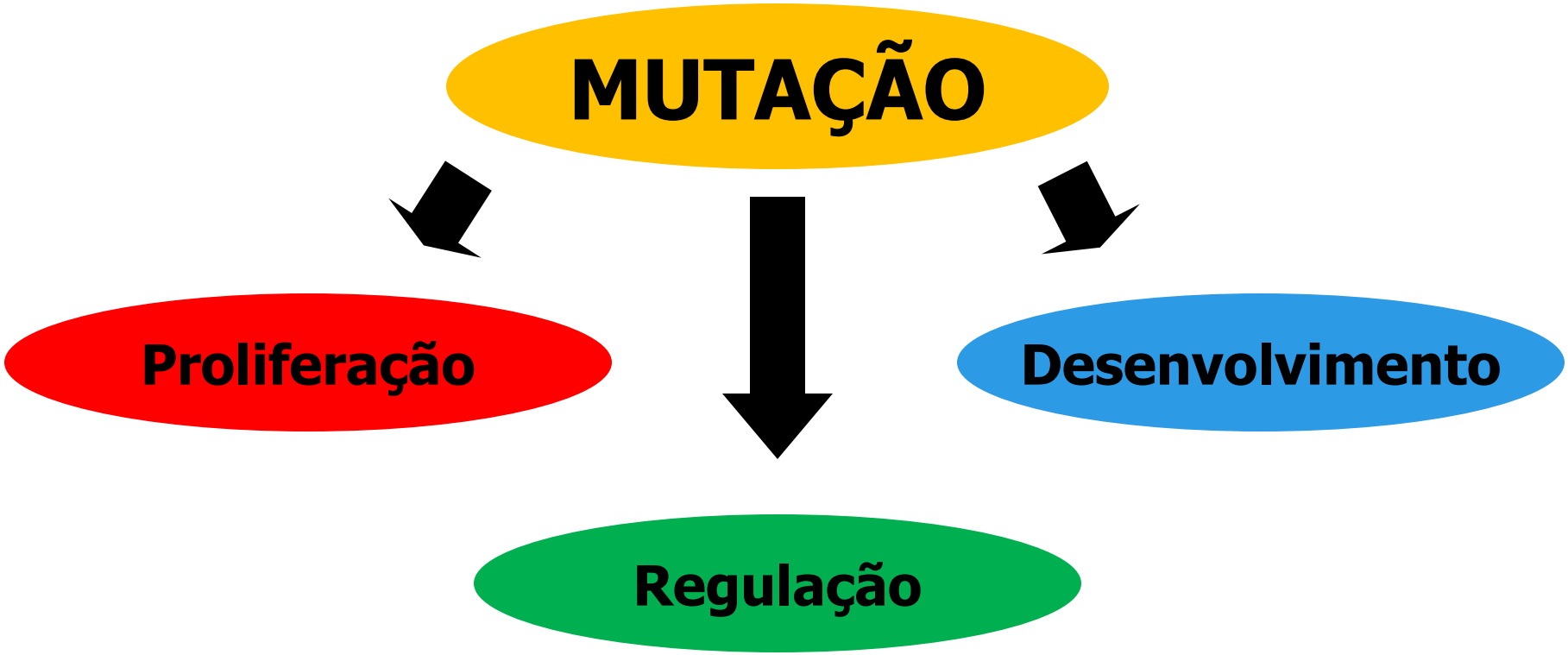
Mecanismos genéticos do câncer

Profa. Dra. Vanessa Silveira

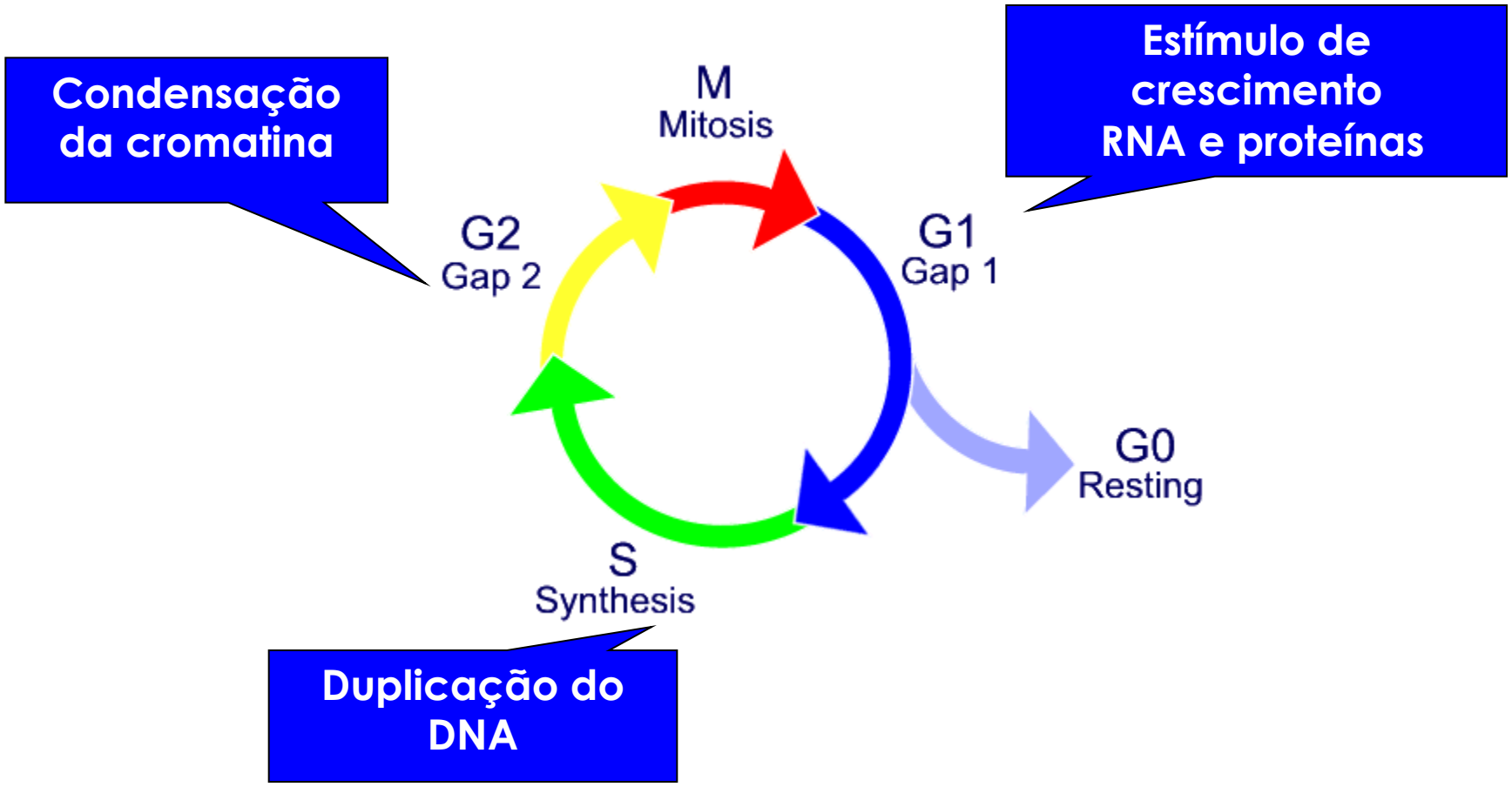
Departamento de Genética - FMRP-USP


Auto-suficiência dos sinais proliferativos
Resistência a morte celular e senescência
Imortalidade celular
Dano ao DNA
Estresse mitótico
Instabilidade genômica
Desbalanço energético celular
ATP
Evasão do sistema imune
Angiogênese
Invasão e metástase
Assinatura do câncer

