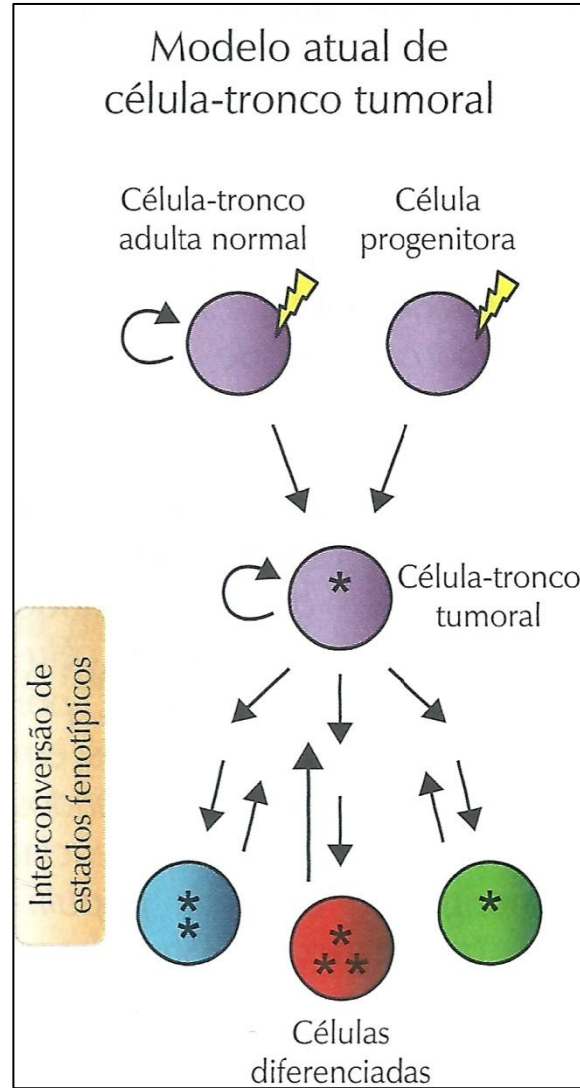
EMT  
Alterações epigenéticas



Microambiente:

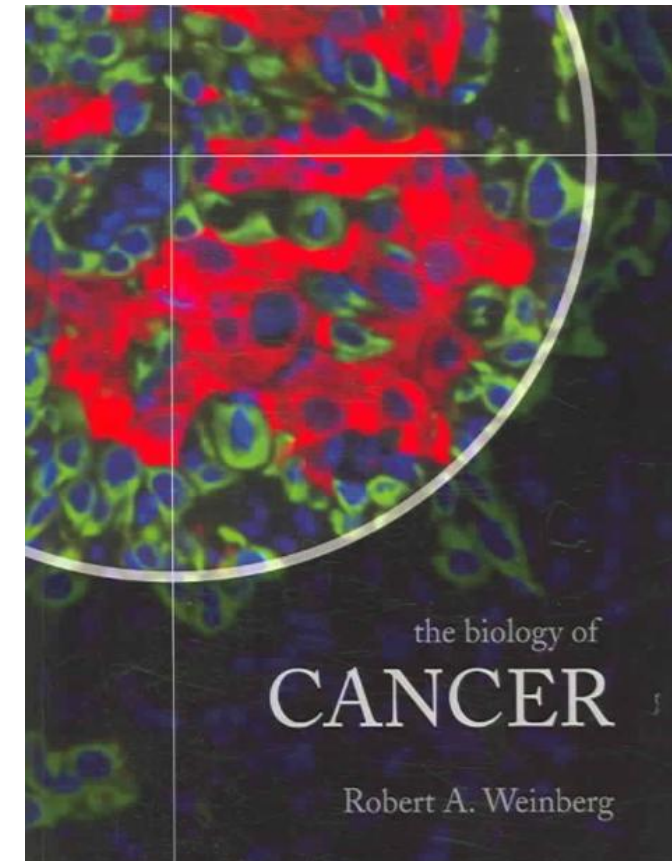
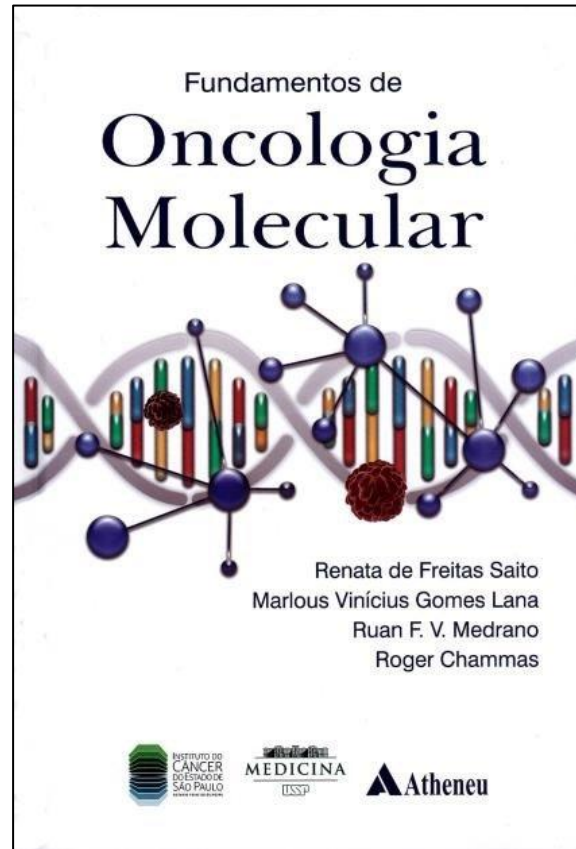
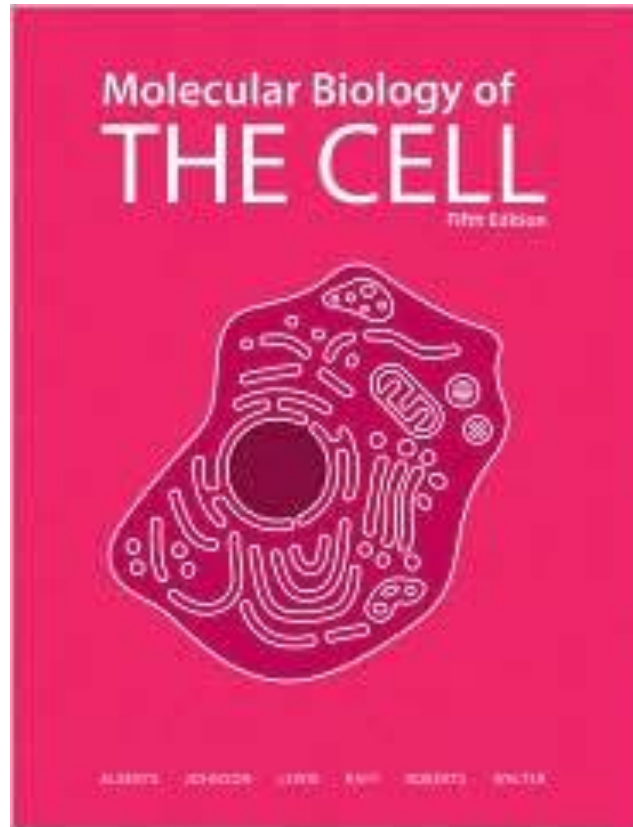
Células endoteliais  
Matriz extracelular  
Hipóxia  
Inflamação  
Fibroblastos

# Modelo atual de células-tronco tumorais



# Bibliografia:

## Capítulos 20



<http://www.intechopen.com/books/cancer-stem-cells-the-cutting-edge>