



# Biologia e Crescimento dos Tumores Oncogenes e Genes Supressores de Tumor

Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

[burns@usp.br](mailto:burns@usp.br)

burns@usp.br



MATT GROENING

# Estruturando a Carcinogênese

- Agentes

- Radiação UV
- Cigarro
- Fatores genéticos
- HPV
- Hidroc. Policiclicos Aromáticos
- Rastreamento
- H. Pylori

- Mecanismos

- p53
- MSH1 e 2
- E-Caderina
- Fibronectina
- Kras
- cMyc
- Telomerase
- Ciclina
- Her2
- APC
- VEGF
- Rb
- MMP2
- MHC1
- Treg

- Translocação

burns@usp.br

# Estruturando a Carcinogênese

- Morfologia / Etapas / Terapias
  - Iniciação
  - Displasia
  - Quimioterapia
  - Holming
  - Ressecabilidade
  - Síndrome Paraneoplásica
  - Anaplasia
  - Eliminação
  - Radioterapia
  - Estadiamento
  - TNM
  - Invasão
  - Terapia Alvo
  - Metástase
  - Caquexia

# Biologia dos Tumores

- Transformação maligna
- Crescimento
- Invasão local
- Metástases à distância

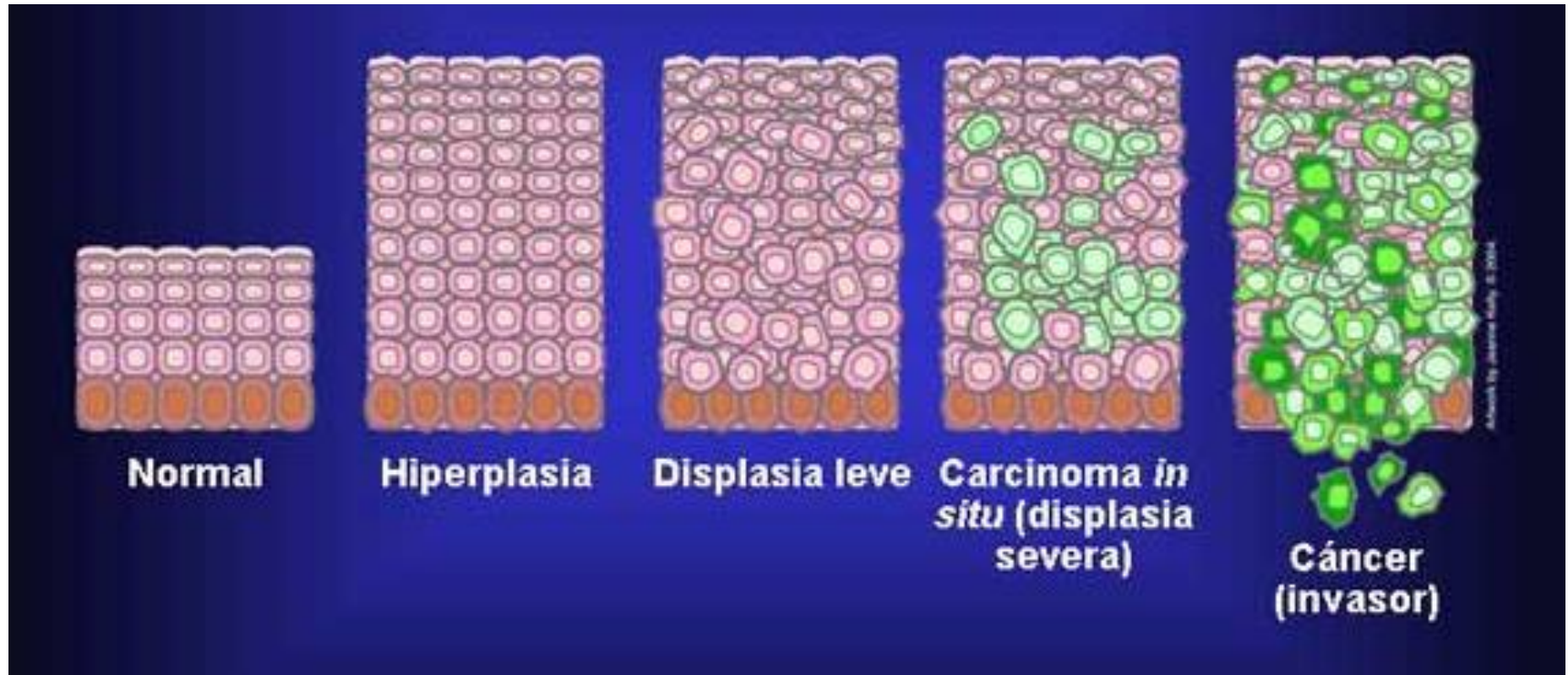
# Transformação – Diferenciação e Anaplasia

- Conceito morfológico e funcional
- Neoplasias malignas x benignas
- Diferenciação a partir da “stem cell” tumoral
- Alterações morfológicas
  - Pleomorfismo – tamanho e forma
  - Alterações nucleares – hipercromasia, ploidia
  - Mitoses – atípicas e bizarras
  - Perda de polaridade – crescimento anárquico
  - Outras – células gigantes

# Transformação – Displasia

- Perda de uniformidade e orientação arquitetural
- NÃO INVASIVA
- Adjacente a áreas de neoplasia invasiva
- Não necessariamente evolui para câncer

# Transformação – Carcinoma in situ



# Transformação – teorias de desenvolvimento

## Teoria do campo de organização tecidual

Câncer como distúrbio de desenvolvimento tissular

Células dependem do contexto tecidual e do desenvolvimento

Câncer resulta de perturbação da interação da célula com o microambiente em que se insere

## Teoria da mutação somática

Câncer como alteração da programação celular

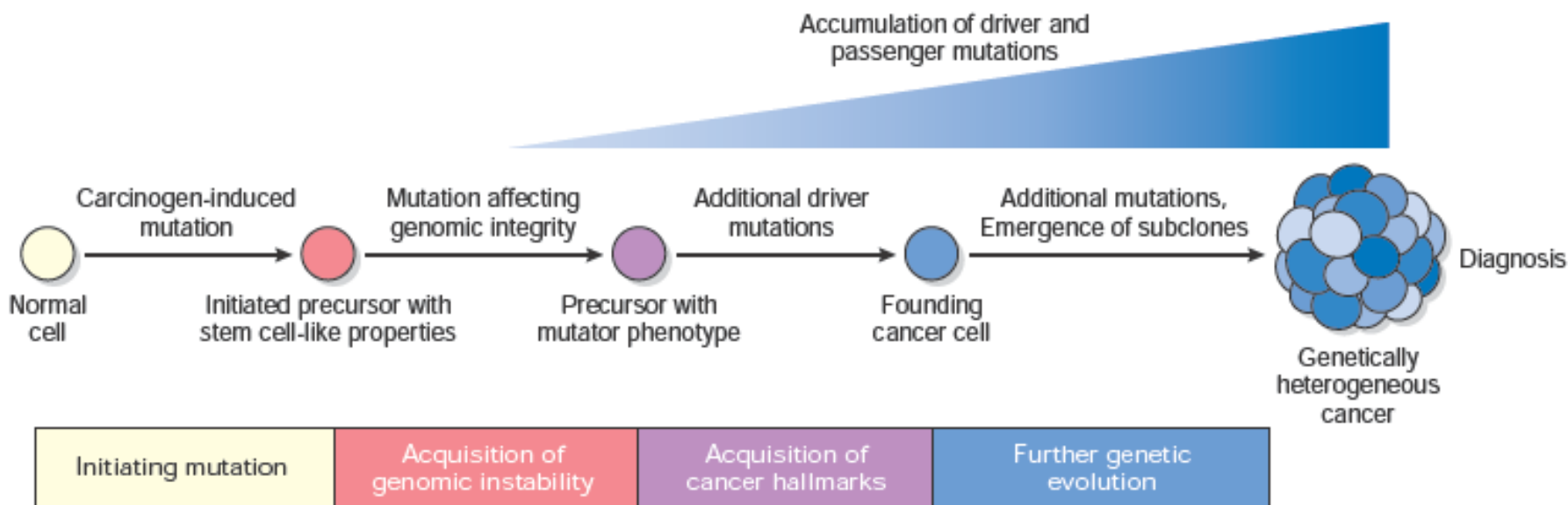
Programa normal × “Programa canceroso”