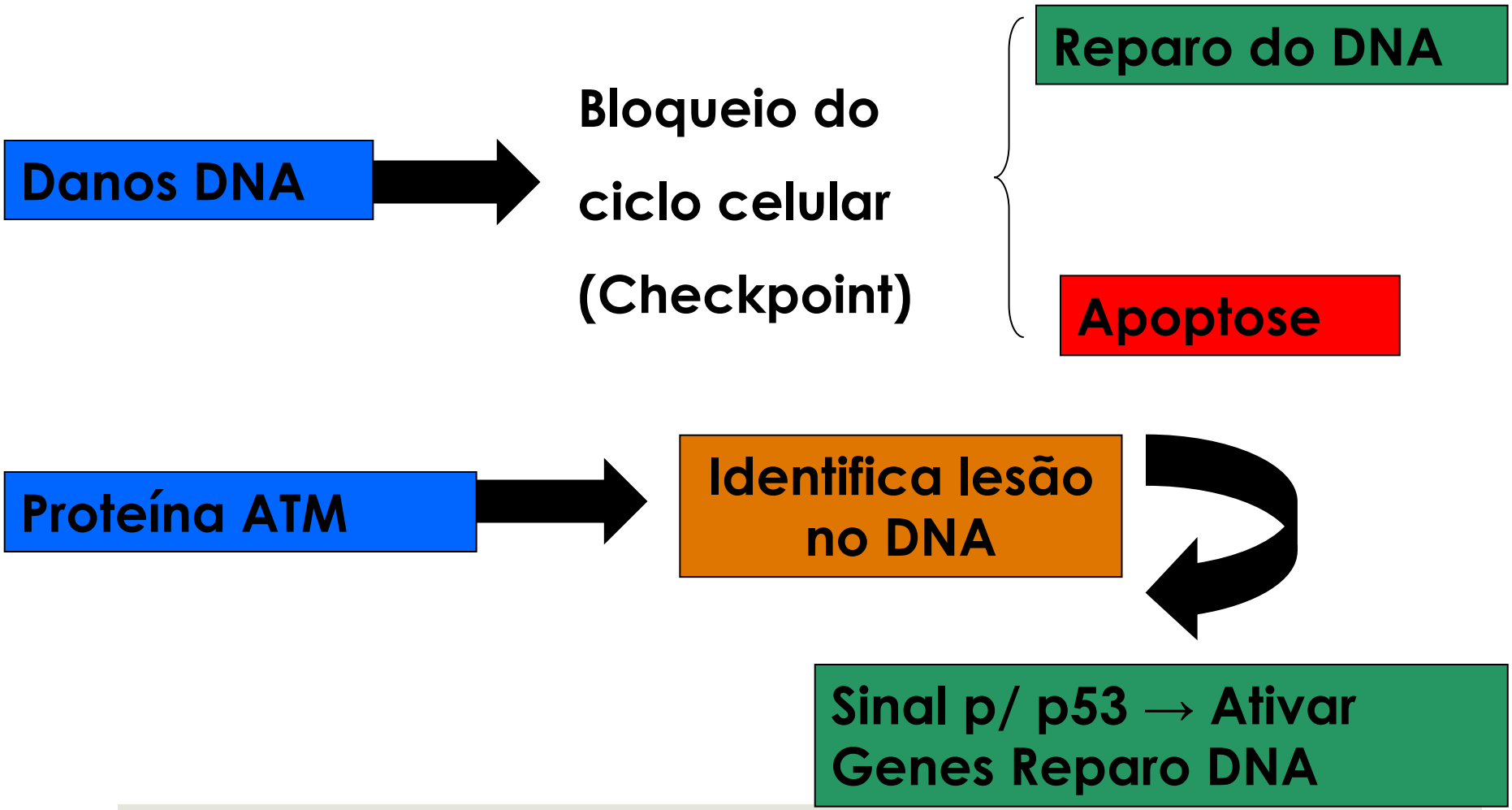
Câncer – Fatores Genéticos



O ciclo celular

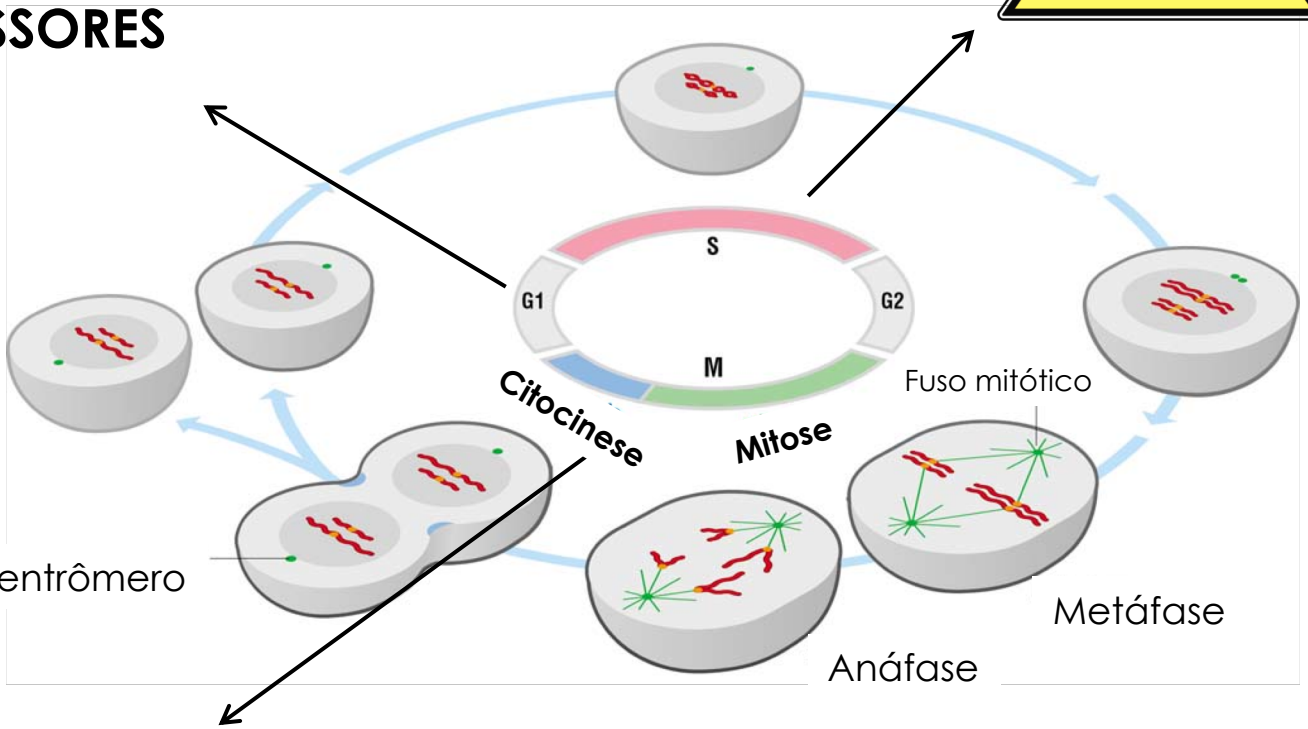


LESÕES RETARDAM PROGRESSÃO DO CICLO CELULAR



Ciclo celular

GENES SUPRESSORES TUMORAIS



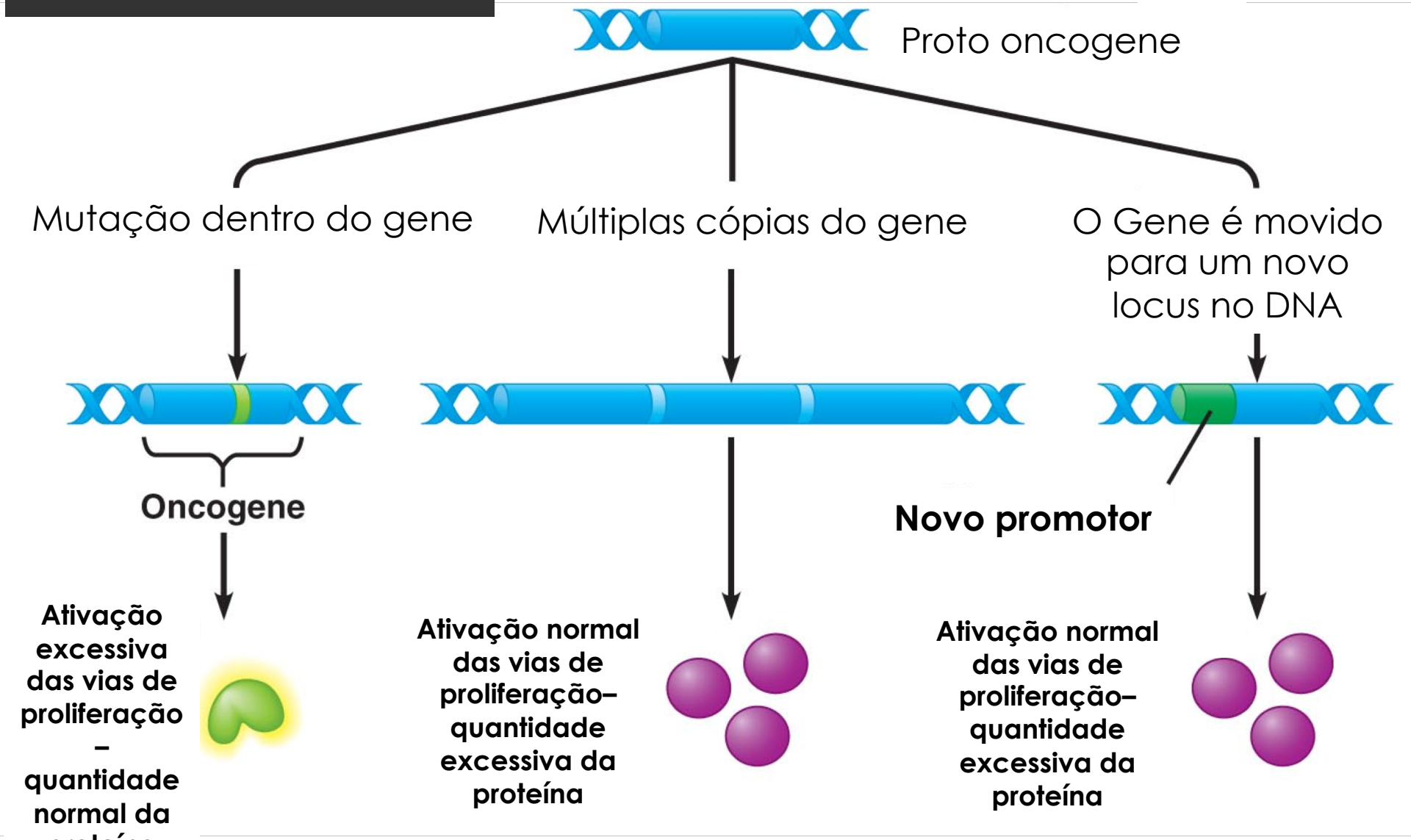
ONCOGENES

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

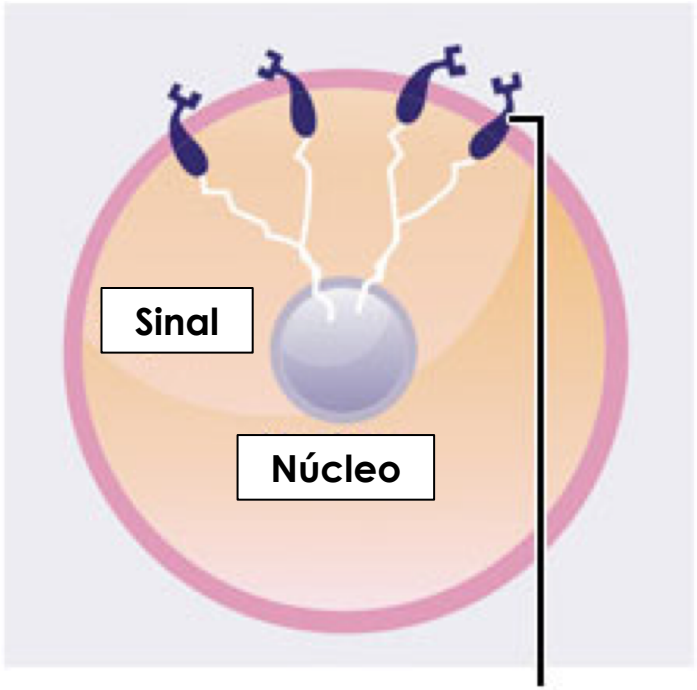
Apenas uma cópia do oncogene mutado é necessária para contribuir no sistema de progressão tumoral.

ONCOGENES


Proto oncogene
Mutação dentro do gene
Múltiplas cópias do gene
O Gene é movido para um novo locus no DNA
Oncogene
Novo promotor
Ativação excessiva das vias de proliferação – quantidade normal da proteína
Ativação normal das vias de proliferação– quantidade excessiva da proteína
Ativação normal das vias de proliferação– quantidade excessiva da proteína

