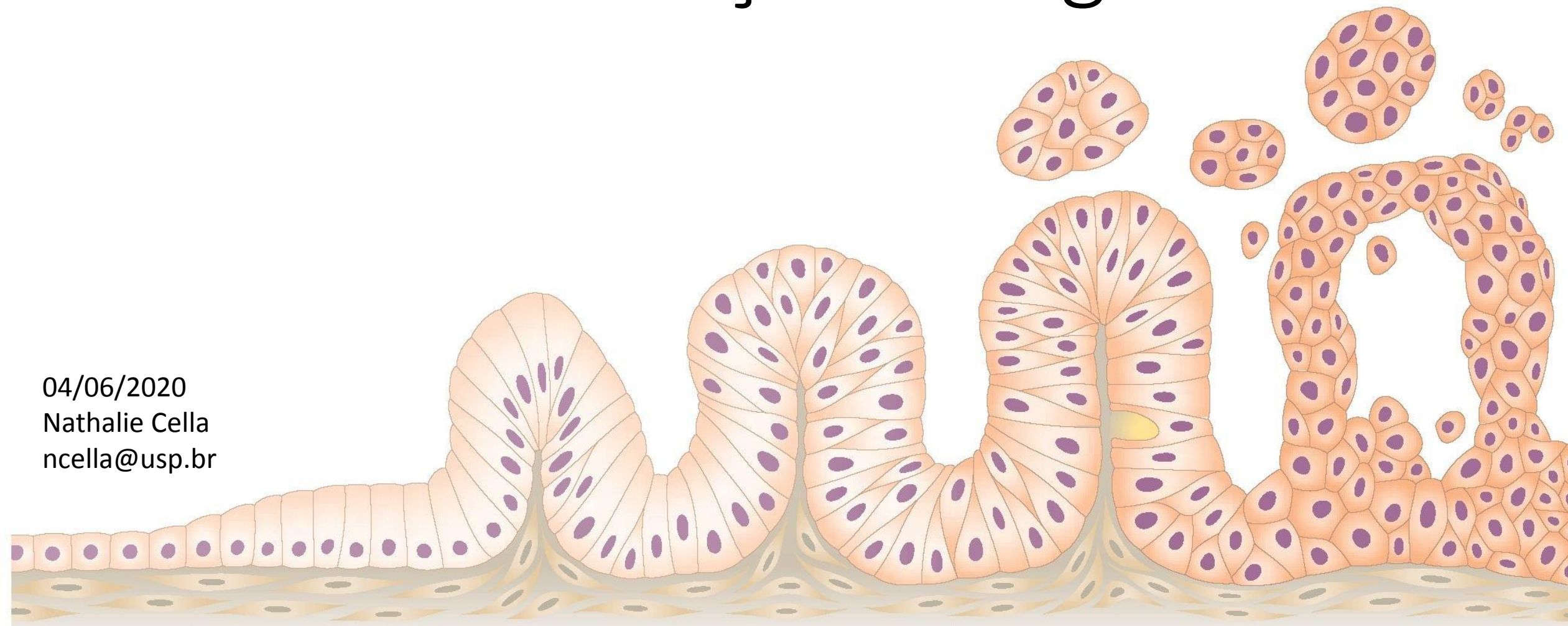


Transformação Maligna

04/06/2020
Nathalie Cella
ncella@usp.br



Câncer – definição

- 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 primeiro que surge
- Metastático: tumor derivado do tumor primário encontrado em outro local do organismo
- 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)

Tumores têm origem monoclonal

(isto é, têm origem em uma única célula)

Como sabemos disso?