Câncer resulta da alteração genética da célula



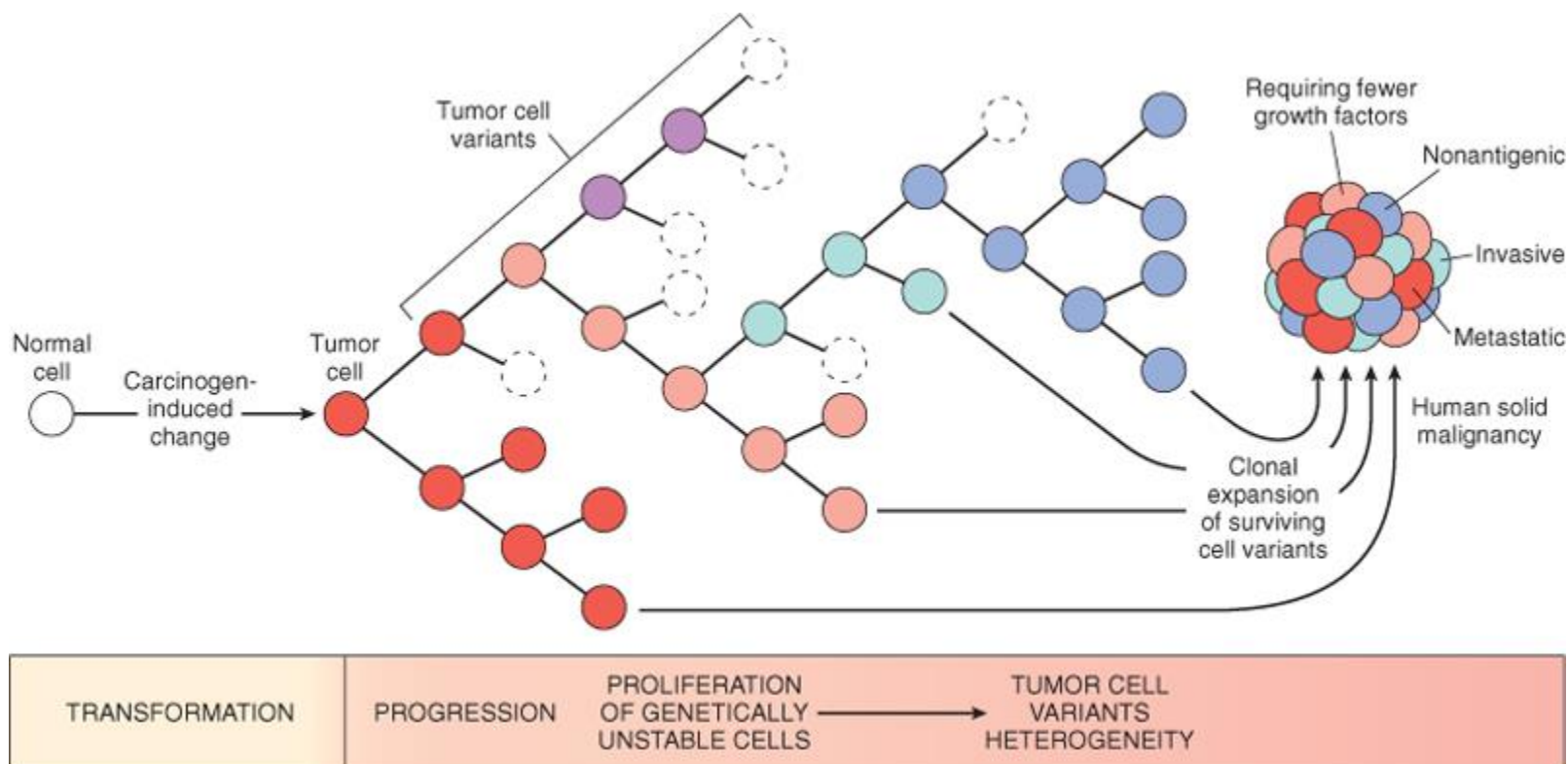
# Transformação – teorias de desenvolvimento

- Evento de iniciação → células iniciadas → expansão clonal
- Progressão → acúmulo de novos eventos mutacionais



# Transformação – teorias de desenvolvimento

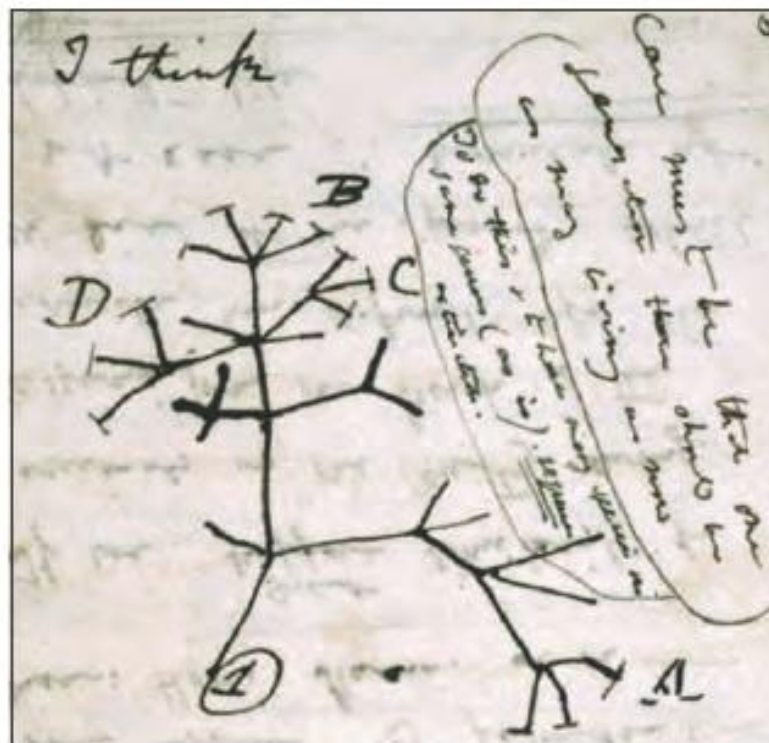
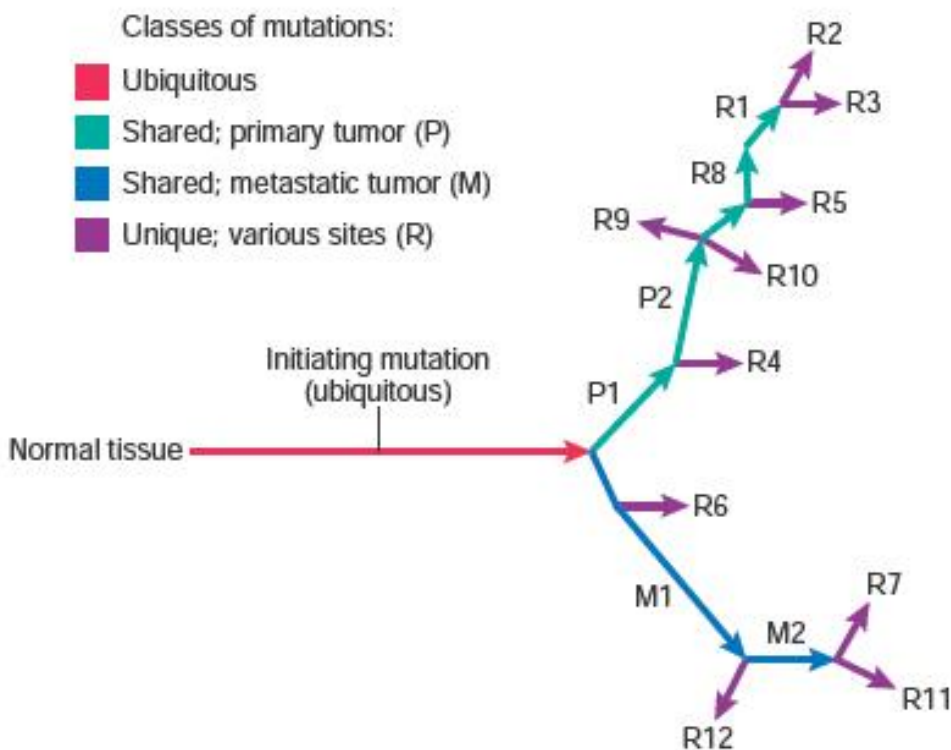
- Evento de iniciação → células iniciadas → expansão clonal
- Progressão → acúmulo de novos eventos mutacionais



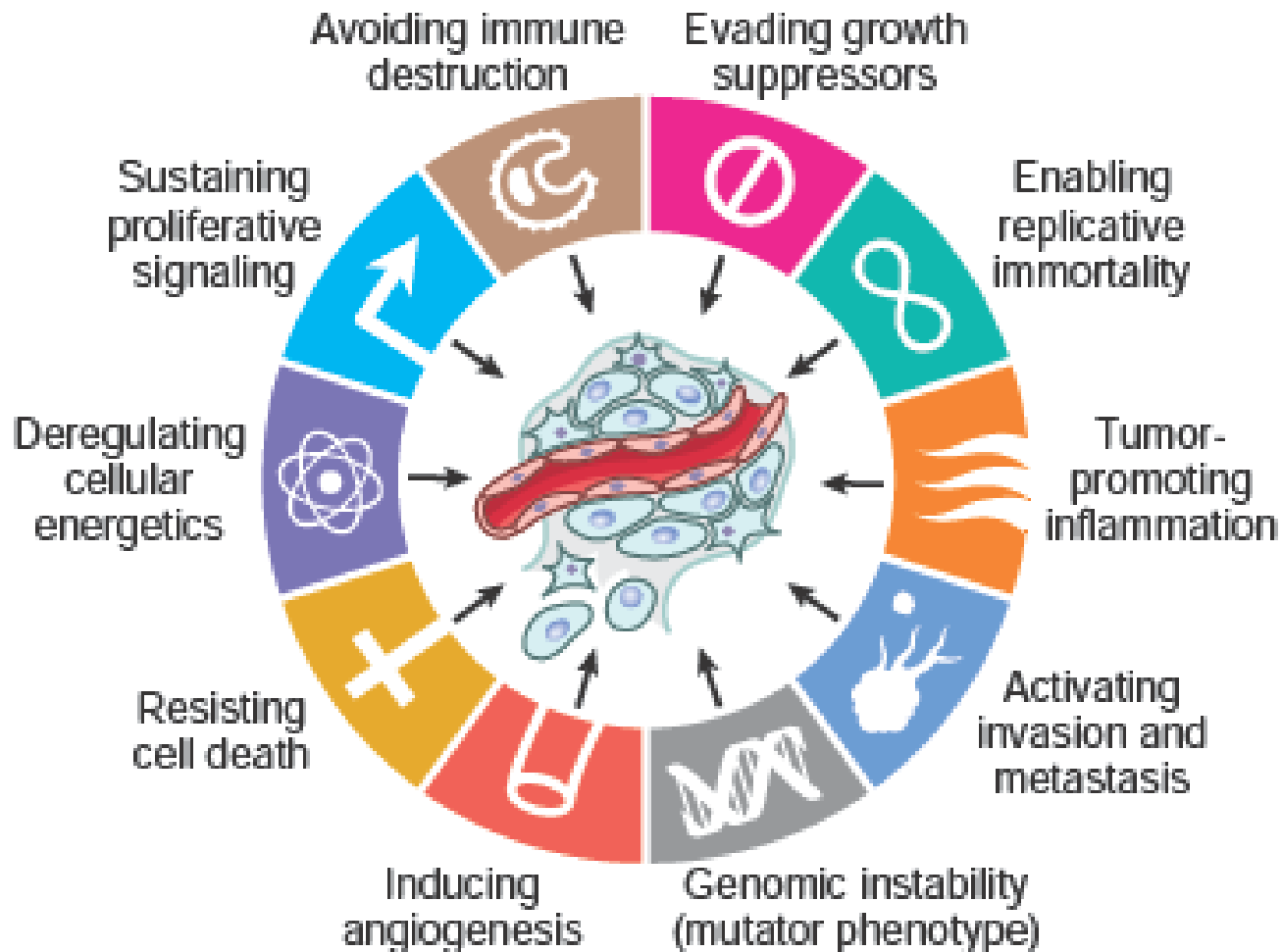
© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