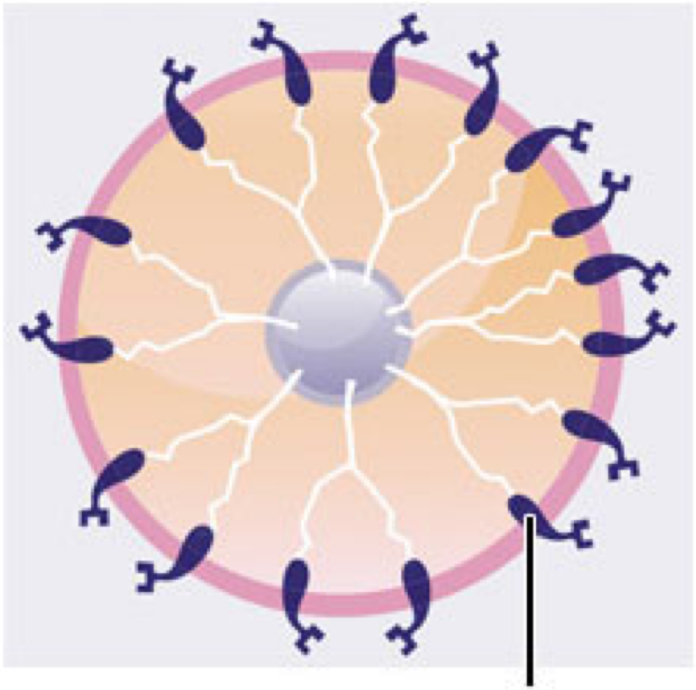
Mutações reguladoras

Células normais da mama



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

Células tumorais HER2+

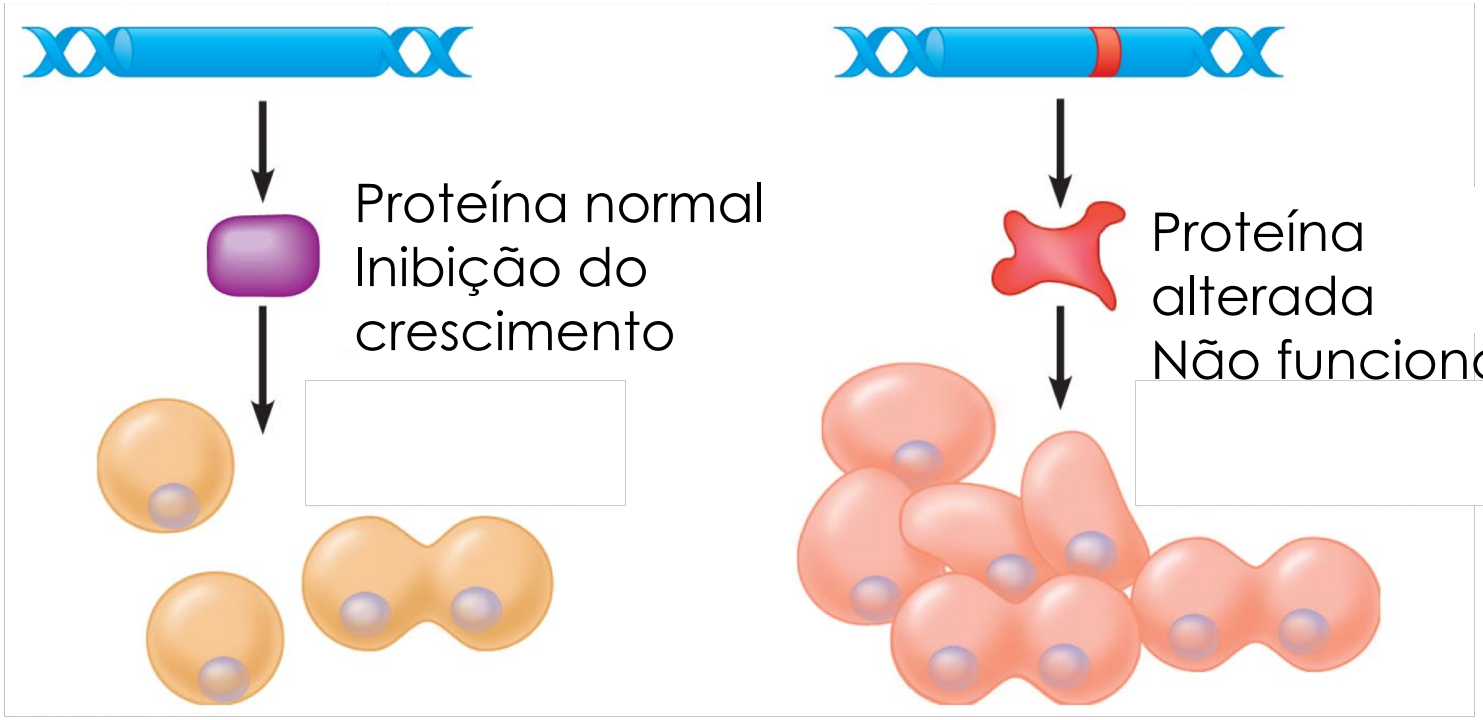


2. Excesso de receptores HER2 envia uma quantidade anormal de sinais para a célula se dividir e proliferar

Genes supressores tumorais

Gene supressor tumoral

Mutação - Gene supressor tumoral

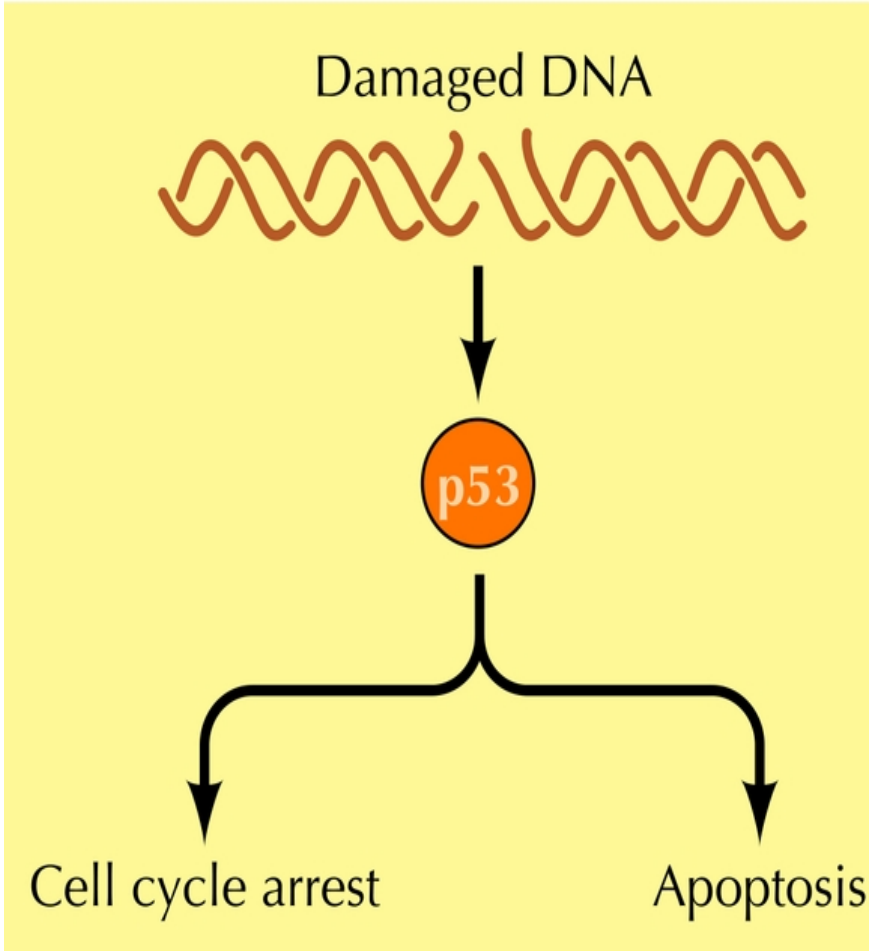


Divisão celular controlada

Divisão celular descontrolada

GENE TP53 – GUARDIÃO DO GENOMA

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



Reparo de DNA:
⇒ aumento de células com mutações

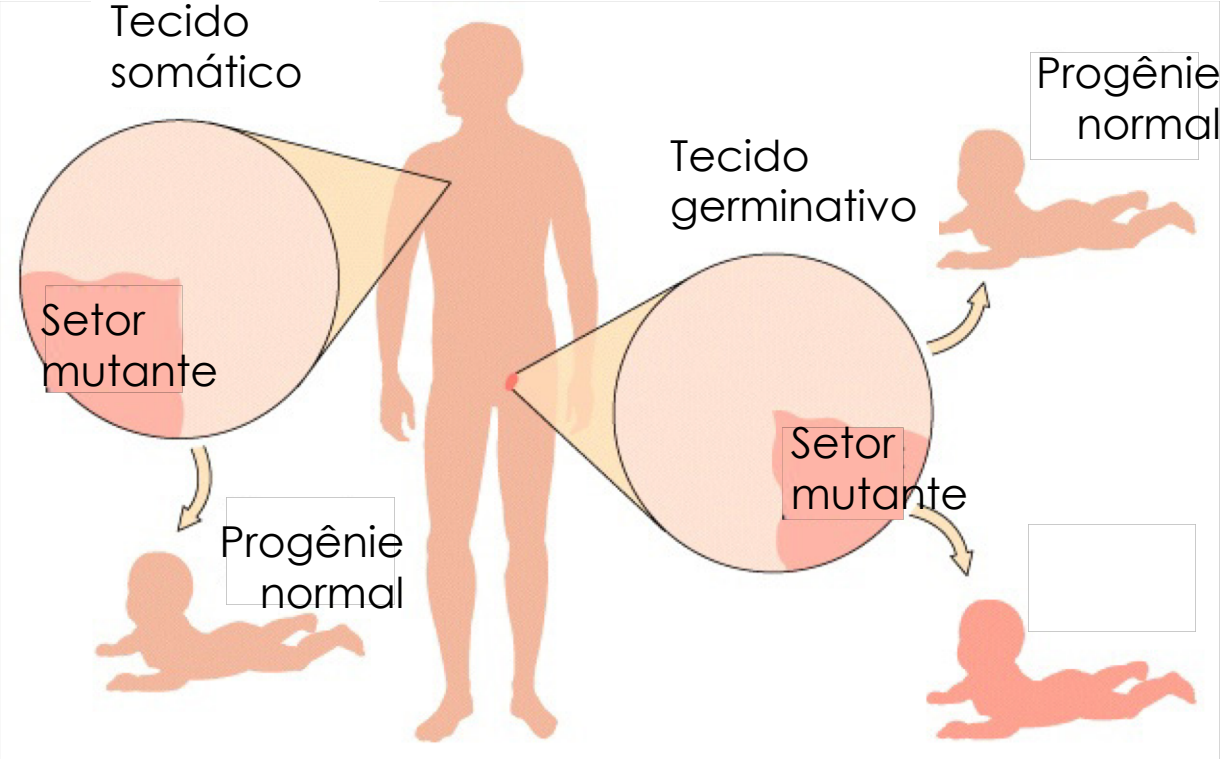
Perda da apoptose: ⇒ muitas células falham em entrar em apoptose em resposta a lesões no DNA.

Câncer

Esporádico x Hereditário

Mutações

- Somáticas: não transmissíveis
- Germinativas: herdáveis



Hipótese - “Dois Eventos”

CÂNCER ESPORÁDICO

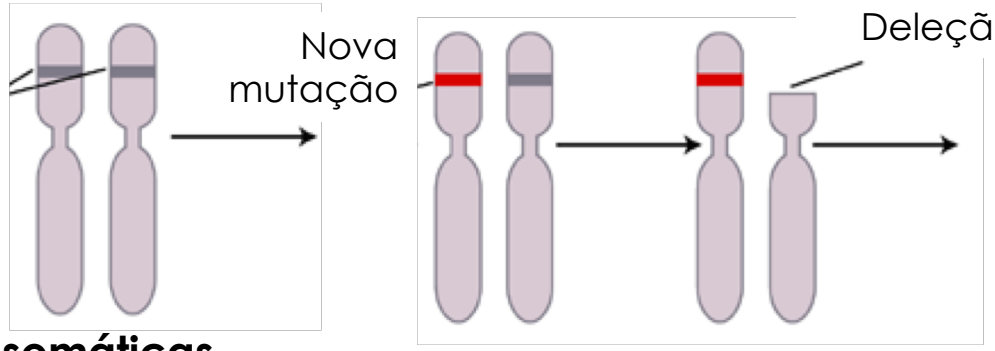
PRIMEIRO EVENTO

SEGUNDO EVENTO

Alelos selvagens

Nova mutação

Deleção



Perda de função do gene supressor de tumor

Células somáticas

CÂNCER

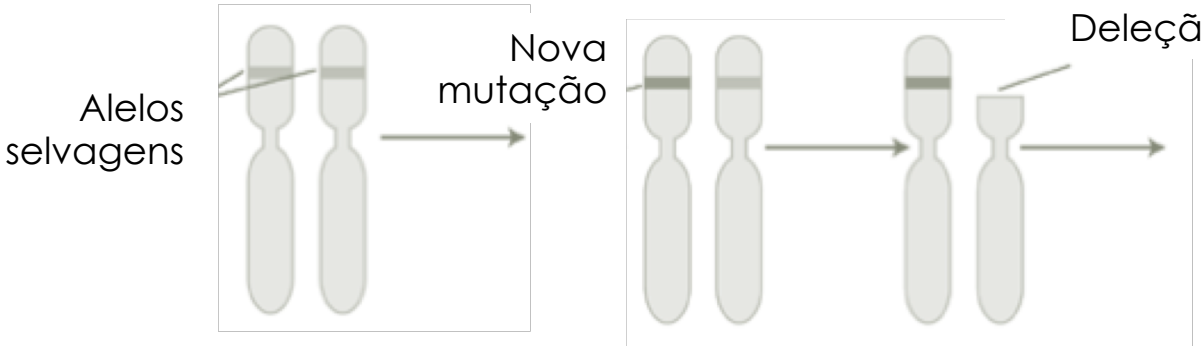
HIPÓTESE DE KNUDSON

Hipótese - “Dois Eventos”