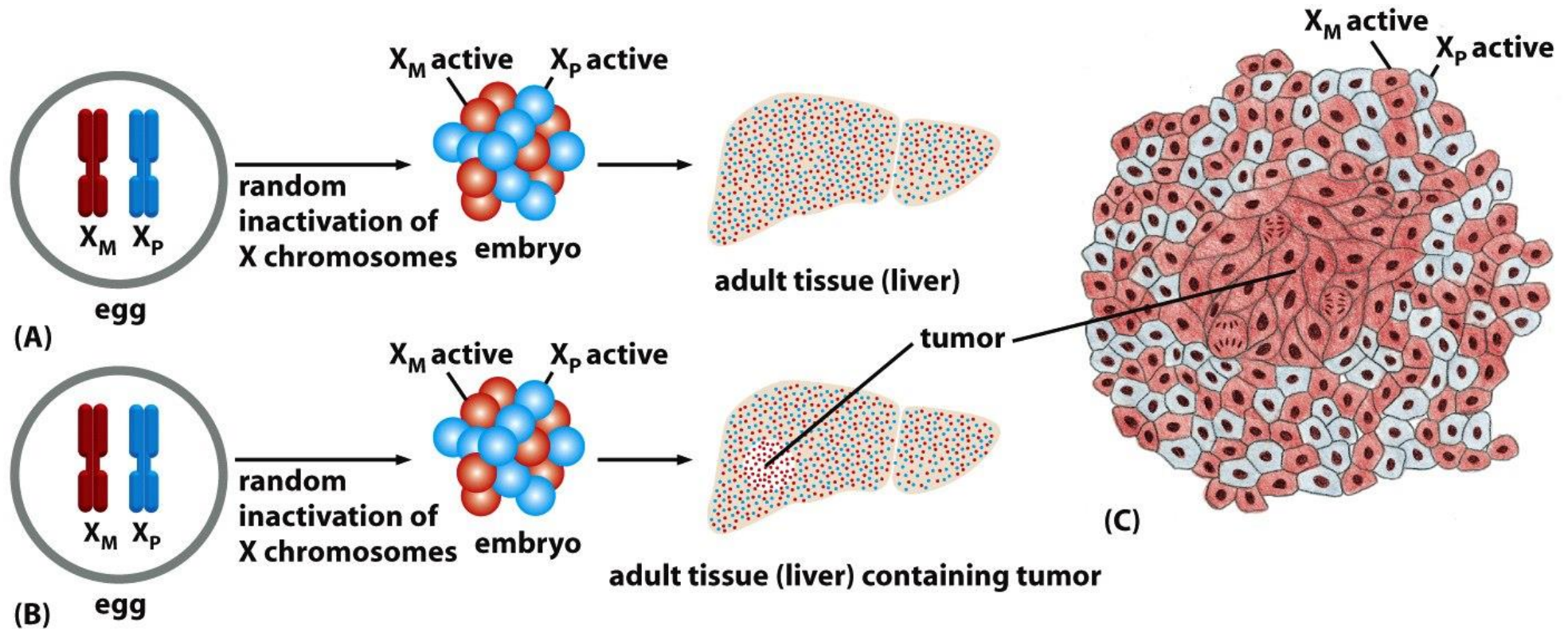


Figure 20-6 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Tumor benigno e maligno