# Transformação – teorias de desenvolvimento

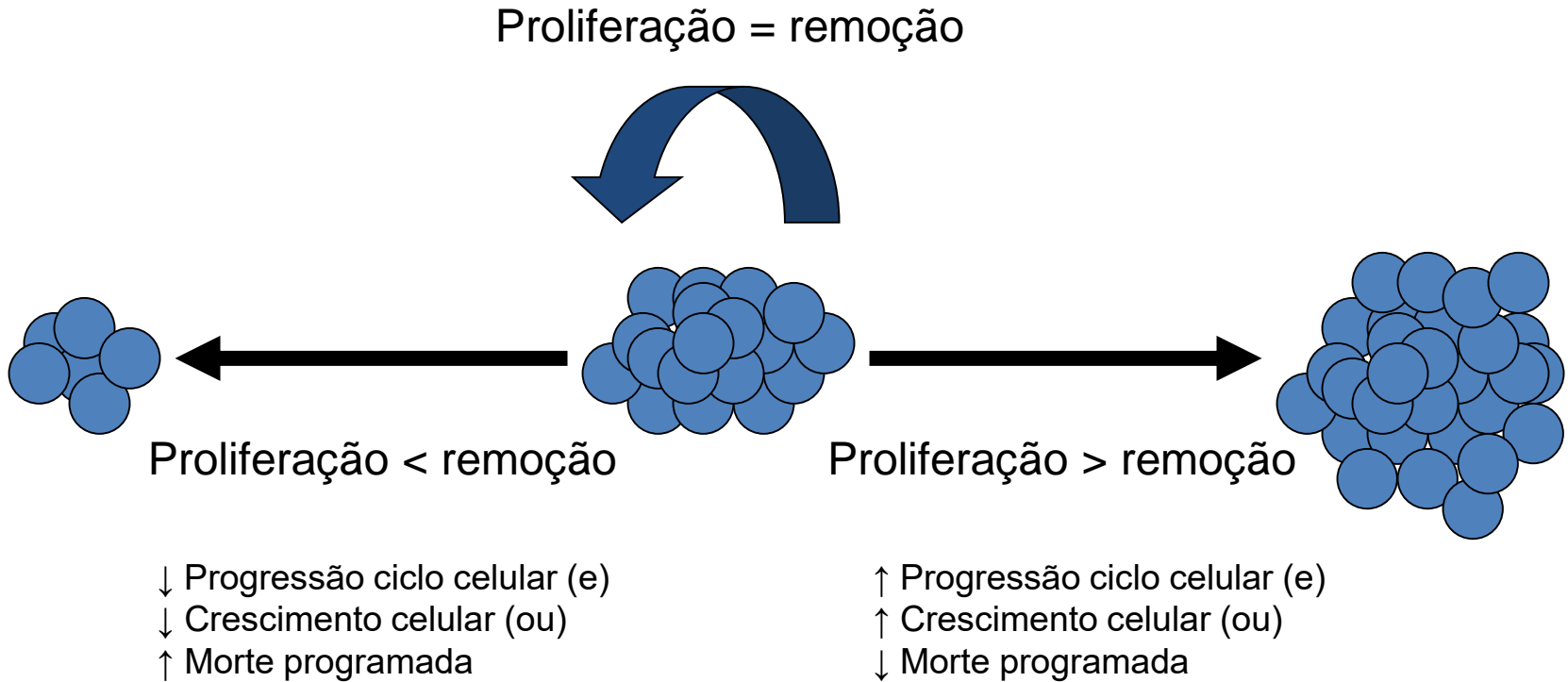
- Evento de iniciação → células iniciadas → expansão clonal
- Progressão → acúmulo de novos eventos mutacionais



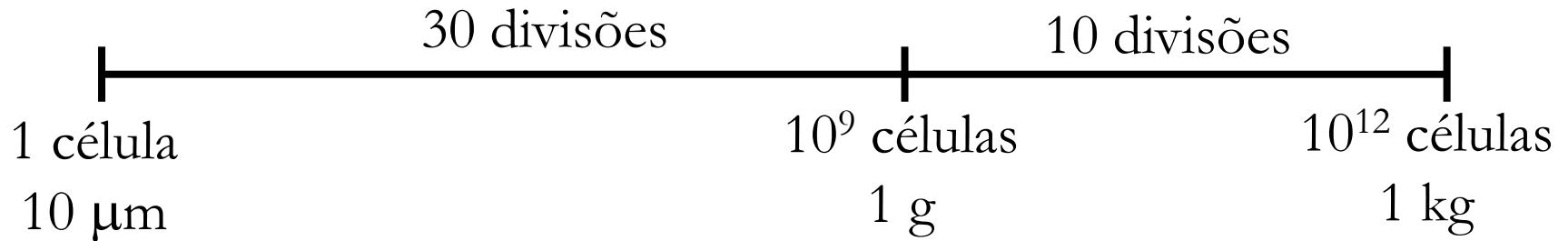
# Transformação – teorias de desenvolvimento



# Crescimento – Ritmo



# Crescimento – Ritmo



# Crescimento – Ritmo

- Tempo de duplicação
- Percentual de células em proliferação – fração de crescimento
- Células perdidas no crescimento da lesão

# Crescimento – Fração de Crescimento

- Fração de Crescimento
  - Fase inicial x Fase tardia
  - Fase clínica – até 20% de FC
  - Importância clínica
  - Susceptibilidade à quimioterapia
  - Base da quimioterapia neoadjuvante



# Invasão Local

- Cápsula
- Malignos – relação com a velocidade de crescimento
- Importância clínica – ressecabilidade
- Critério de malignidade!

# Metástases

- Implantes descontínuos
- Fatores de predição
  - Agressividade
  - Velocidade de crescimento
  - Tamanho
- Vias de disseminação
  - Linfática
  - Hematogênica
  - Direta para cavidades

# Bases moleculares gerais

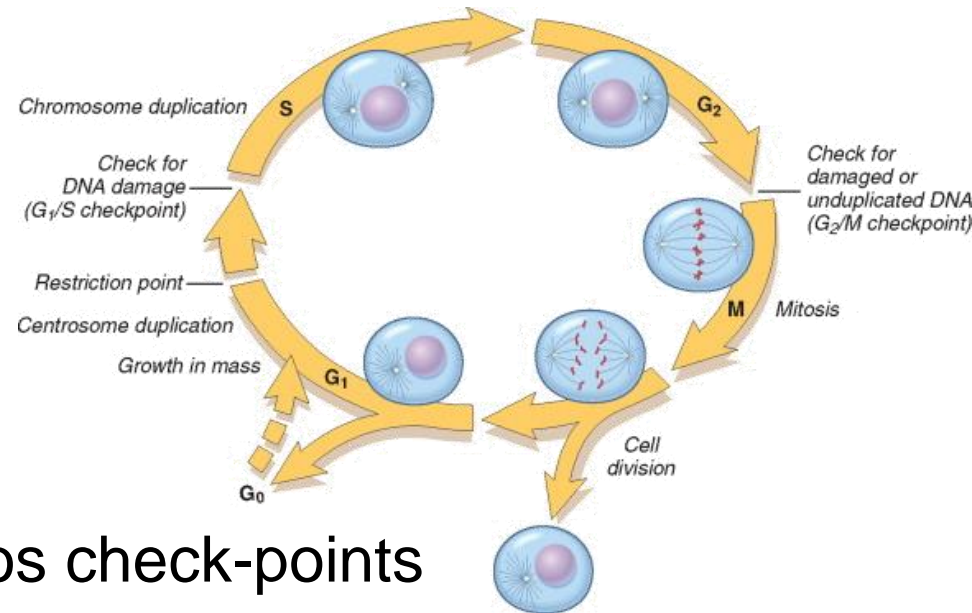
- Alteração genética não letal / Mutação
- Expansão clonal de uma célula precursora
- Alteração de genes regulatórios
  - Proto-oncogenes
  - Genes supressores de tumor
  - Genes indutores de apoptose
  - Genes de reparo do DNA no ciclo
- Alterações em genes de reparo
- Eventos progressivos – fenotípicos e genéticos

# Condições predisponentes – não hereditárias

- Proliferações celulares (HIPERPLASIA, METAPLASIA E DISPLASIA) são “solo fértil” para a transformação neoplásica
- Inflamação Crônica:
  - Ativação de “células progenitoras”
  - Instabilidade gênica por “estresse oxidativo”

# Ciclo Celular

- Ciclinas / CDK – comandam as etapas do ciclo
- Fosforilação de proteínas-alvo para a próxima fase – por exemplo RB



- Fundamentais no controle dos check-points
  - G<sub>1</sub>/S (reparo de DNA ou apoptose)
  - G<sub>2</sub>/M (DNA completo, maquinaria de separação)

# Oncogenes

- Rearranjo gênico:
  - Genes híbridos: domínio catalítico + domínio de dimerização (sem fator de crescimento)
  - Justaposição de protooncogene a um promotor forte
  - Hiper-expressão por amplificação gênica
- Mutações de ganho de função
- Inserção de oncogenes por retrovírus