CÂNCER ESPORÁDICO

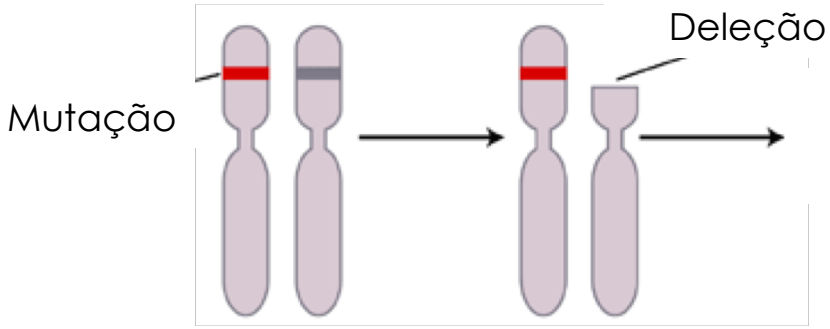
PRIMEIRO EVENTO

SEGUNDO EVENTO



Perda de função do gene supressor de tumor

SÍNDROME DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER



PRIMEIRO EVENTO

SEGUNDO EVENTO

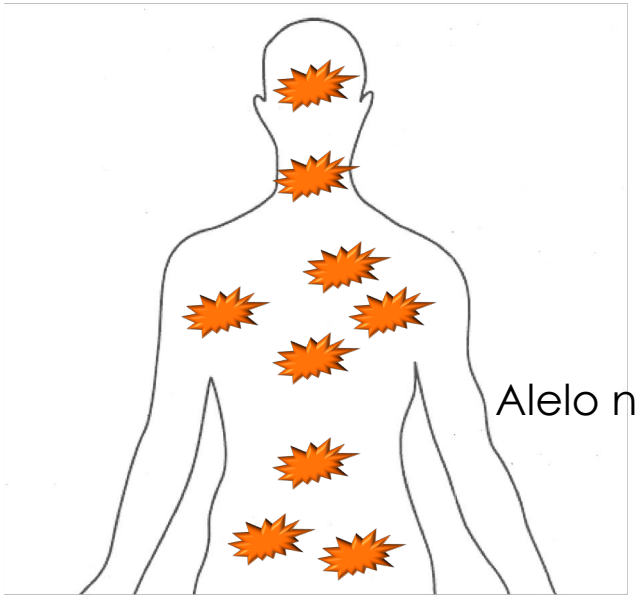
Células germinativas

Aumento da proliferação celular

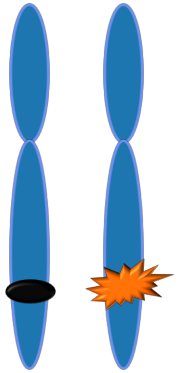
CÂNCER

Heterozigose

Condição de Heterozigose: **equilíbrio**



Alelo normal

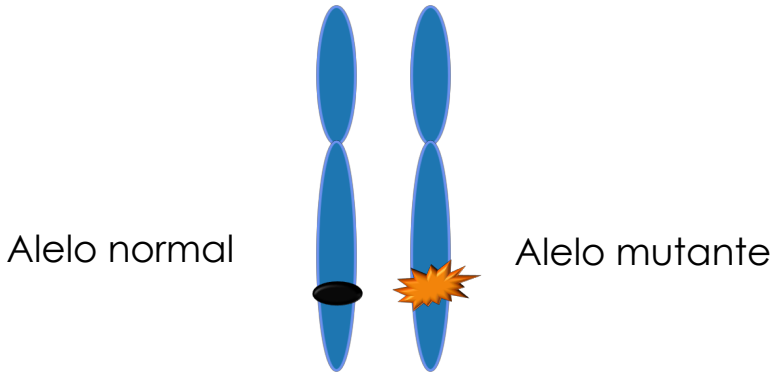


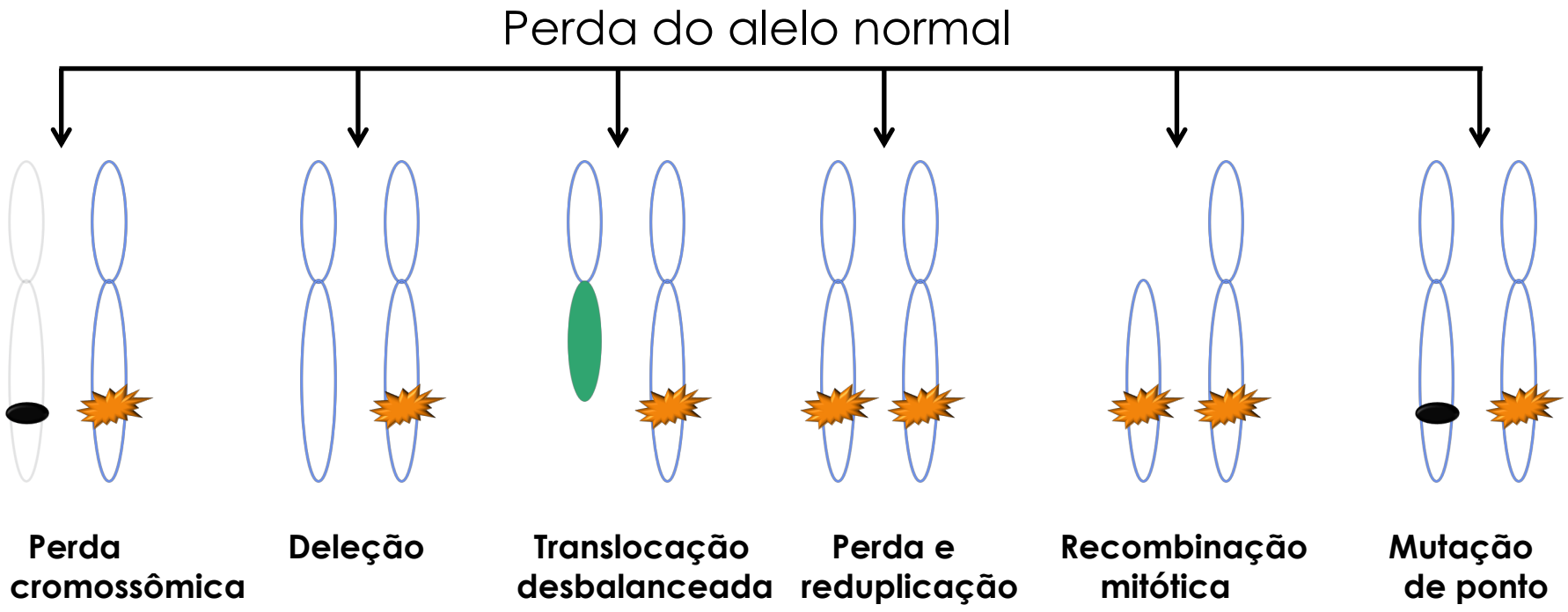
Alelo mutante

Mutação na linhagem germinativa

Genes de susceptibilidade ao **câncer**

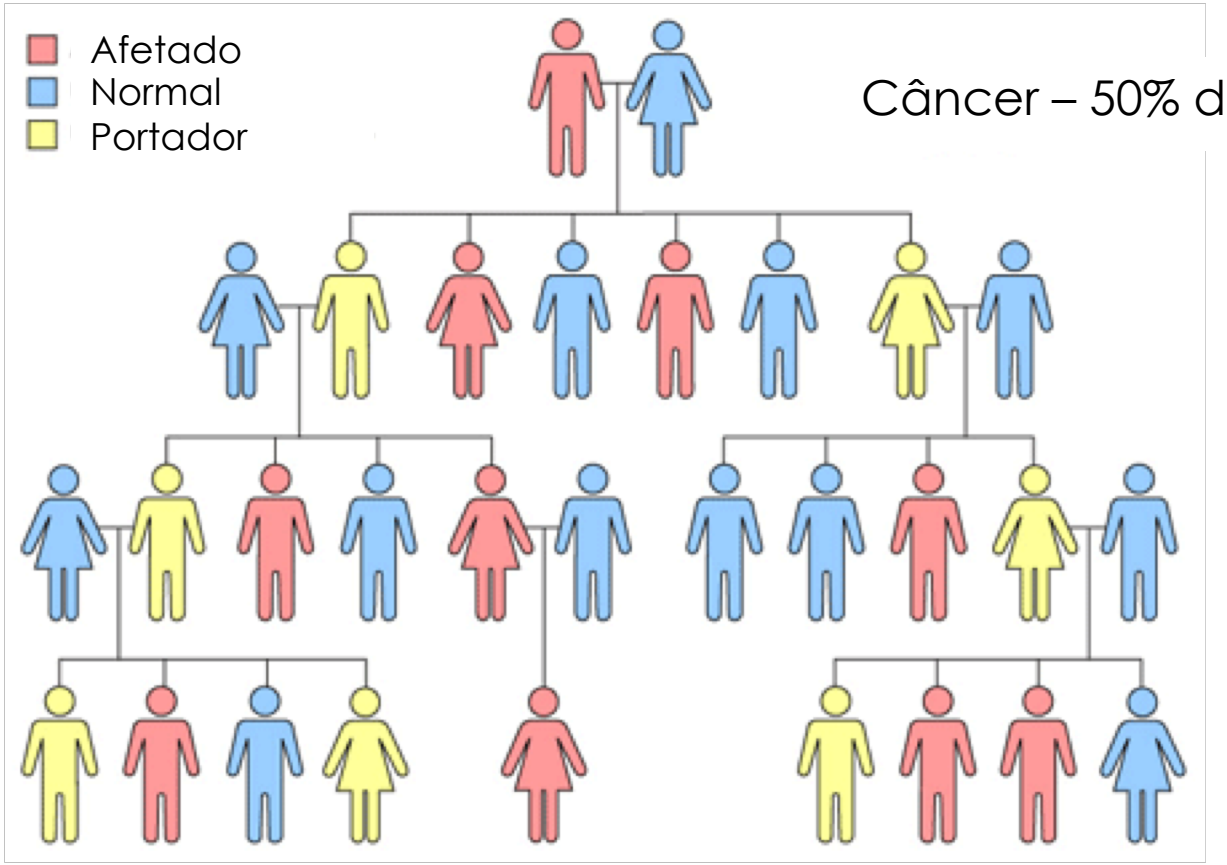
Perda de Heterozigose (LOH)