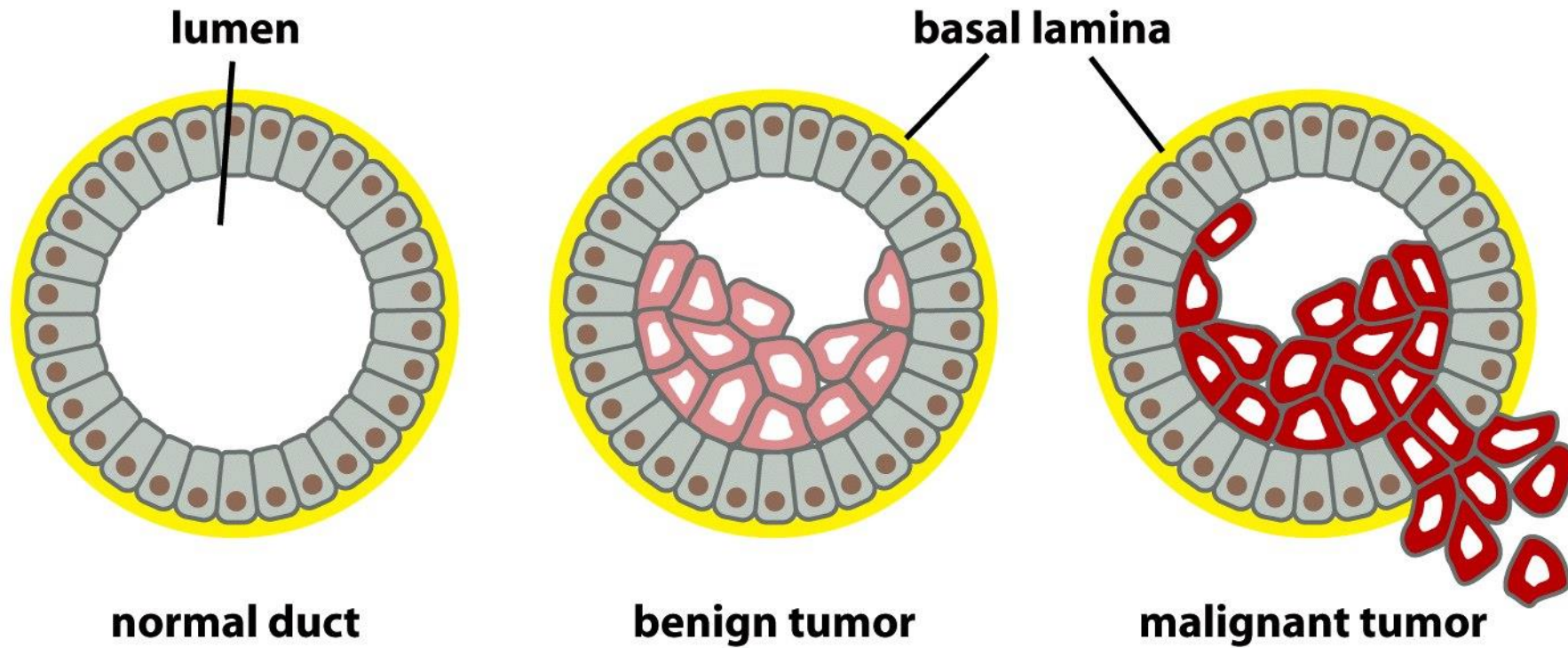


Figure 20-3 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

O início

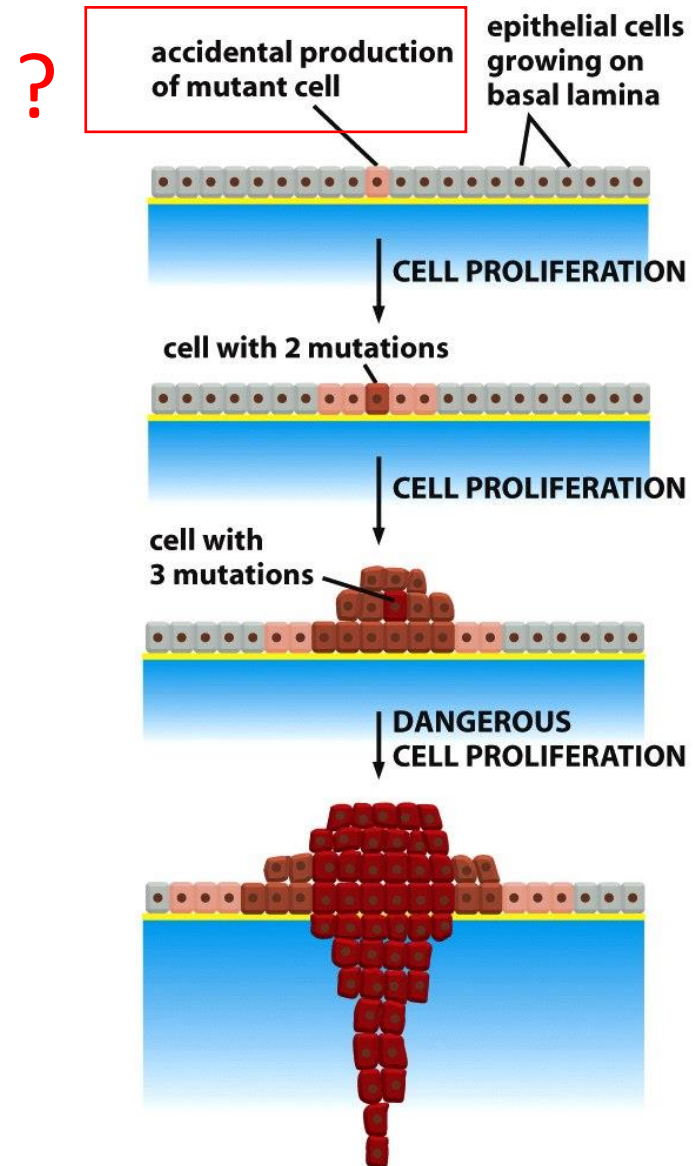