# Oncogenes

- Via normal de estimulação do crescimento - GF
- Fundamentais no controle dos check-points
  - G1/S (reparo de DNA ou apoptose)
  - G2/M (DNA completo, maquinaria de separação)

# Oncogenes

## 1 – Fatores de crescimento

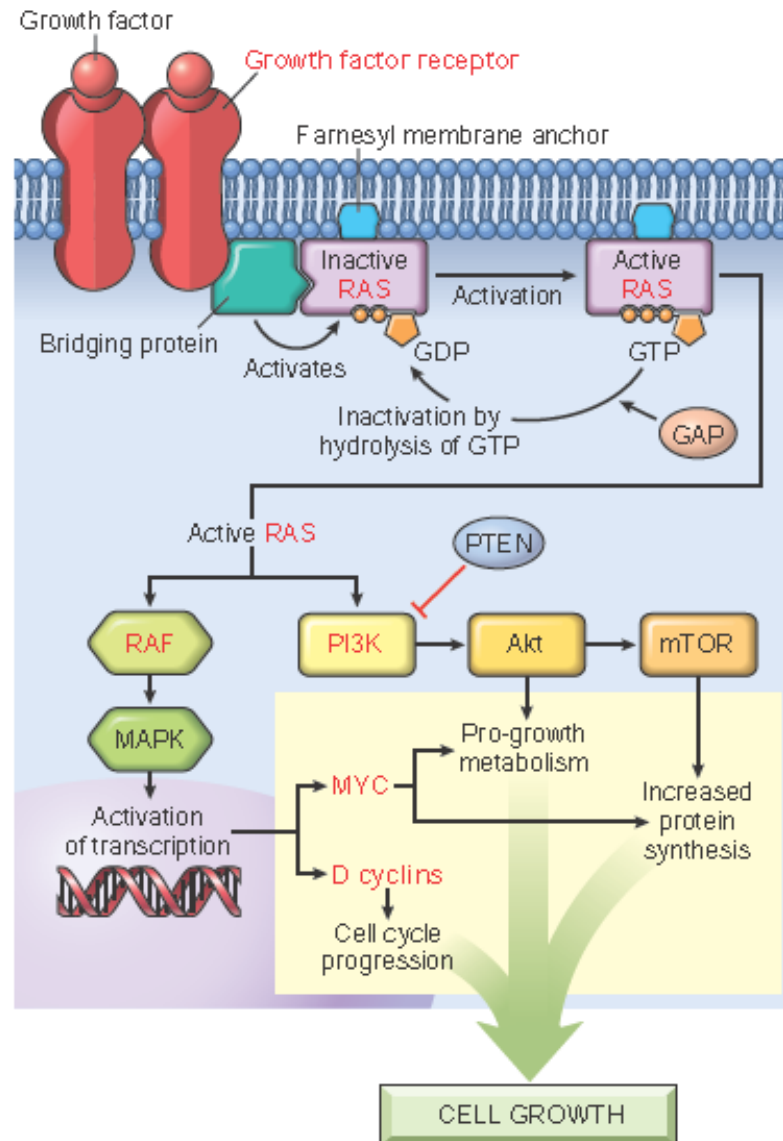
- Astrocitomas – PDGF
- Carcinoma folicular de tireoide – HGF

## 2 – Receptores de Fatores de crescimento

- NEM – RET
- Câncer de Pulmão – EGFR
- Câncer de Mama – ERBB2 ou HER2
- GIST - cKit



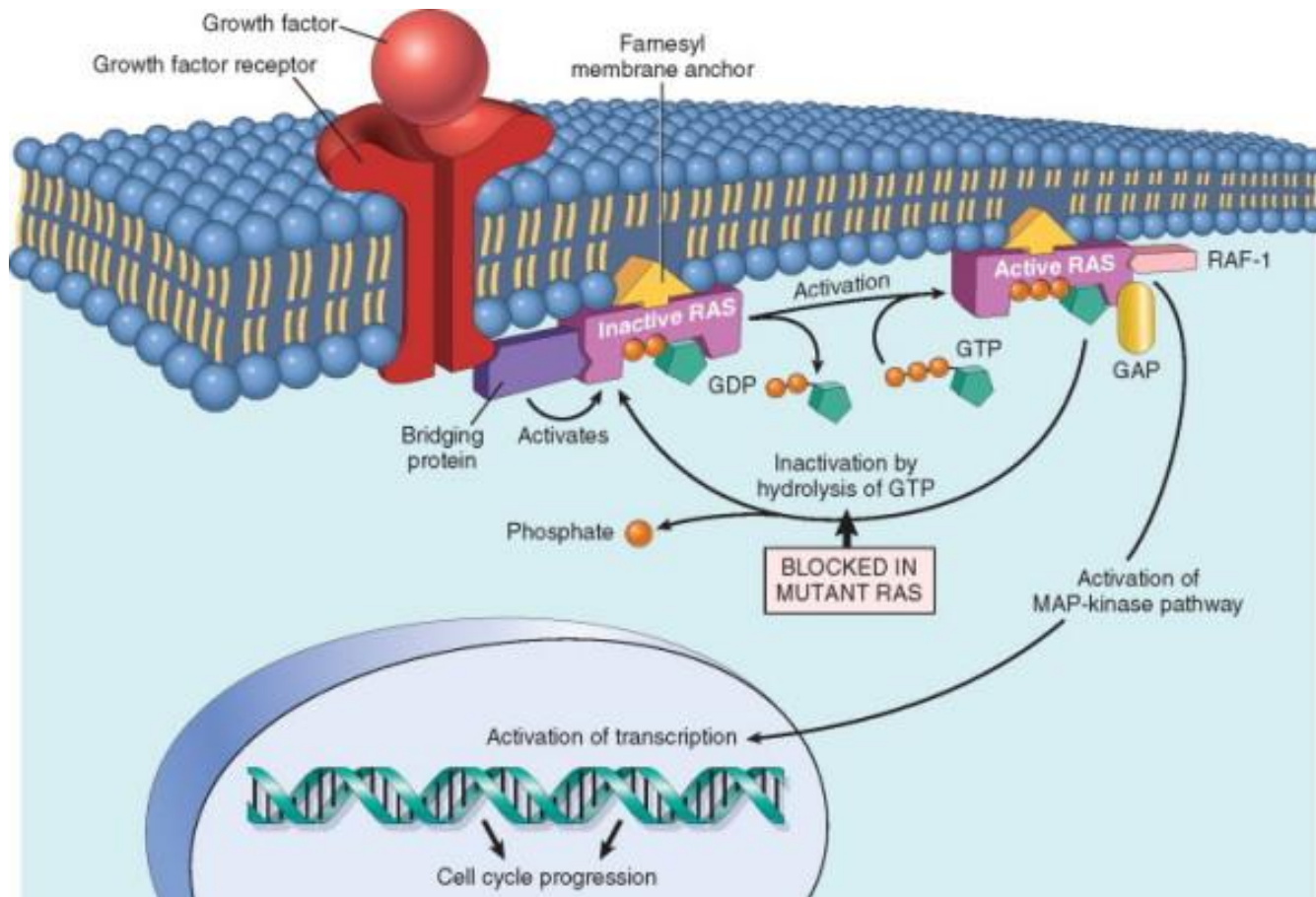
# Oncogenes



# Oncogenes

## 3 – Transdução de Sinais

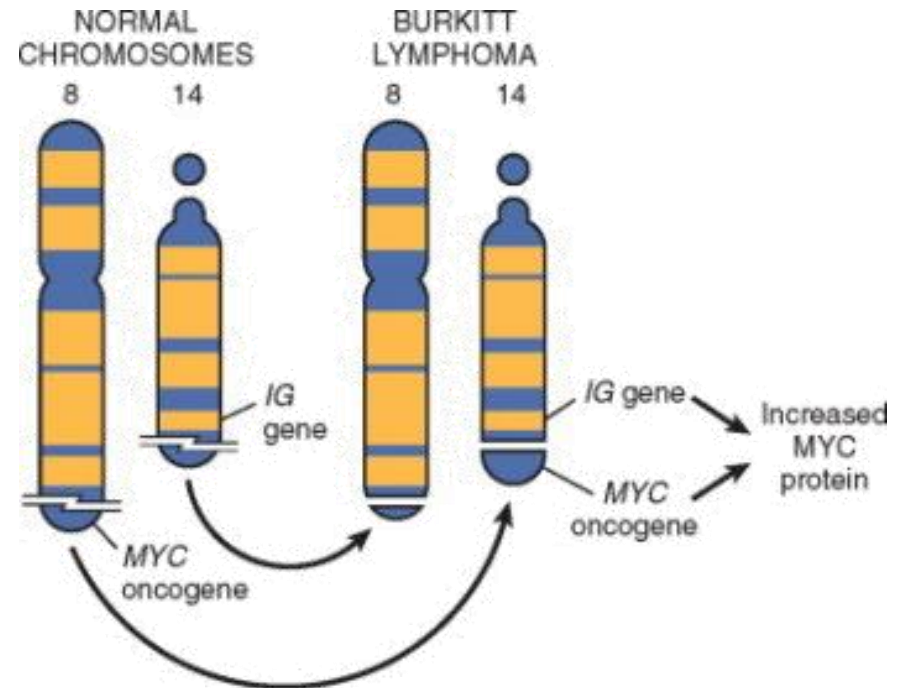
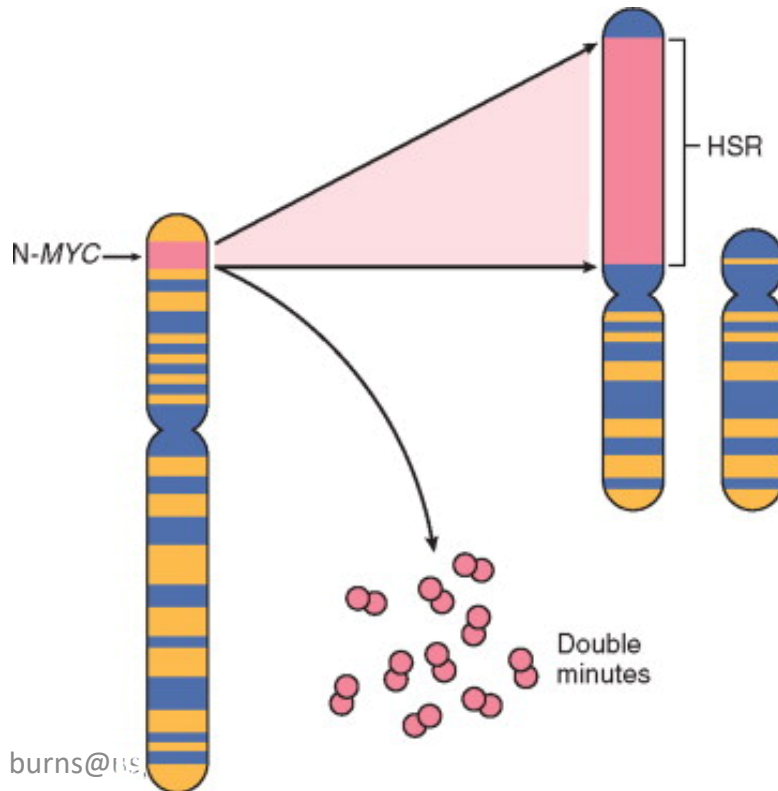
- Gene RAS – 15 a 20% das neoplasias