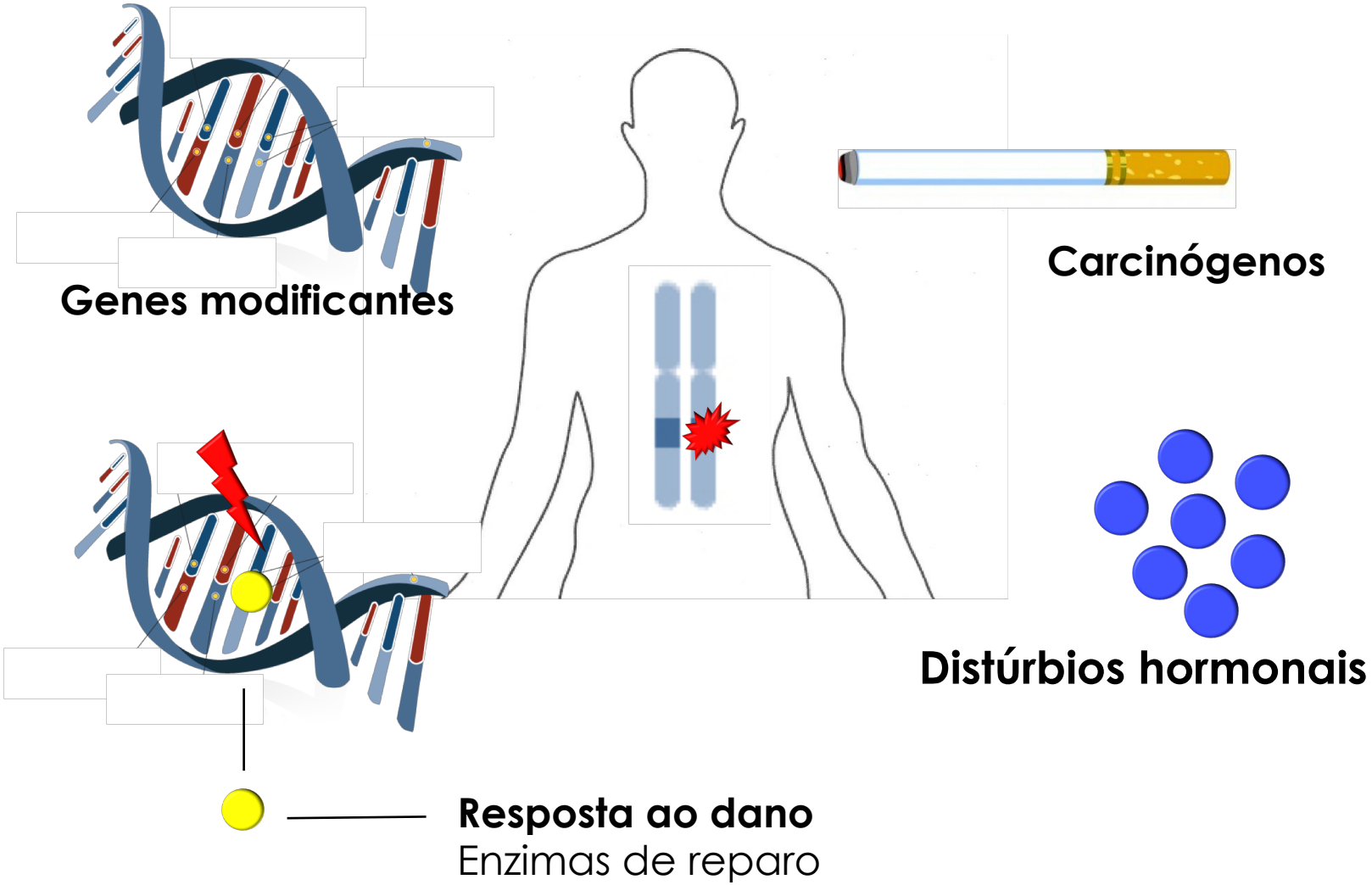
Penetrância

Genótipo e fenótipo

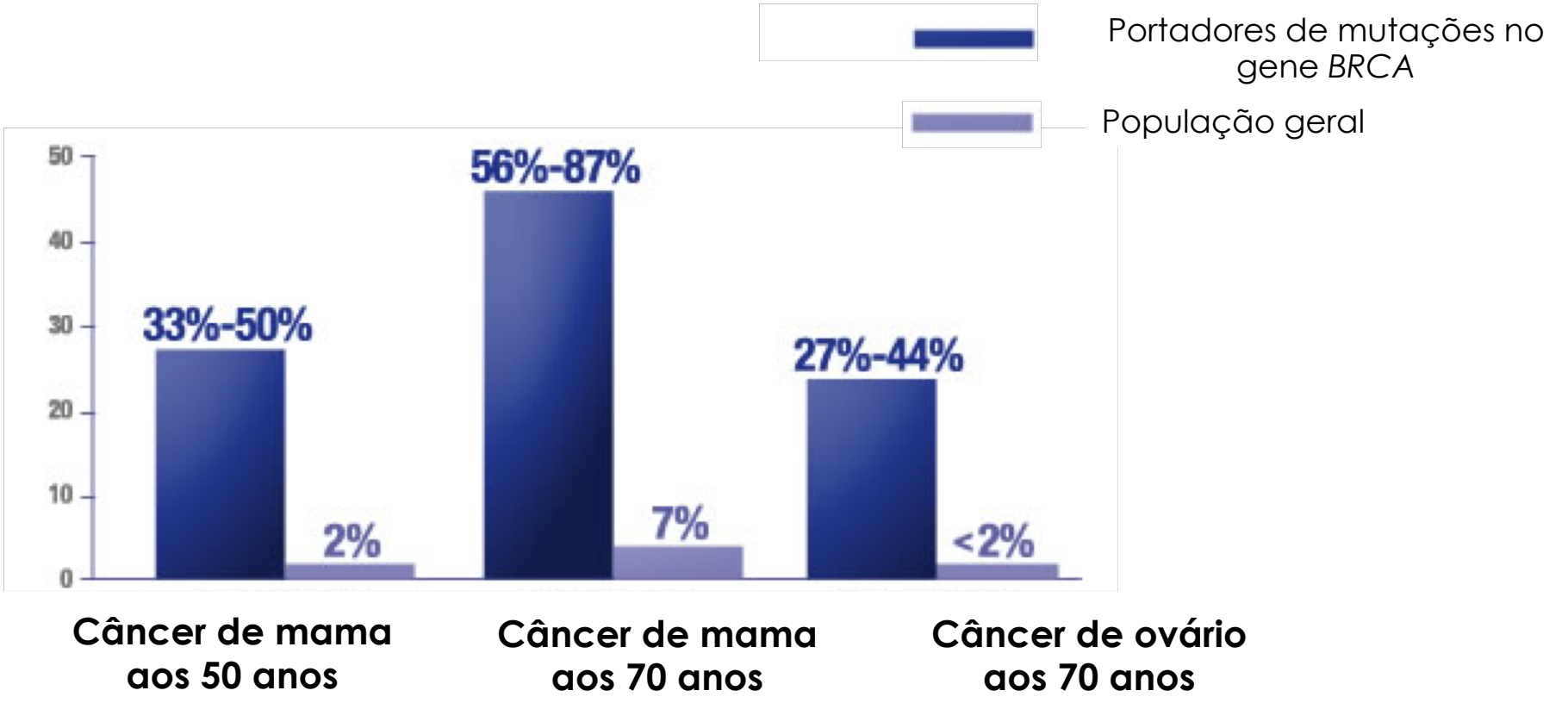


Câncer – 50% de penetrância

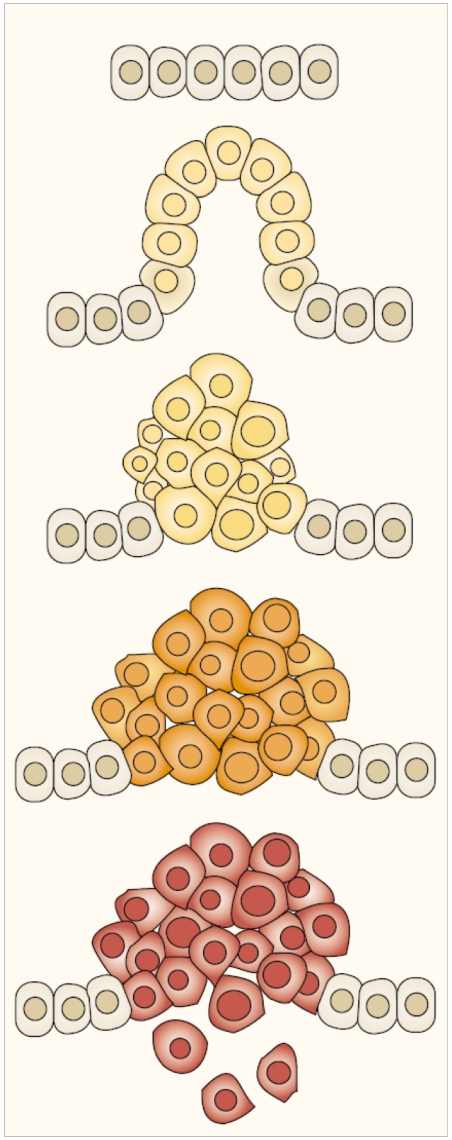
Fatores que influenciam a penetrância



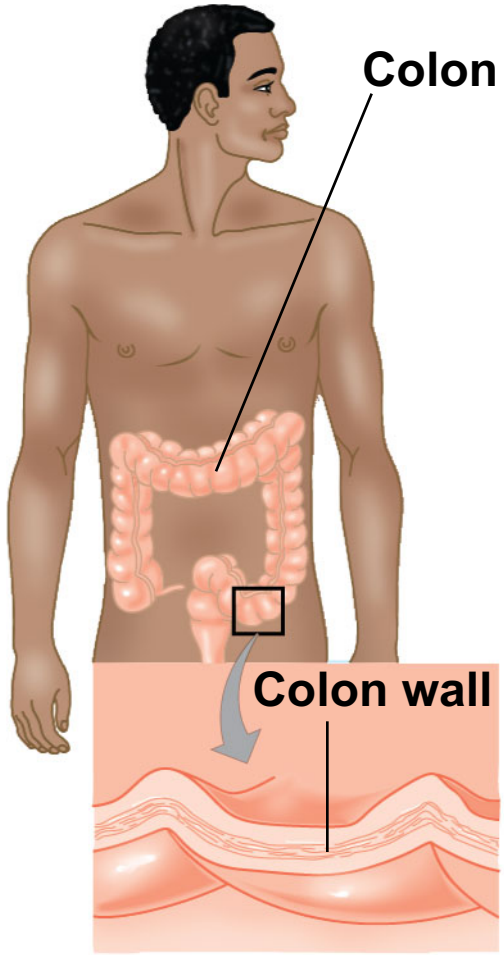
Mutações no gene *BRCA* - Risco de câncer



Câncer - Mutações

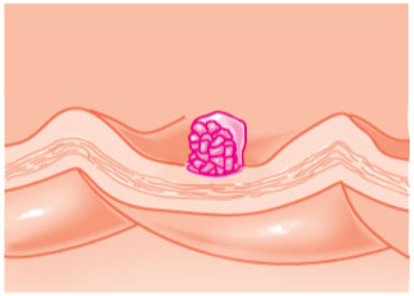


- Carcinógenos
- Ciclo celular
- *Checkpoint*
- Diferenciação celular
- Senescência celular
- Metástase e Invasão



Normal colon epithelial cells

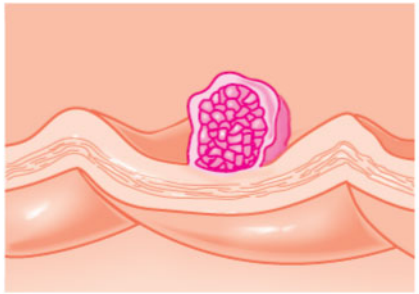
1 **Loss of tumor-suppressor gene *APC* (or other)**



Small benign growth (polyp)

2 Activation of *ras* oncogene

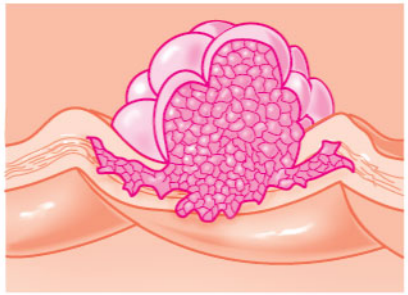
3 Loss of tumor-suppressor gene *DCC*



Larger benign growth (adenoma)