Figure 20-11 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

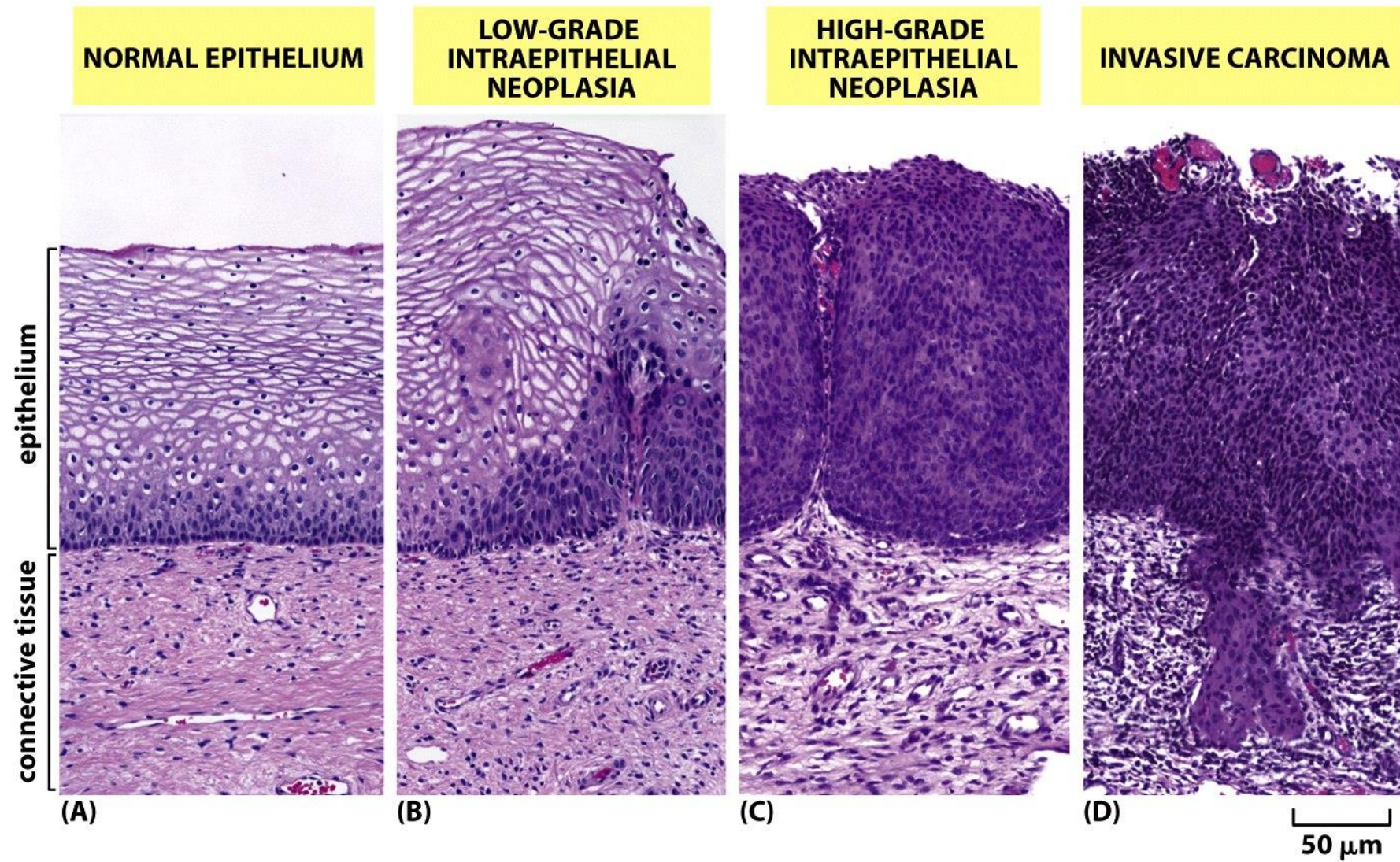


Figure 20-9 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