# Oncogenes

## 4 – Fatores de Transcrição

- Myc, Fos, Jun
- Ativação do ciclo celular
- Linfoma de Burkitt, Neuroblastoma



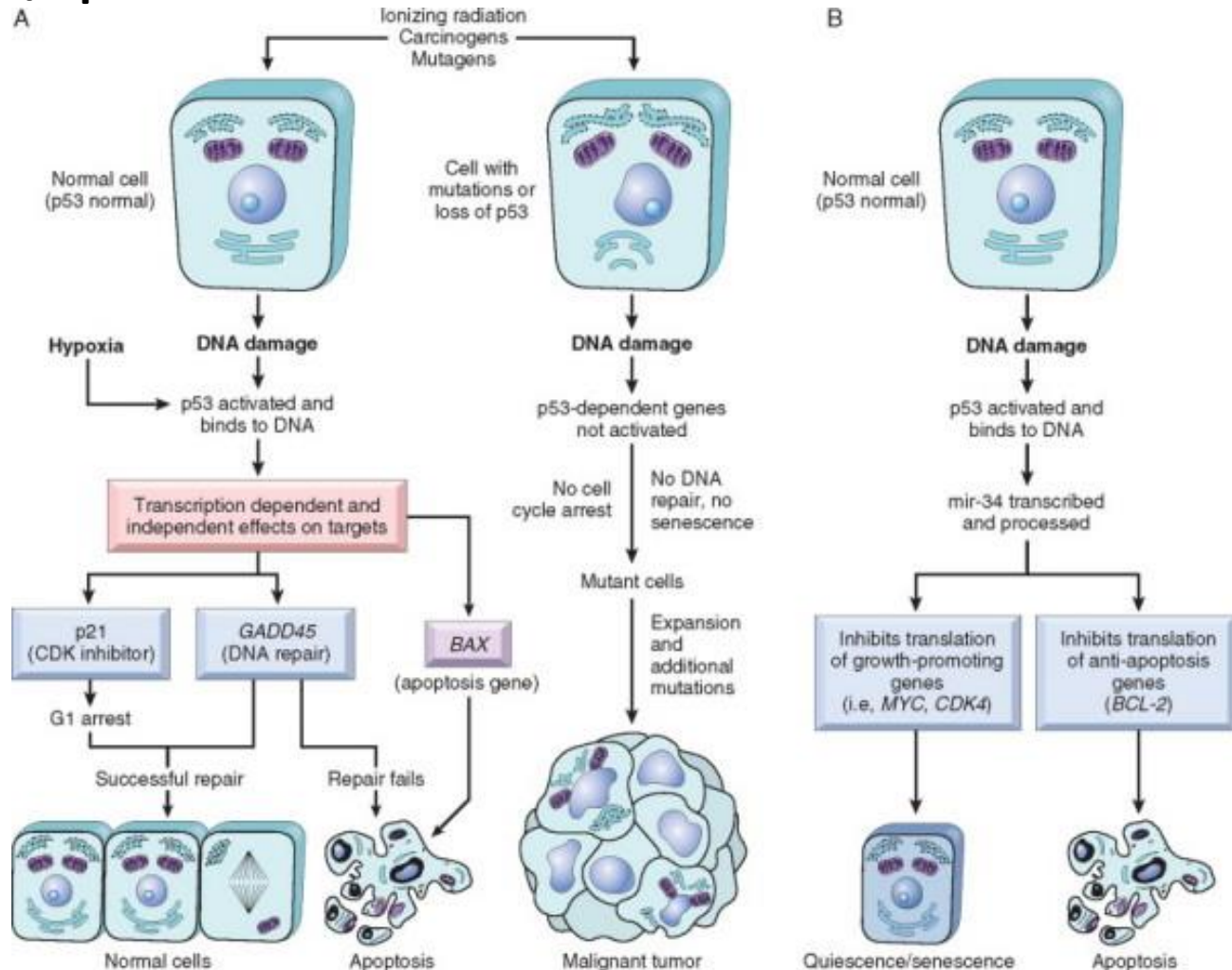
# Oncogenes

<b>Oncogene</b>	<b>Tumor</b>	<b>Mec ativação</b>	<b>Produto</b>
ERBB2	Carcinomas mamários, ovarianos, gástricos	Amplificação	Receptor superfície fator de crescimento
ERBB	Carcinoma mamário, glioblastoma	Amplificação	Receptor de fator de crescimento
RAF	Carcinoma gástrico	Rearranjo	Serina/treonina quinase
HARAS	Carcinoma bexiga	Mutação pontual	Proteína G
KIRAS	Carcinomas de pulmão e de cólon	Mutação pontual	Proteína G
NRAS	Leucemias	Mutação pontual	Proteína G
MYC	Linfomas, carcinomas	Amplificação, translocação cromossômica	Fator de transcrição
NMYC	Neuroblastoma	Amplificação	Fator de transcrição
LMYC	Carcinoma pulmão pequenas células	Amplificação	Fator de transcrição
RET	Carcinoma medular tireóide	Rearranjo	Tirosina quinase de receptor

# Genes Supressores de Tumor

- Papel do TP53 / p53

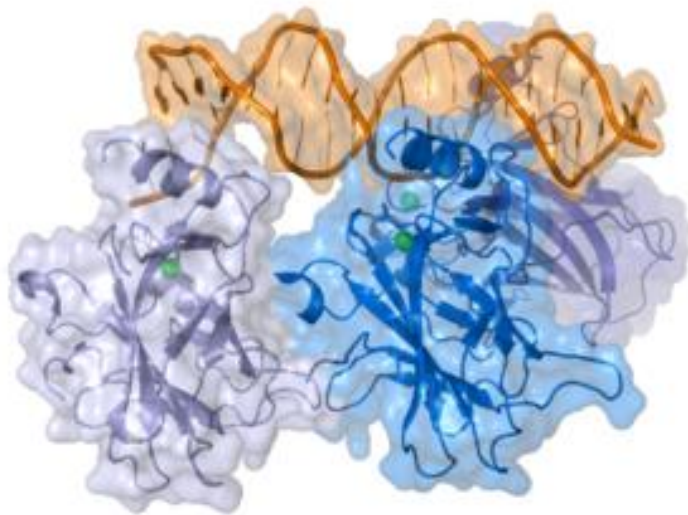
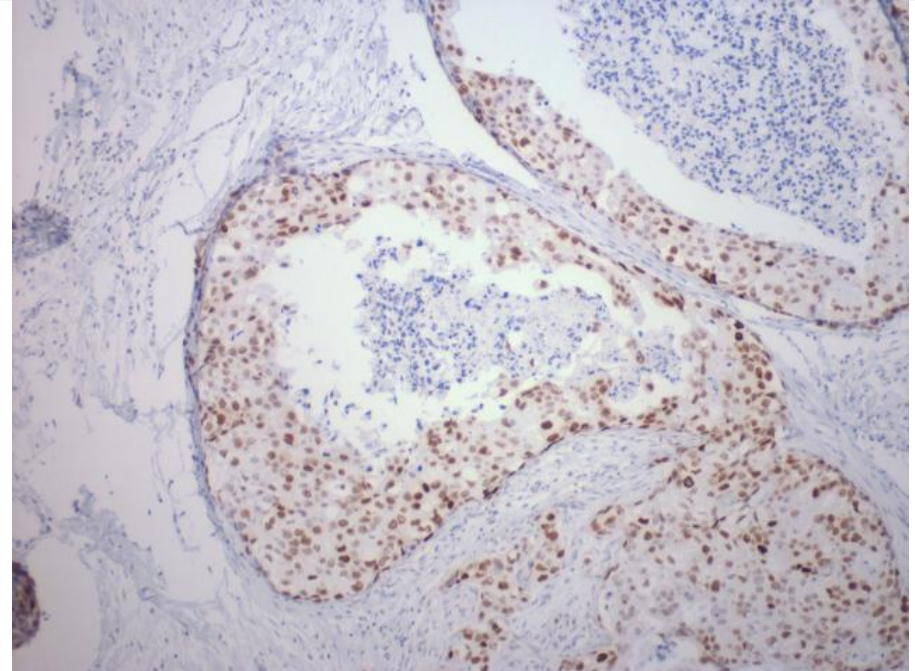
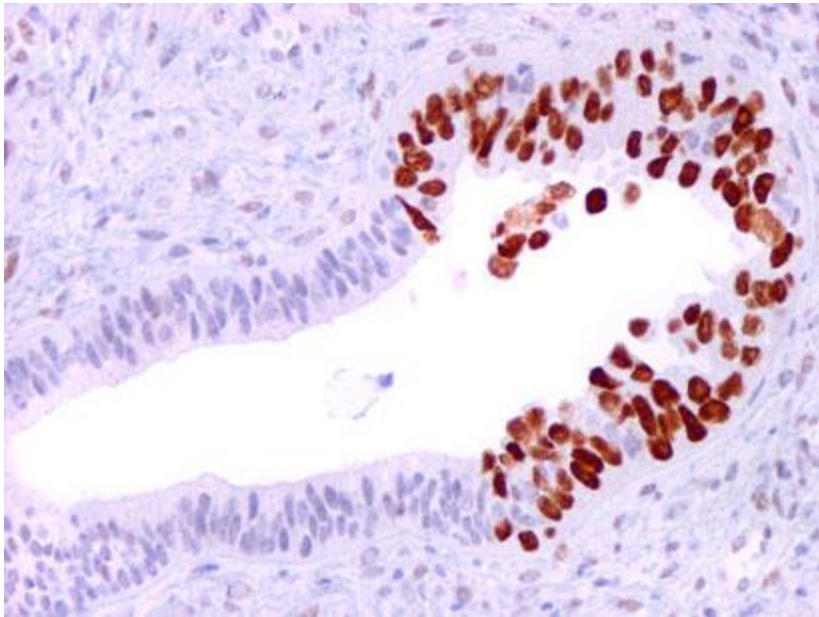
- Reparo
- Apoptose
- Quiescência
- Senescência