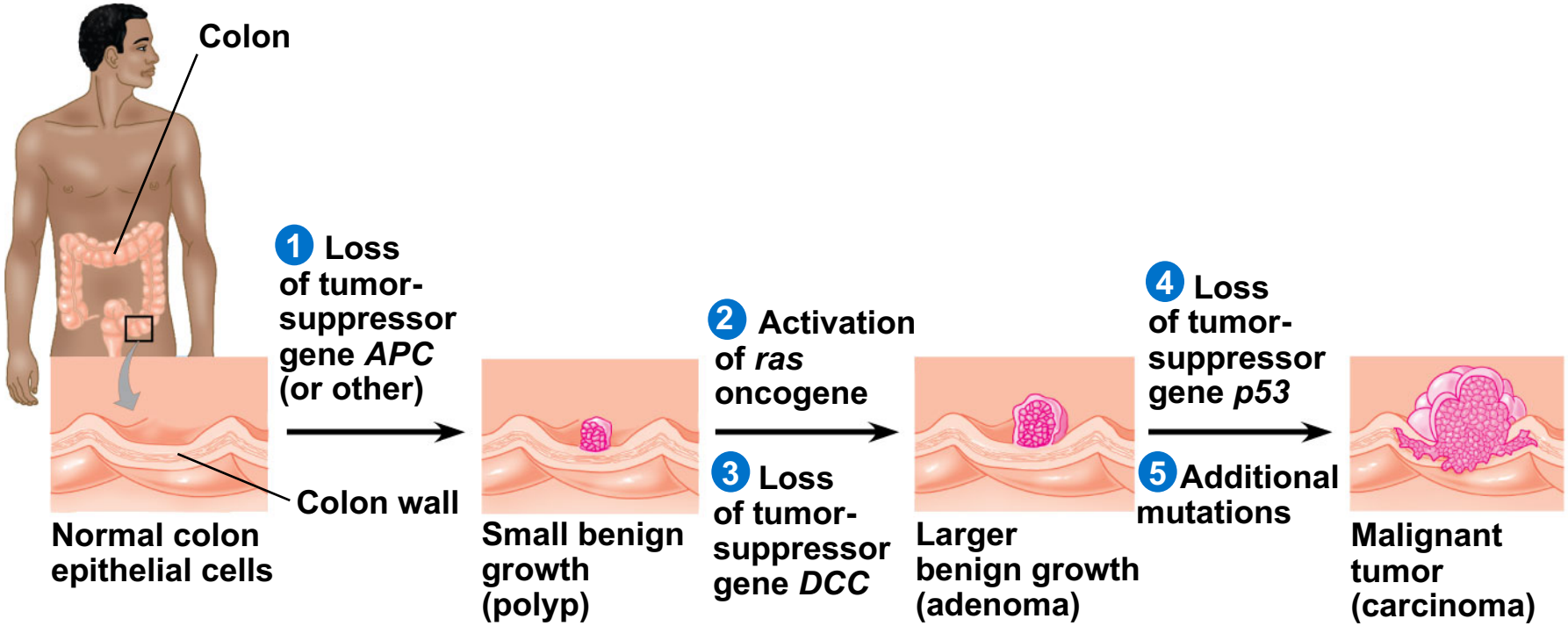
4 Loss of tumor-suppressor gene *p53*

5 Additional mutations



Malignant tumor (carcinoma)

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

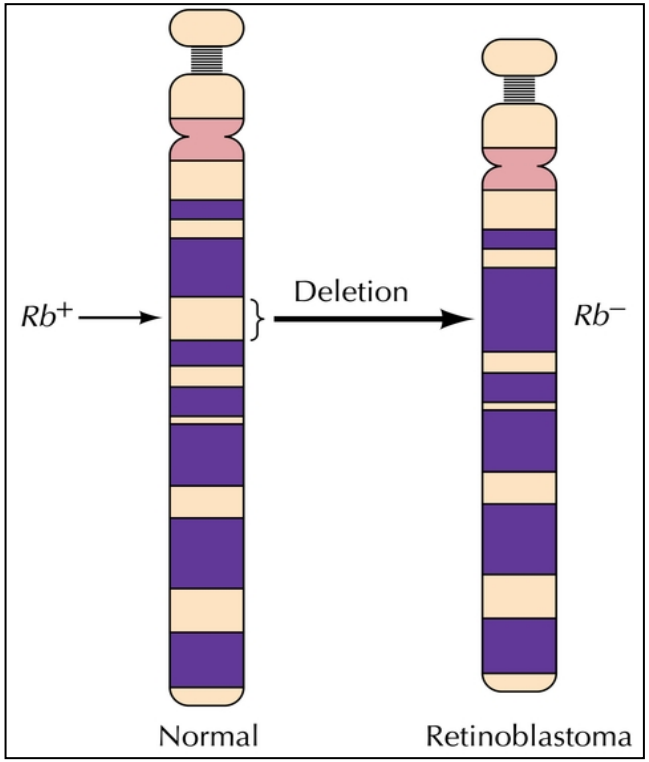
- **Primeiro gene supressor de tumor descoberto ⇒ *RB***
- **Atuam recessivamente: ambas as cópias devem ser perdidas para a perda da função celular**
- **Teoria de Knudson:**
  - **primeiro alelo herdado com mutação (1o. Evento)**
  - **alelo normal perdido ou mutado na infância (2o. Evento)⇒ células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

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

•RB: controla a entrada do ciclo celular ⇒ regula o ponto de restrição G1⇒ S

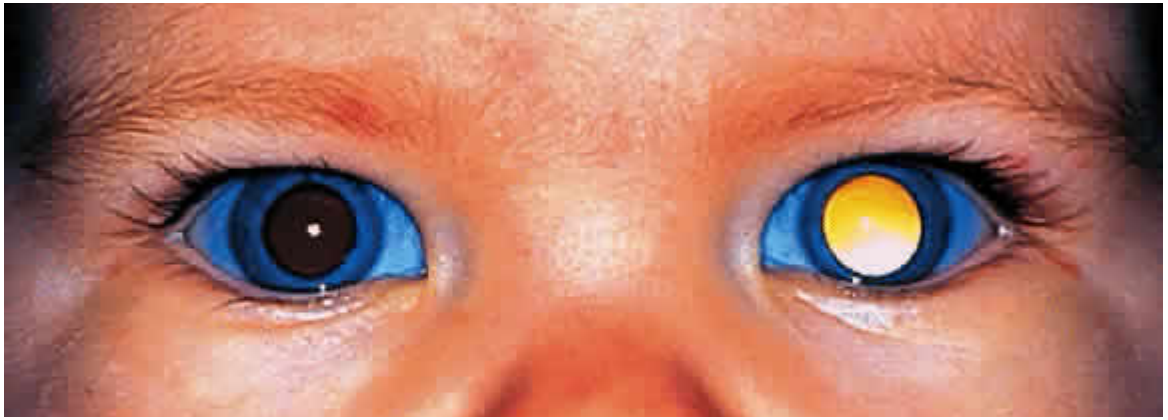
Retinoblastoma

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



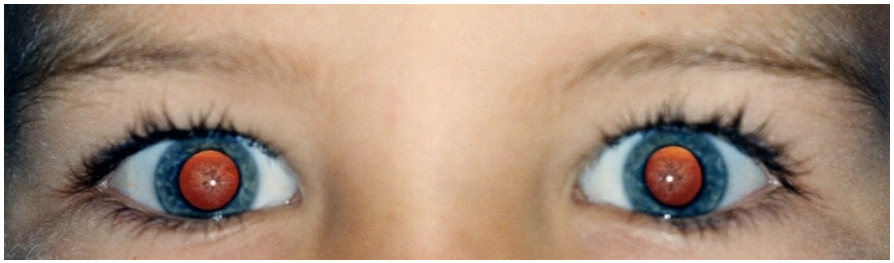
Retinoblastoma

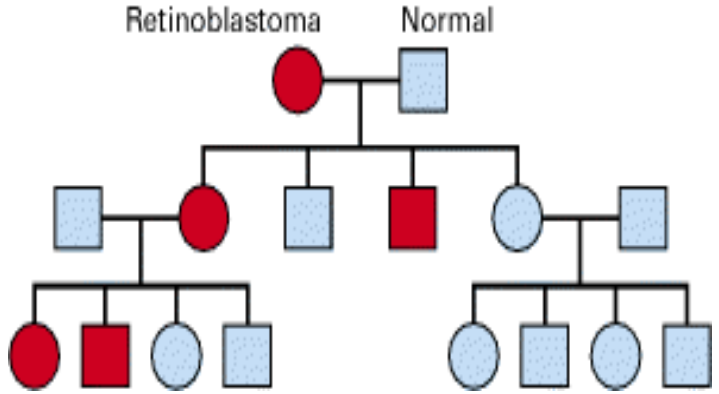
- **Esporádico**
- Unilateral
- 60-70%
- Início tardio
- Mutação somática



Retinoblastoma

- **Hereditário**
- Bilateral
- 25%
- Início precoce
- 15% casos: unilateral





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

Genes supressores tumorais

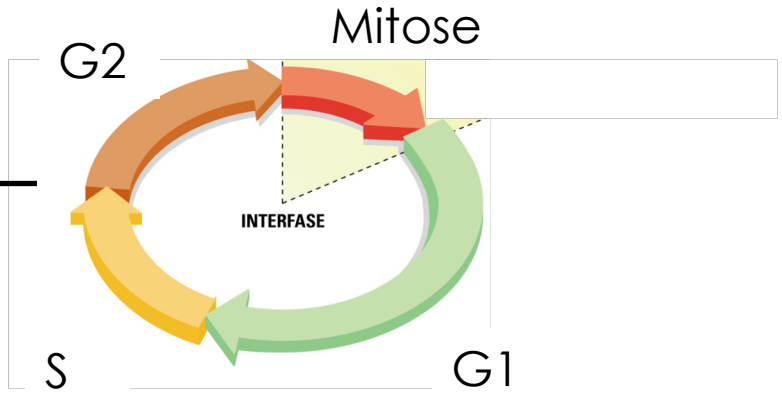
Gene	Localização	Câncer hereditário	Câncer esporádico
RB1	13q14	Retinoblastoma	Retinoblastoma, carcinoma de bexiga, mama, esôfago, pulmão, osteossarcoma
APC	5q21	Polipose adenomatosa familiar	Carcinoma de cólon, reto, pâncreas e estômago
NF1	17q11	Neurofibromatose tipo I	Carcinoma de cólon e astrocinoma
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