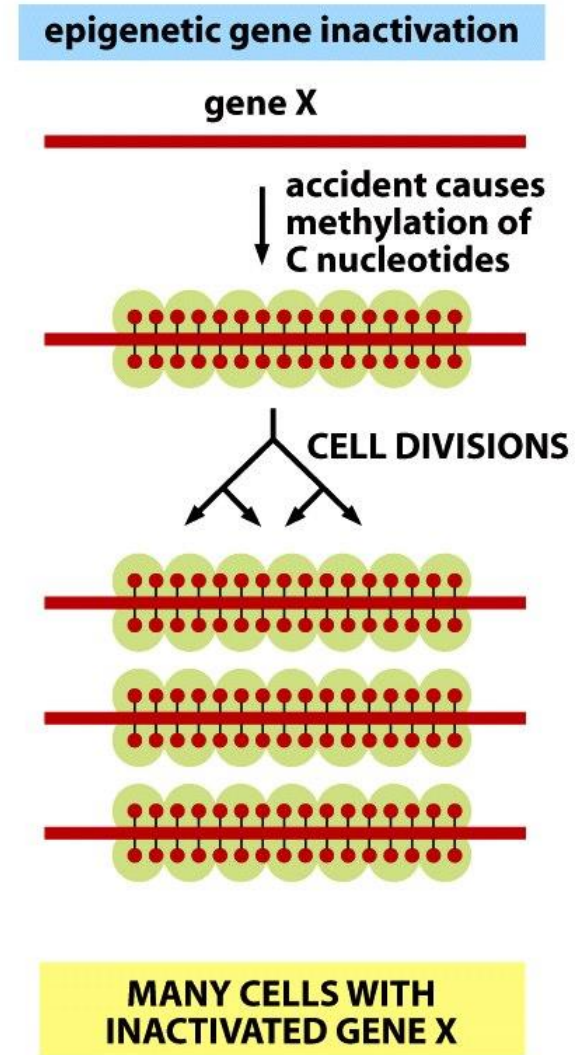
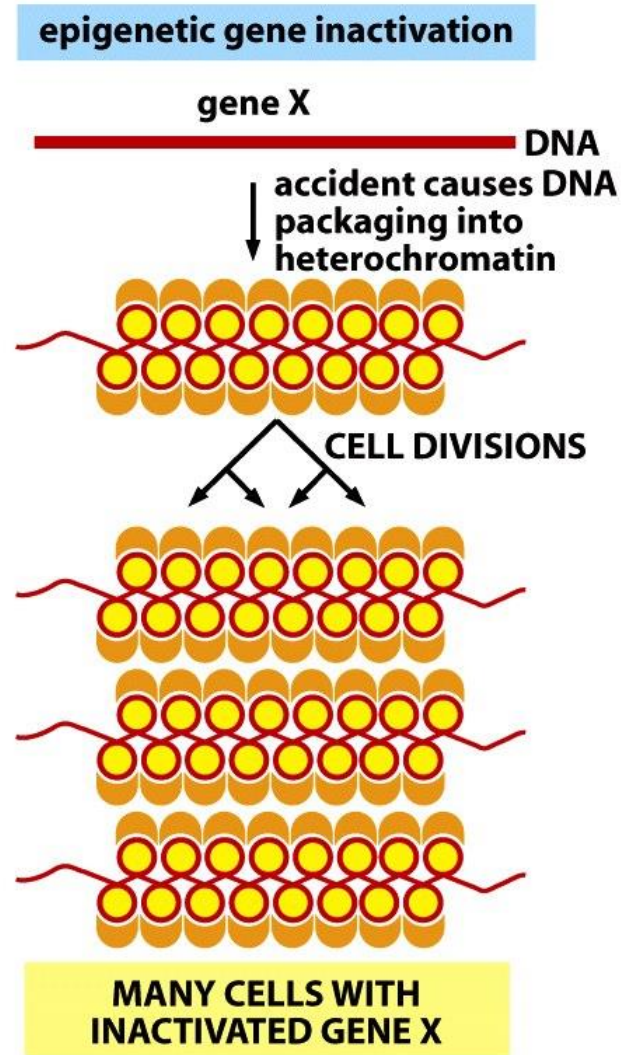
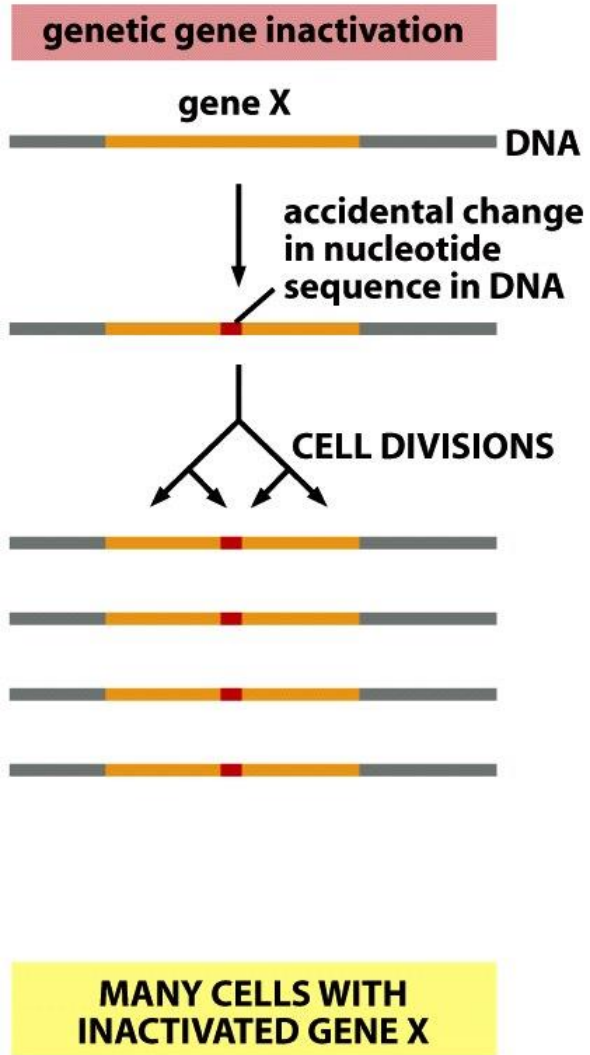
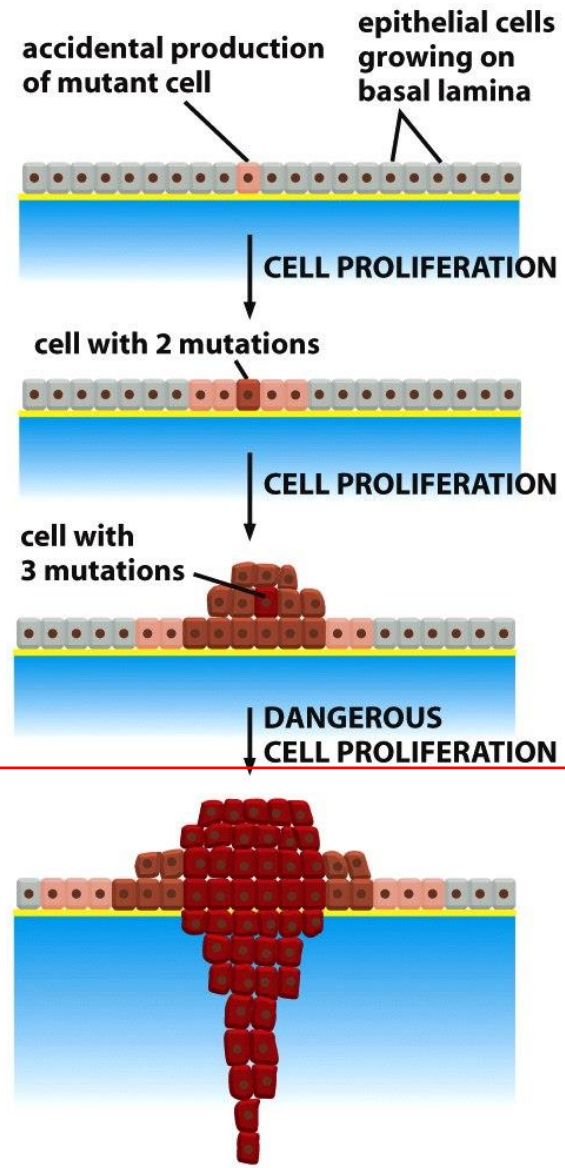