# Genes Supressores de Tumor

- Mutação do p53 ou genes desta via em > 70% cânceres humanos.
- Síndrome de Li-Fraumeni
  - Sarcomas de partes moles, osteossarcoma, câncer de mama, tumores do SNC, leucemia e carcinoma córtex adrenal
- Seqüestro e inativação do p53 por HPV, vírus hepatite B, EBV

# Genes Supresores de Tumor



# Caso Clínico

- R.M.C., 40 anos, casada
- QD: Sentiu “caroço” na mama esquerda há 1 mês.
- HMA: Notou nódulo na mama esquerda, liso, duro, indolor ( ± 2,0 cm). Nega fluxo papilar. Nega linfadenopatia axilar. Nunca fez mamografia.
- AP e AF: ndn.
- AO: IIG, IIP.



# Caso Clínico

- Qual das alternativas a seguir é um diagnóstico diferencial MENOS PROVÁVEL para a lesão em questão:
  - a) Mastite
  - b) Neoplasia Maligna de mama
  - c) Metástase de tumor para a mama
  - d) Neoplasia Benigna de mama

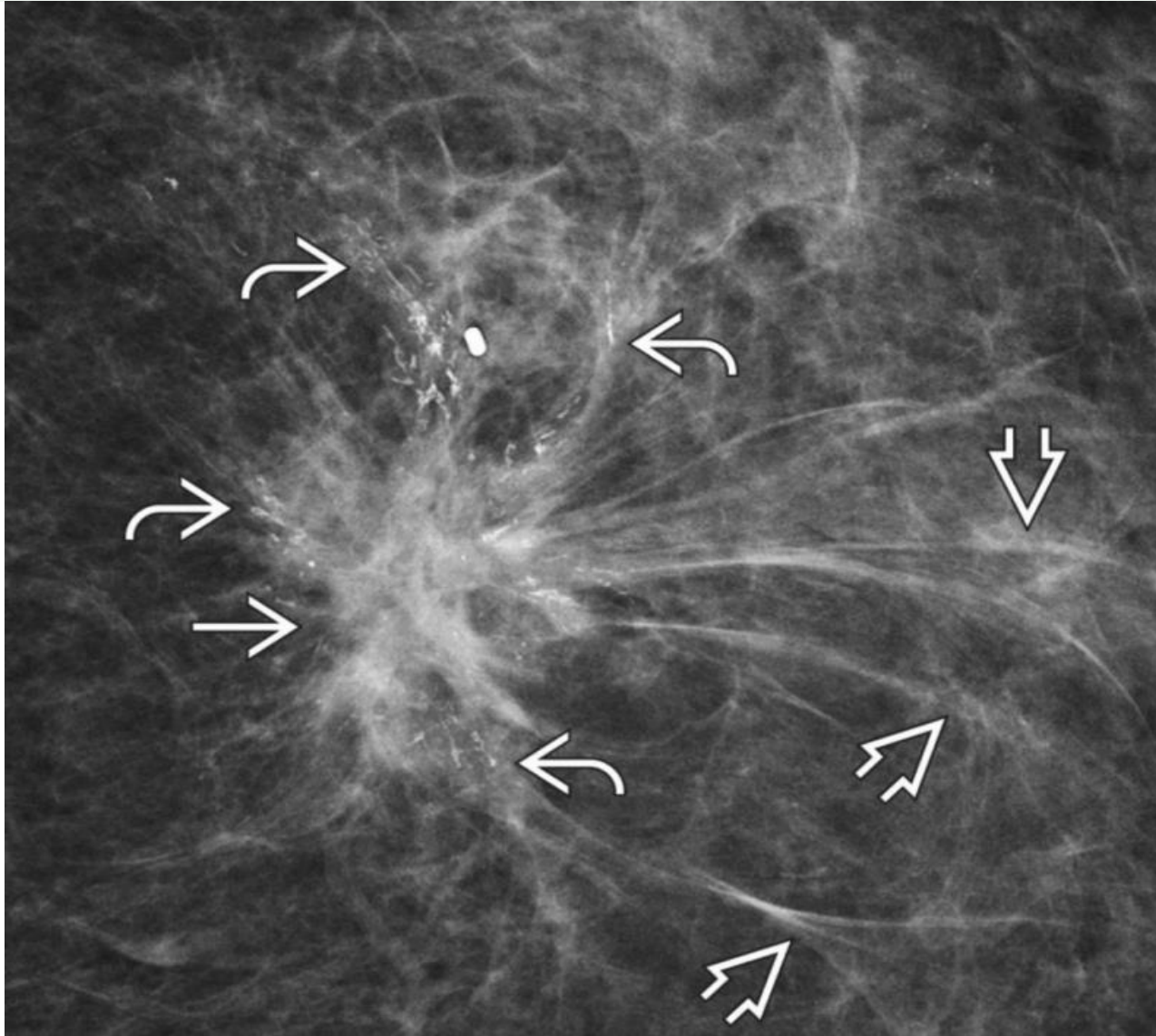
# Caso Clínico

- Pensando na sua principal hipótese diagnóstica, qual fator abaixo está menos associado a ela:
  - a) Idade / fase de vida
  - b) Predisposição genética / História familiar
  - c) Fatores hormonais
  - d) Alimentação

# Caso Clínico

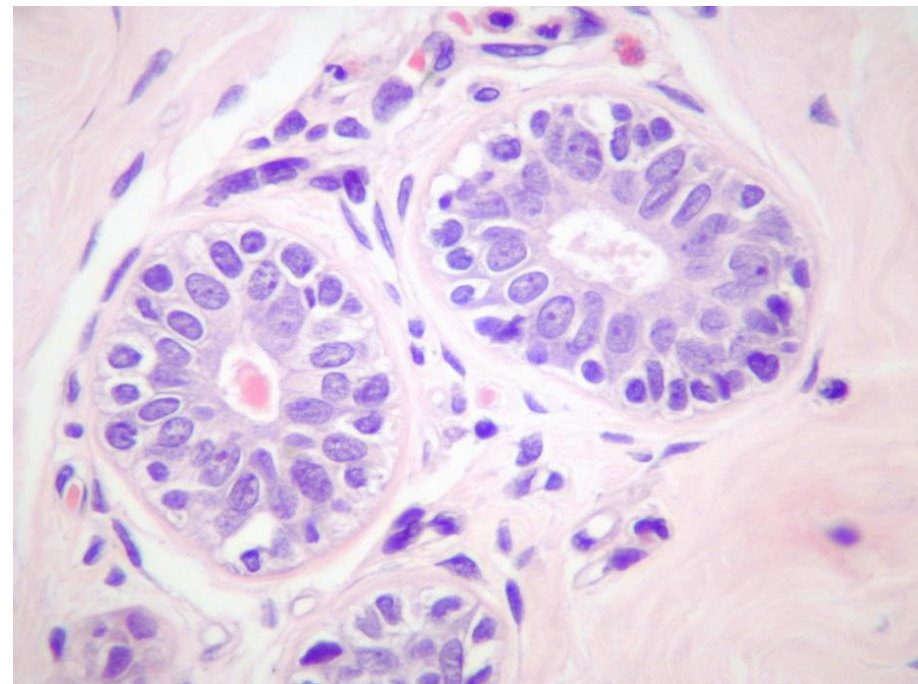
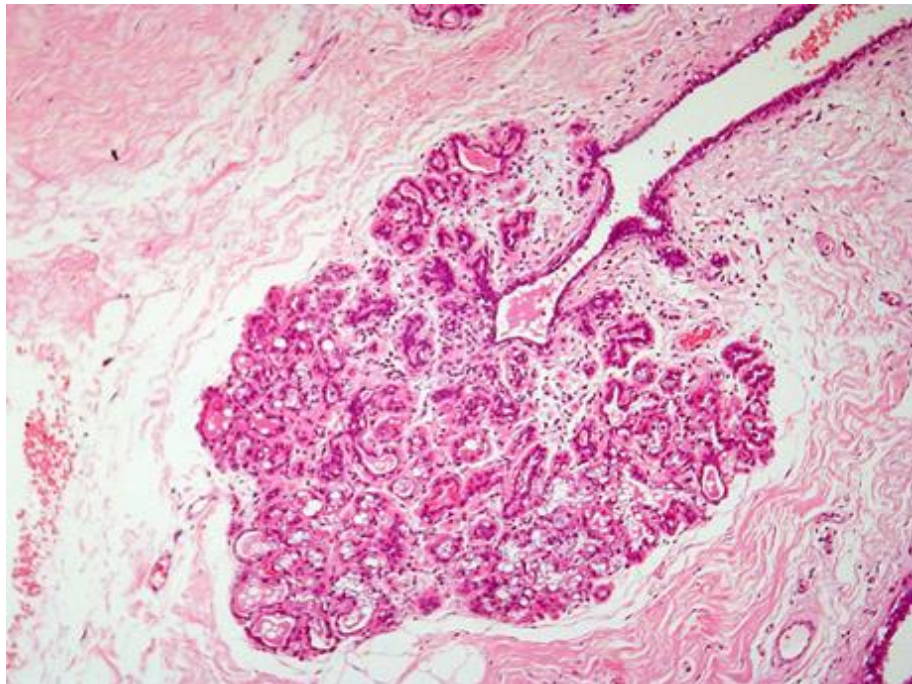
- Qual exame você solicitaria para investigação
  - a) Mamografia
  - b) Ultrassonografia de mama
  - c) Biópsia do nódulo mamário
  - d) Ressonância Magnética da Mama