Inibição
- Transcrição
- Replicação

Apoptosis

- Mutações
- Aberrações cromossômicas

Câncer
Envelhecimento
Doenças congênitas

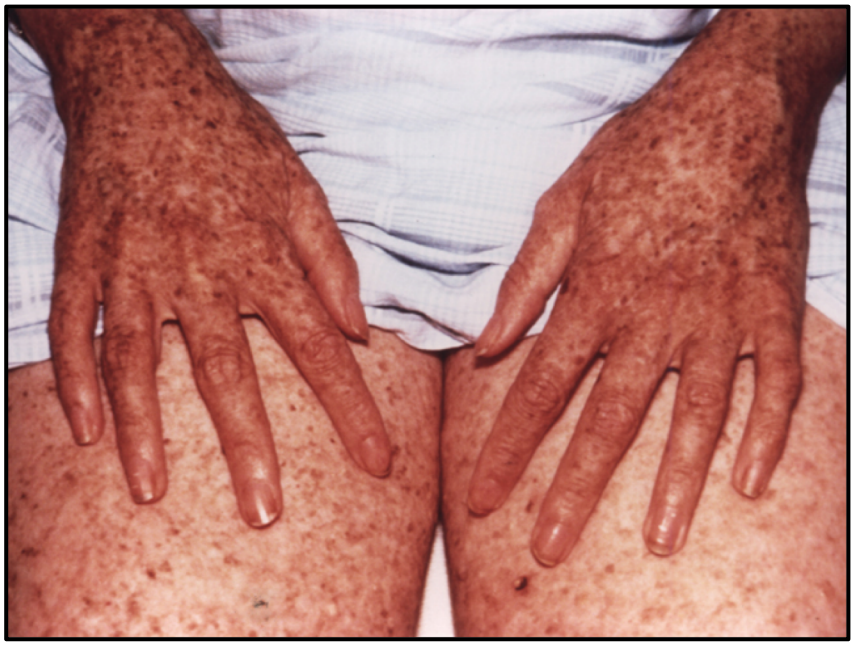
Xeroderma pigmentoso

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

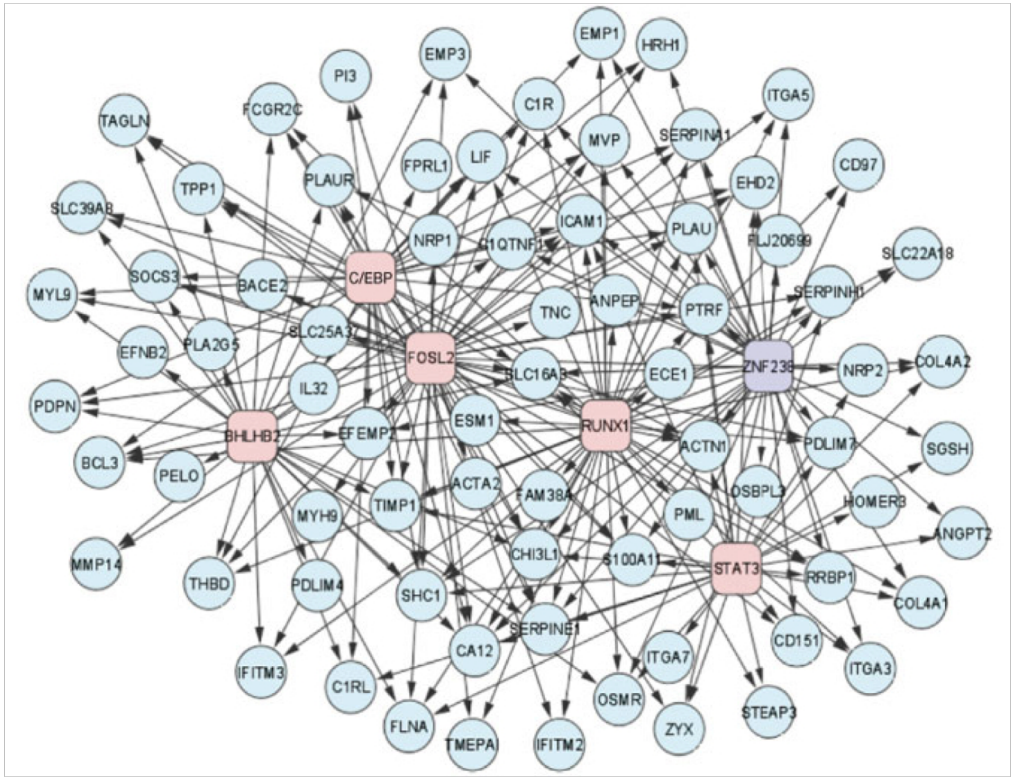
XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG

- Susceptibilidade elevada de desenvolvimentos de **câncer de pele**

- Média de idade: 8 anos

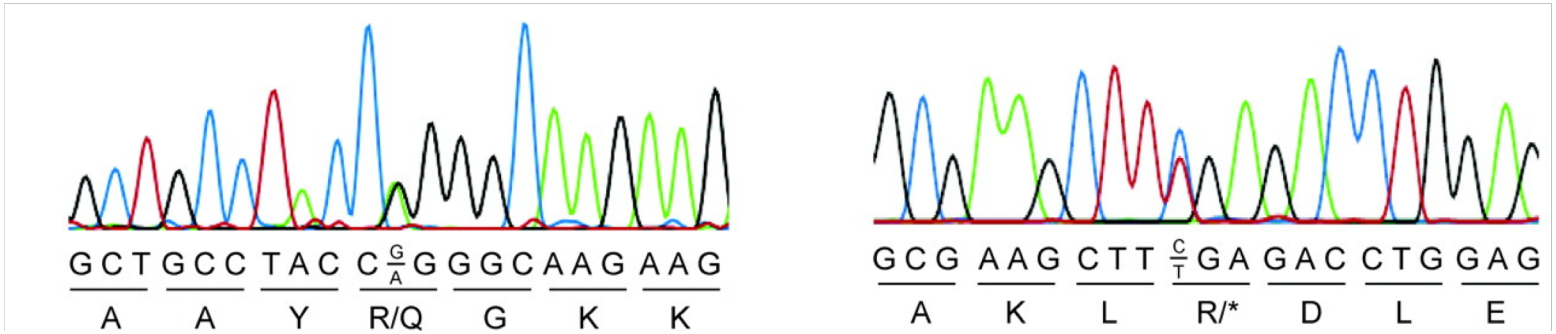


Genômica do Câncer



Identificação de genes do câncer

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



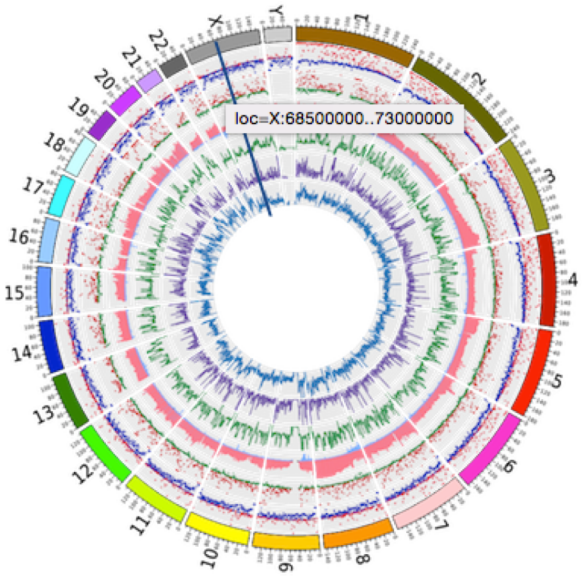
COSMIC

Catalogue of somatic mutations in cancer

Home ▼ | About ▼ | Licensing ▼ | Data Download ▼ | News ▼ | Help ▼ | Enter search here... | Login ▼

COSMIC v74

eg: Braf, COLO-829, Carcinoma, V600E, BRCA-UK, Campbell SEARCH



Genomic Landscape of Cancer

R Resources

Key COSMIC resources

- Cell Lines Project
- COSMIC Whole Genomes
- Cancer Gene Census
- Drug Sensitivity
- Mutational Signatures
- GRCh37 Cancer Archive

T Tools

Additional tools to explore COSMIC

- Cancer Browser
- Genome Browser
- CONAN
- COSMIC Mart

C Expert Curation

High quality curation by expert postdoctoral scientists

D Data

Further details on using COSMIC's content

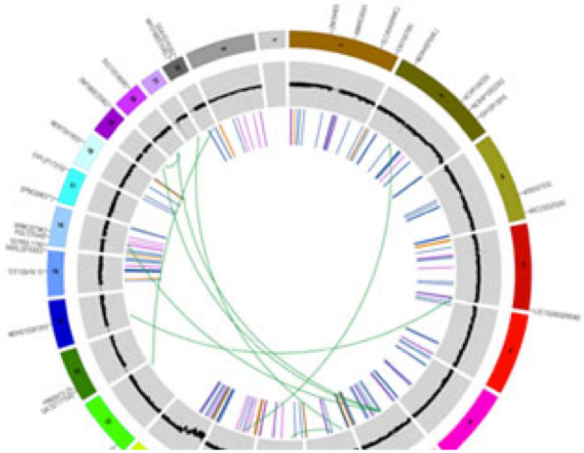
- Downloads

Statistics

Domain	Counts
Samples	1144255
Coding Mutations	3480051
Papers	22276

THE CANCER GENOME ATLAS

National Cancer Institute
National Human Genome Research Institute



Program Overview

Explore how The Cancer Genome Atlas works, the components of the TCGA Research Network and TCGA's place in the cancer genomics field in the Program Overview.

Learn More


Compassion and Curiosity


TCGA's Melanoma Research


Cancers Selected for Study


About TCGA

Research Briefs

September 2015
DNA Methylation Inhibitor Triggers Anti-Viral Immune Response in Cancer

April 2015
Using TCGA Data to Find a Novel Target for Triple-Negative Breast Cancer

December 2014
TCGA's Pan-Cancer Analysis Shows New Possibilities

News and Announcements

June 18, 2015
TCGA study improves understanding of genetic drivers of cutaneous melanoma
A comprehensive analysis of the genome of cutaneous melanoma has provided new insights into the roles of frequently mutated cancer genes and other genomic alterations that drive the development of this disease.

June 10, 2015

Launch Data Portal

The Cancer Genome Atlas (TCGA) Data Portal provides a platform for researchers to search, download, and analyze data sets generated by TCGA.