Figure 20-12 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

O início



metástase

Metástase

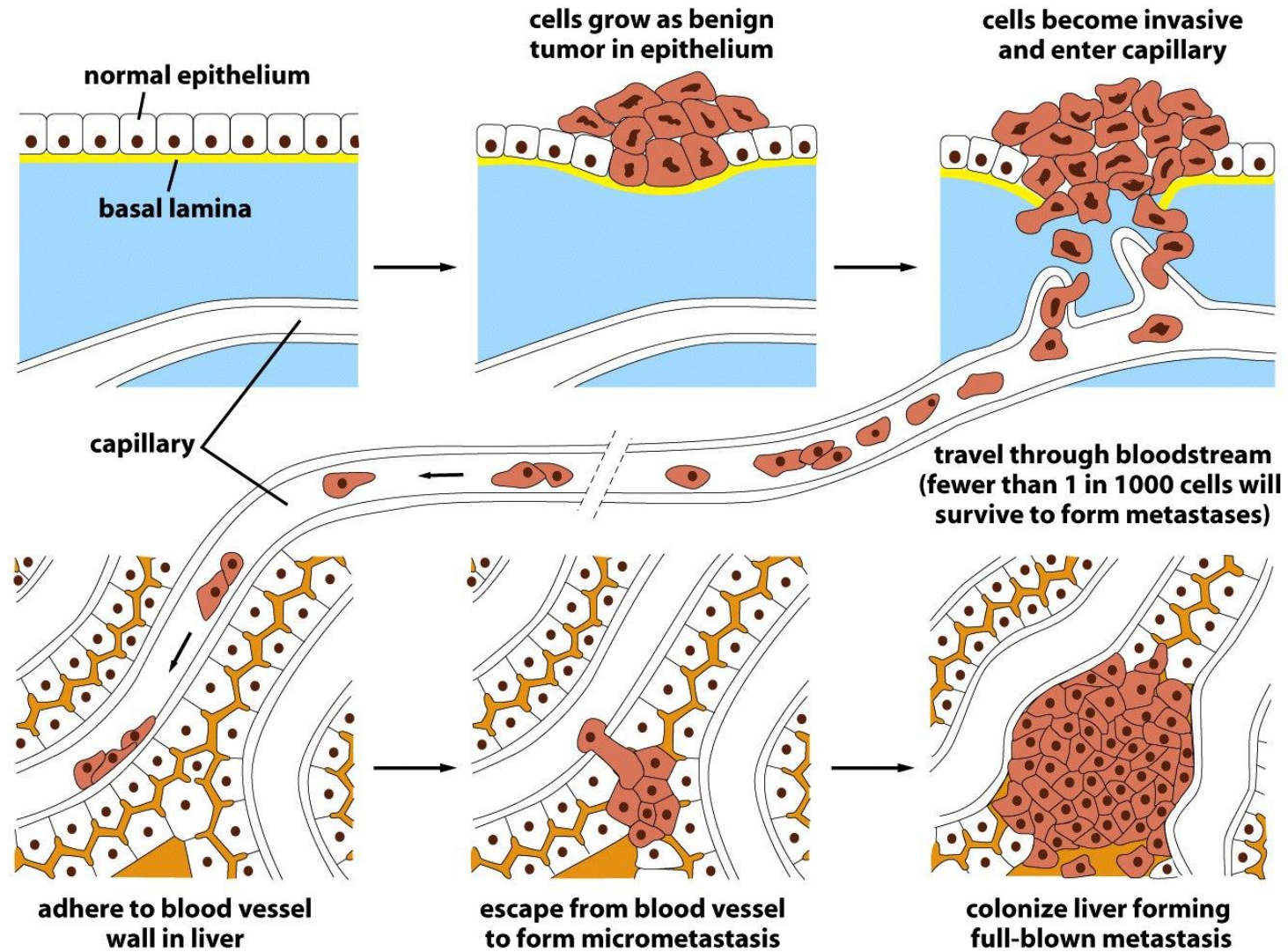


Figure 20-17 