# Caso Clínico



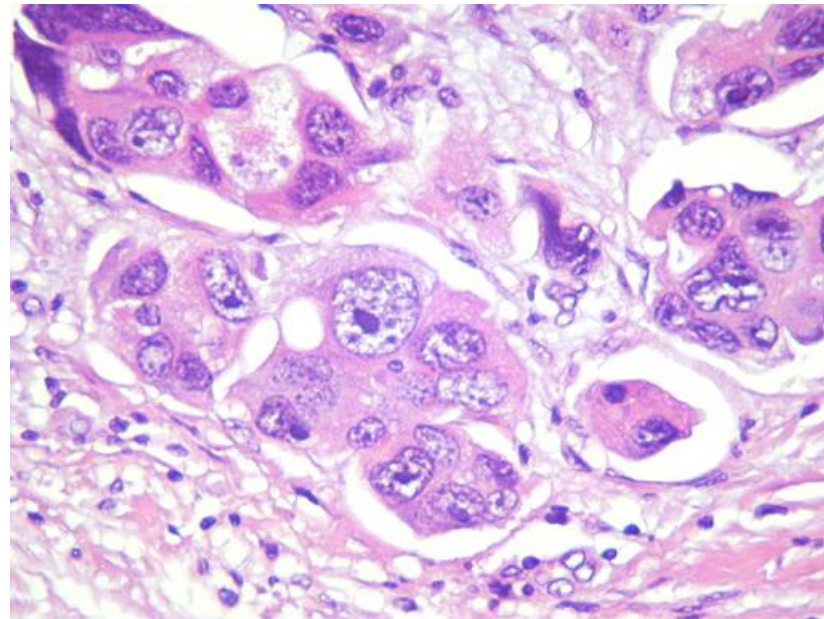
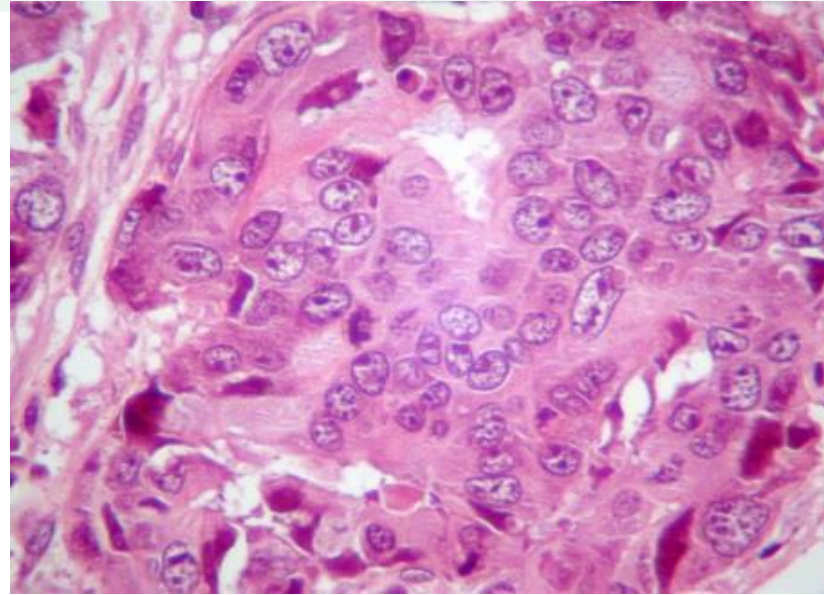
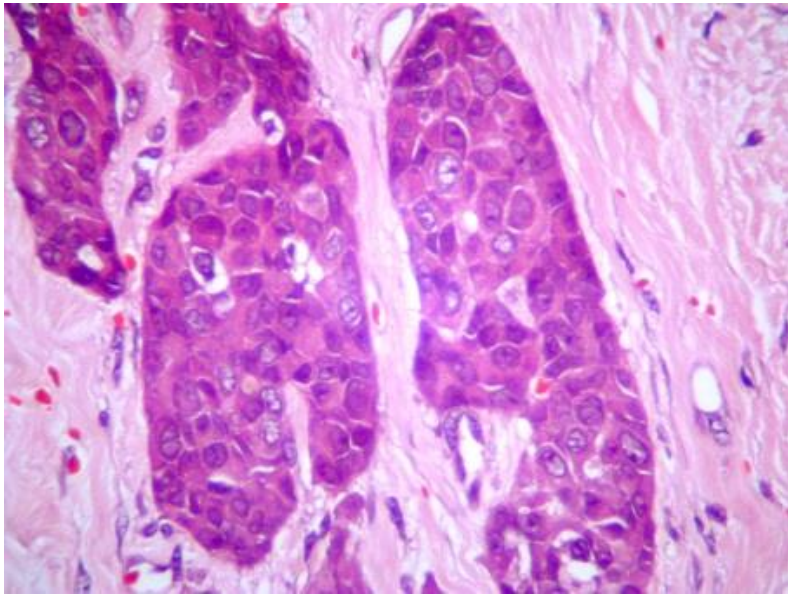
# Caso Clínico

- Você solicitou uma biópsia da lesão que mostrou os seguintes achados



# Caso Clínico

- Você solicitou uma biópsia da lesão que mostrou os seguintes achados



# Caso Clínico

- Qual o nome que você daria a esta lesão?
  - a) Adenoma
  - b) Adenocarcinoma
  - c) Adenossarcoma
  - d) Leiomiossarcoma

# Caso Clínico

- Qual característica a seguir NÃO fala, por si só, a favor do diagnóstico de neoplasia?
  - a) Pleomorfismo celular e nuclear
  - b) Invasão tecidual
  - c) Anaplasia
  - d) Células inflamatórias

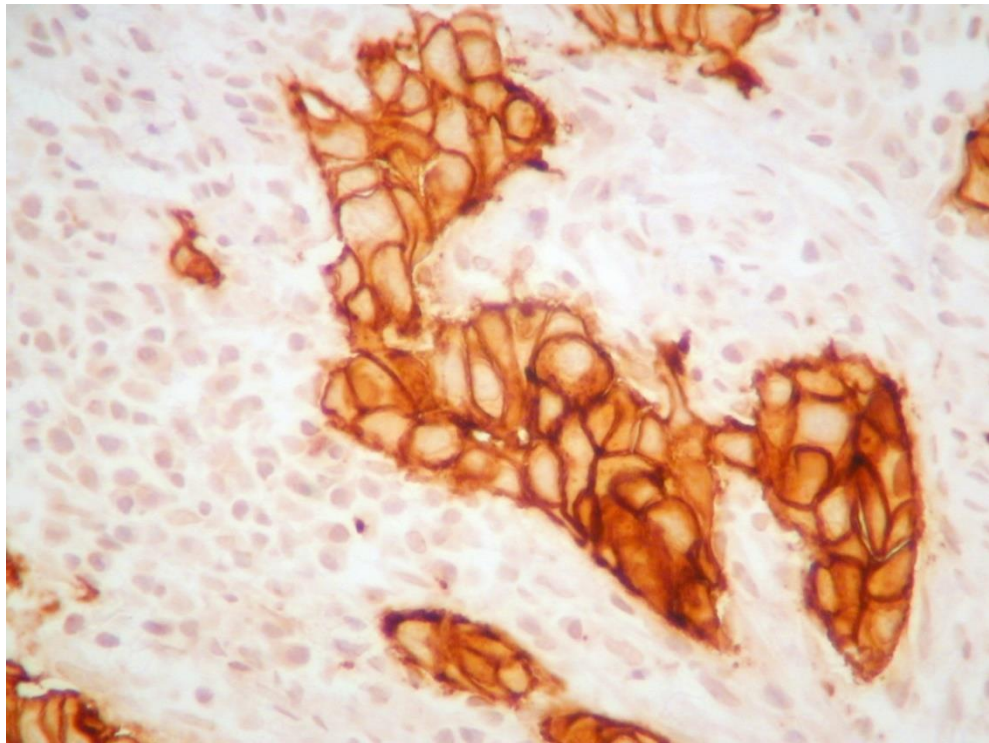


# Caso Clínico

- Qual característica a seguir seria DEFINIDORA para o diagnóstico de adenocarcinoma?
  - a) Pleomorfismo celular e nuclear
  - b) Invasão tecidual
  - c) Anaplasia
  - d) Presença de nucléolo evidente

# Caso Clínico

- Foi solicitada adicionalmente a imunohistoquímica para o receptor de fator de crescimento HER2 com o seguinte resultado:

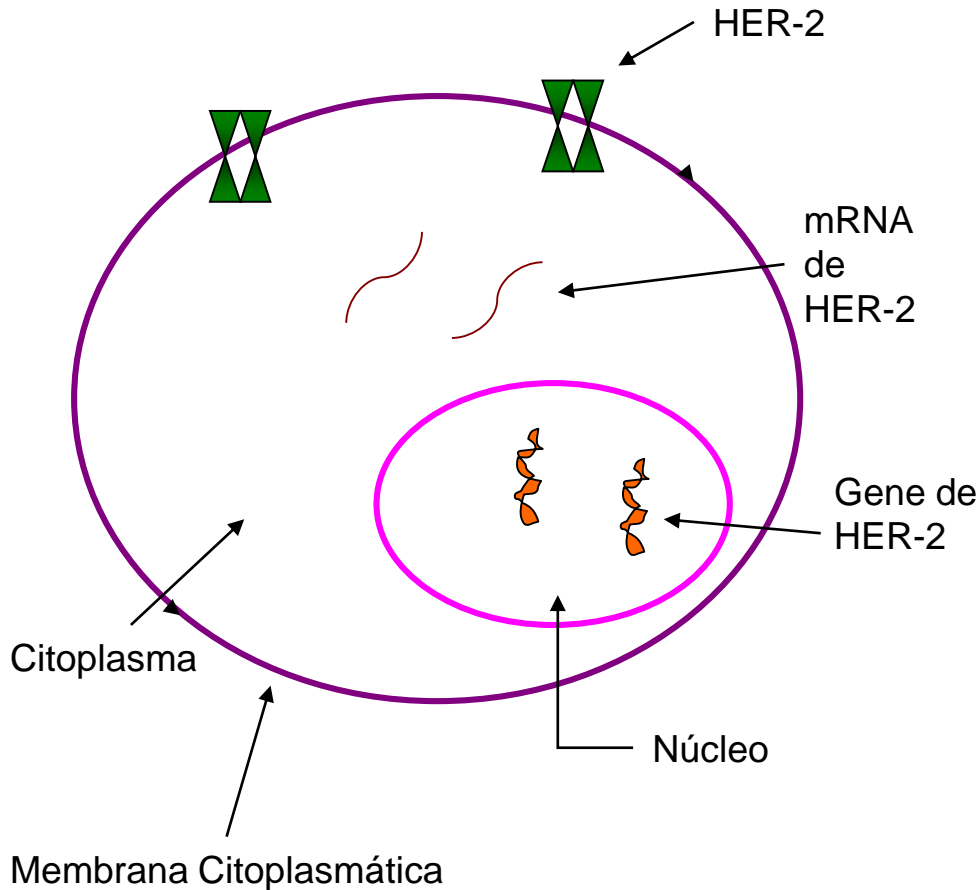


# Caso Clínico

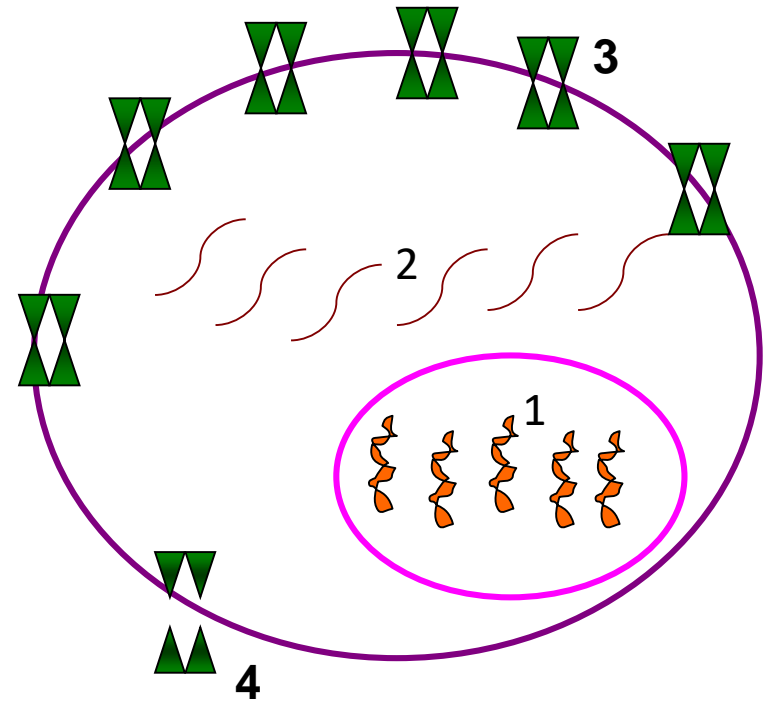
- Considerando que o gene do HER-2 está envolvido na carcinogênese, qual seu papel mais provável?
  - a) Inibição da apoptose
  - b) Oncogene
  - c) Gene supressor de tumor
  - d) Gene de reparo do DNA

# Caso Clínico

## Normal



## Amplificação/Supereexpressão



1: Aumento do número de cópias do gene

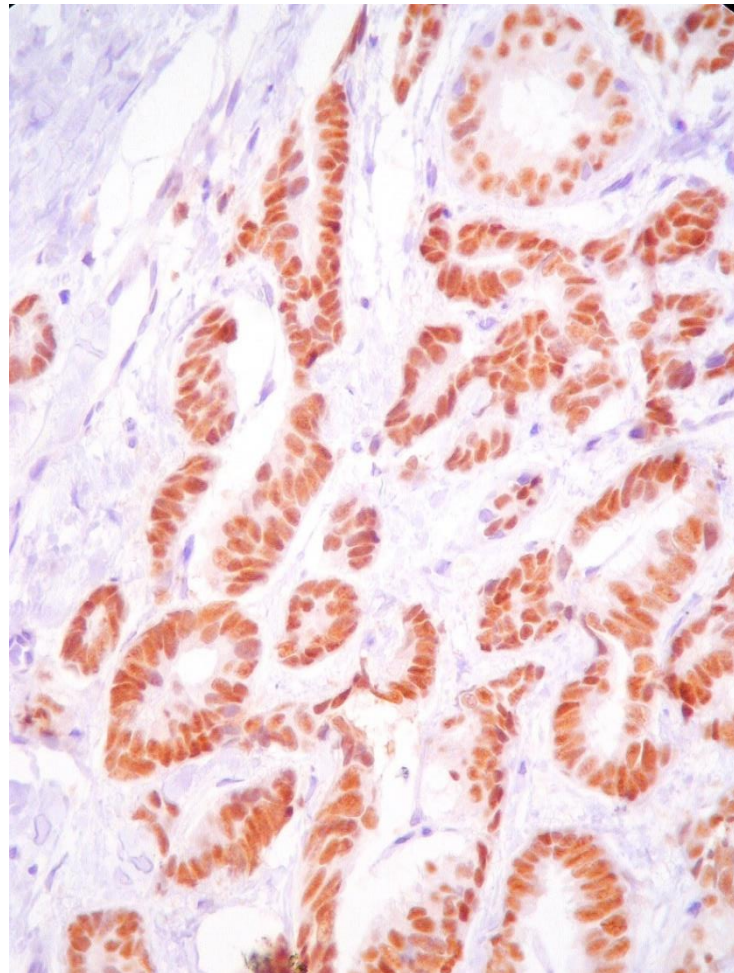
2: Aumento da transcrição do mRNA

3: Aumento da expressão do receptor de proteína na superfície celular

4: Liberação de resíduos do domínio extracelular do receptor

# Caso Clínico

- Foi solicitada adicionalmente a imunohistoquímica para o receptor de estrogênio:

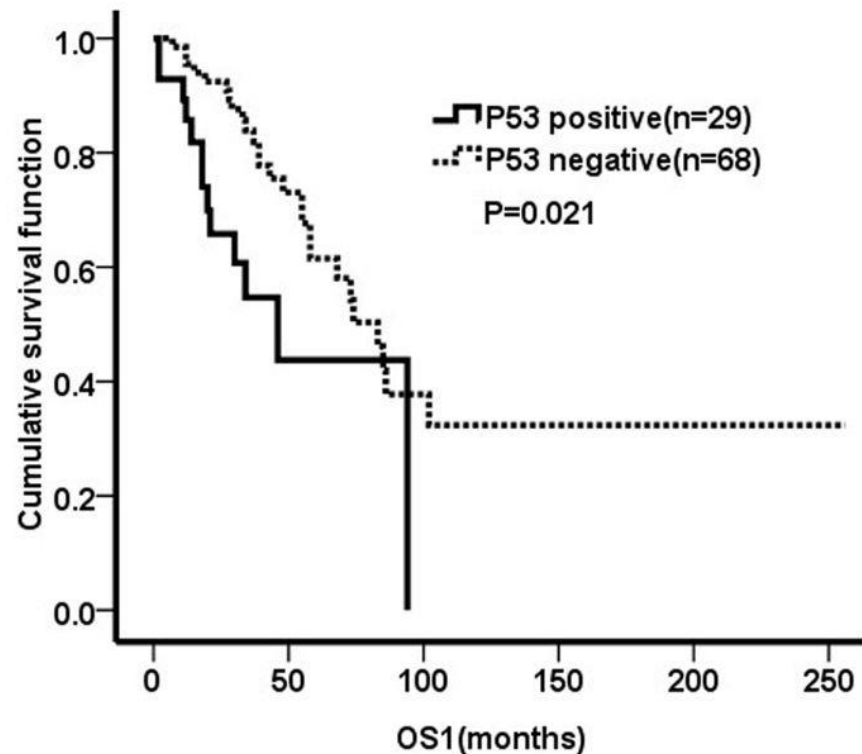


# Caso Clínico

- Sobre o RE nesse caso, pode-se inferir que:
  - a) É possivelmente um oncogene
  - b) É possivelmente alvo terapêutico
  - c) É possivelmente indutor de apoptose
  - d) É possivelmente envolvido na carcinogênese

# Caso Clínico

- Um teste molecular mostrou positividade para mutação na proteína p53 desta paciente. Considere também a curva de sobrevida para diferentes expressões do p53 abaixo



# Caso Clínico

- Qual das características abaixo NÃO se aplica à característica do p53
  - a) Gene supressor de tumor
  - b) Indutor de apoptose
  - c) Indução de senescência celular
  - d) Ativação de ciclinas