Questions About Cancer

Visit www.cancer.gov

Call 1-800-4-CANCER

Use LiveHelp Online Chat

Multimedia Library

Images

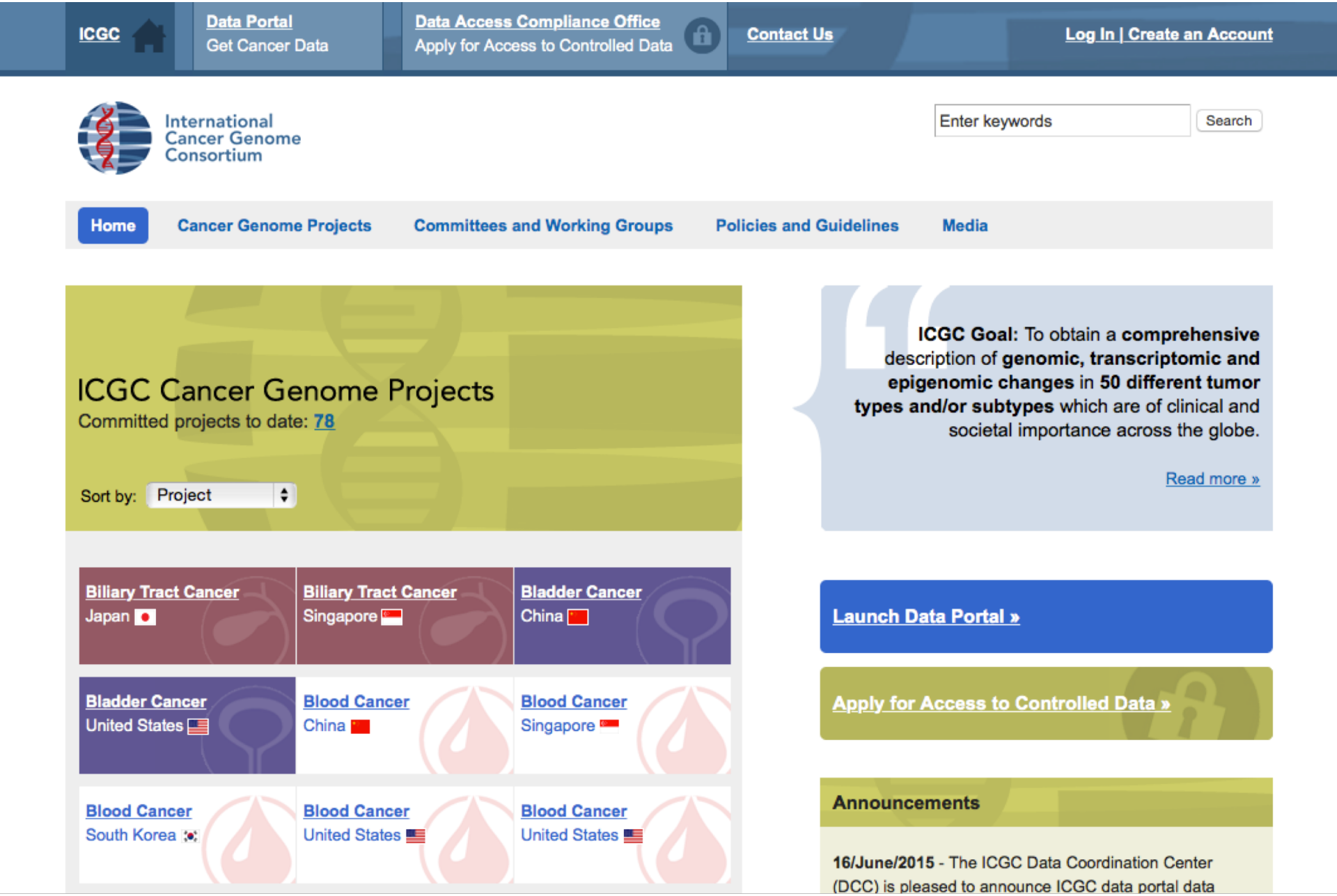
Videos and Animations

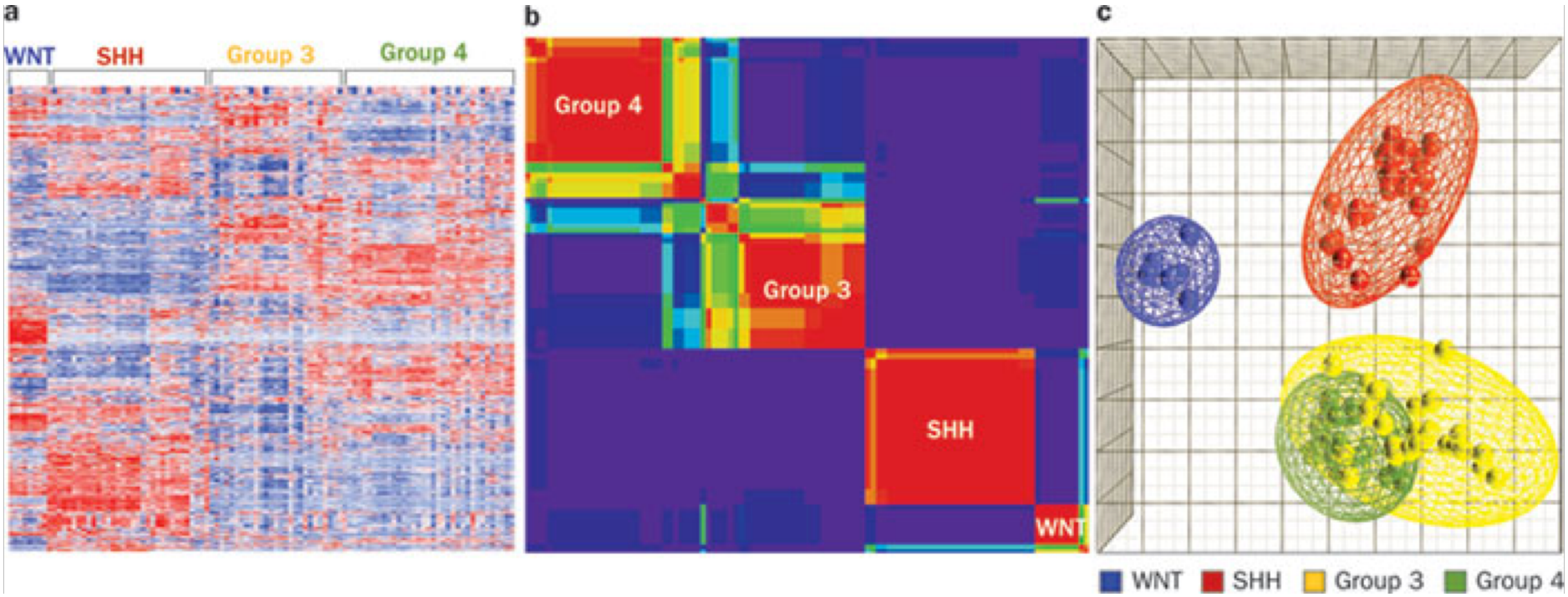
Podcasts

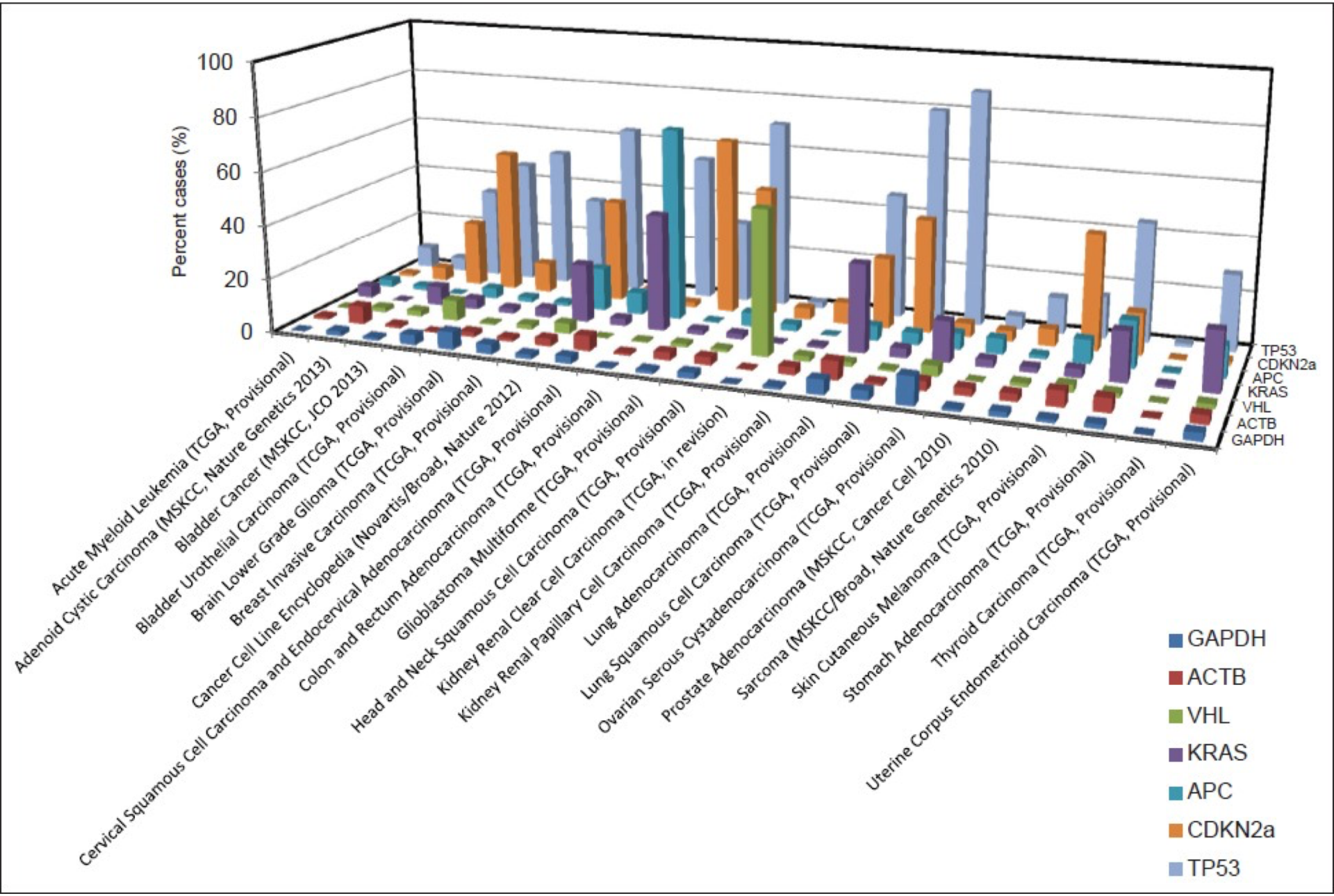
Interactive

Stay Connected

Sign up for email updates


ICGC
Data Portal
Get Cancer Data
Data Access Compliance Office
Apply for Access to Controlled Data
Contact Us
Log In | Create an Account
International Cancer Genome Consortium
Enter keywords
Search
Home
Cancer Genome Projects
Committees and Working Groups
Policies and Guidelines
Media
ICGC Cancer Genome Projects
Committed projects to date: 78
Sort by: Project
Biliary Tract Cancer Japan
Biliary Tract Cancer Singapore
Bladder Cancer China
Bladder Cancer United States
Blood Cancer China
Blood Cancer Singapore
Blood Cancer South Korea
Blood Cancer United States
Blood Cancer United States
ICGC Goal: To obtain a comprehensive description of genomic, transcriptomic and epigenomic changes in 50 different tumor types and/or subtypes which are of clinical and societal importance across the globe.
Read more »
Launch Data Portal »
Apply for Access to Controlled Data »
Announcements
16/June/2015 - The ICGC Data Coordination Center (DCC) is pleased to announce ICGC data portal data


a
WNT
SHH
Group 3
Group 4
b
Group 4
Group 3
SHH
WNT
c
WNT
SHH
Group 3
Group 4


Percent cases (%)
100
80
60
40
20
0
Acute Myeloid Leukemia (TCGA, Provisional)
Adenoid Cystic Carcinoma (MSKCC, Nature Genetics 2013)
Bladder Cancer (MSKCC, JCO 2013)
Bladder Urothelial Carcinoma (TCGA, Provisional)
Brain Lower Grade Glioma (TCGA, Provisional)
Breast Invasive Carcinoma (TCGA, Provisional)
Cancer Cell Line Encyclopedia (Novartis/Broad, Nature 2012)
Cervical Squamous Cell Carcinoma and Endocervical Adenocarcinoma (TCGA, Provisional)
Colon and Rectum Adenocarcinoma (TCGA, Provisional)
Glioblastoma Multiforme (TCGA, Provisional)
Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (TCGA, in revision)
Kidney Renal Clear Cell Carcinoma (TCGA, Provisional)
Kidney Renal Papillary Cell Carcinoma (TCGA, Provisional)
Lung Adenocarcinoma (TCGA, Provisional)
Lung Squamous Cell Carcinoma (TCGA, Provisional)
Ovarian Serous Cystadenocarcinoma (TCGA, Provisional)
Prostate Adenocarcinoma (MSKCC, Cancer Cell 2010)
Sarcoma (MSKCC/Broad, Nature Genetics 2010)
Skin Cutaneous Melanoma (TCGA, Provisional)
Stomach Adenocarcinoma (TCGA, Provisional)
Thyroid Carcinoma (TCGA, Provisional)
Uterine Corpus Endometrioid Carcinoma (TCGA, Provisional)
TP53
CDKN2a
APC
KRAS
VHL
ACTB
GAPDH
GAPDH
ACTB
VHL
KRAS
APC
CDKN2a
TP53

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