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

O quê causa câncer?

Câncer é uma questão de tempo

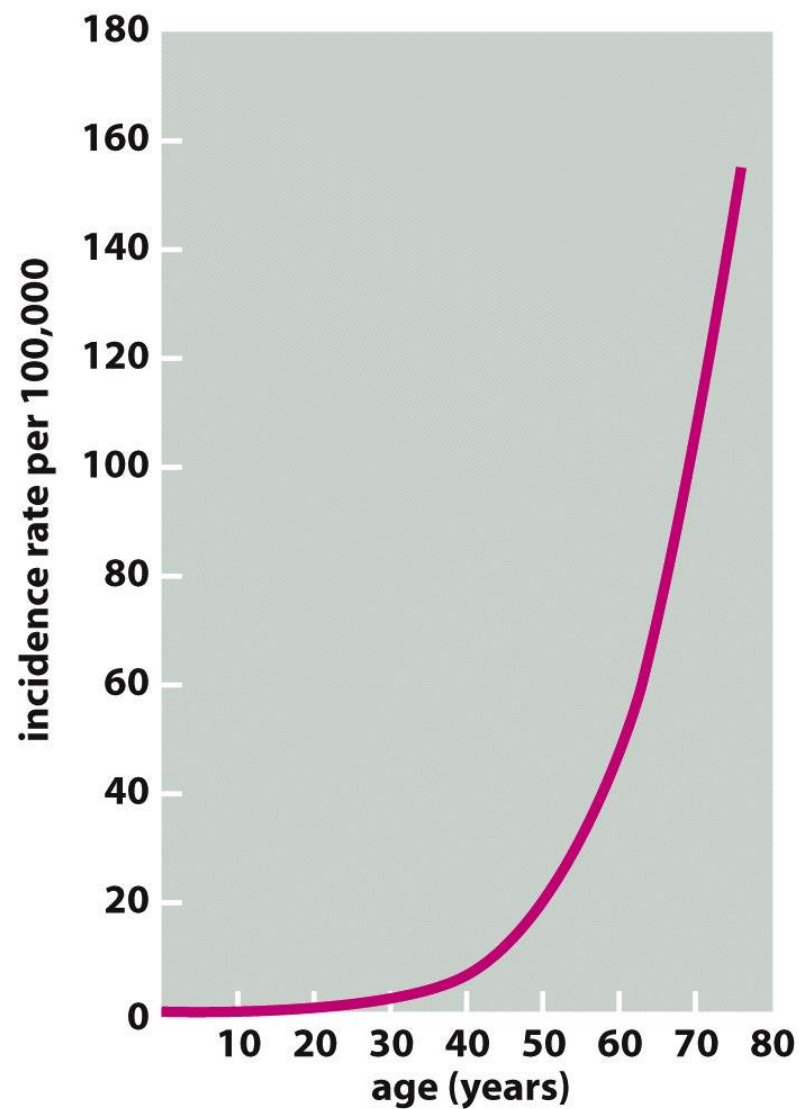
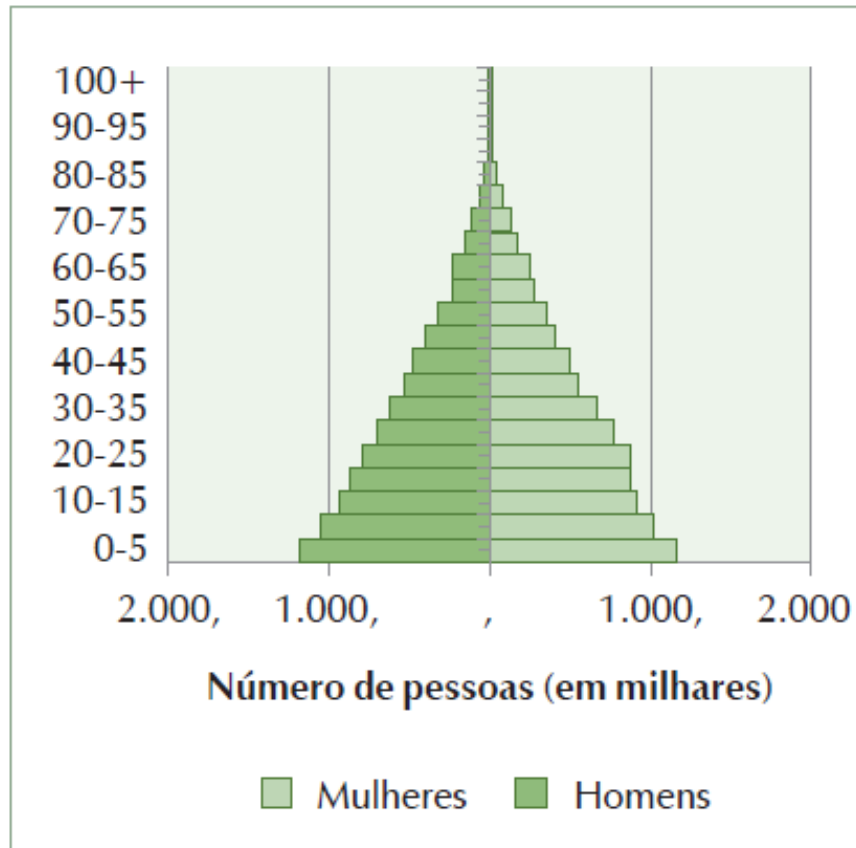


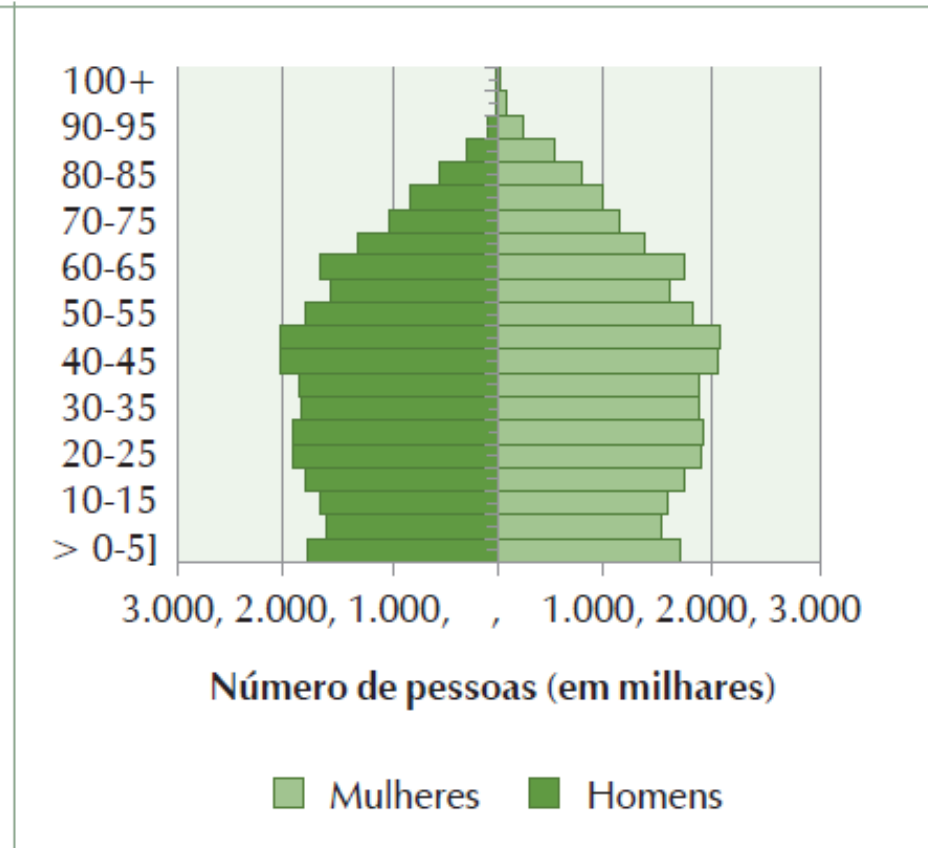
Figure 20-7 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Mudanças na distribuição populacional

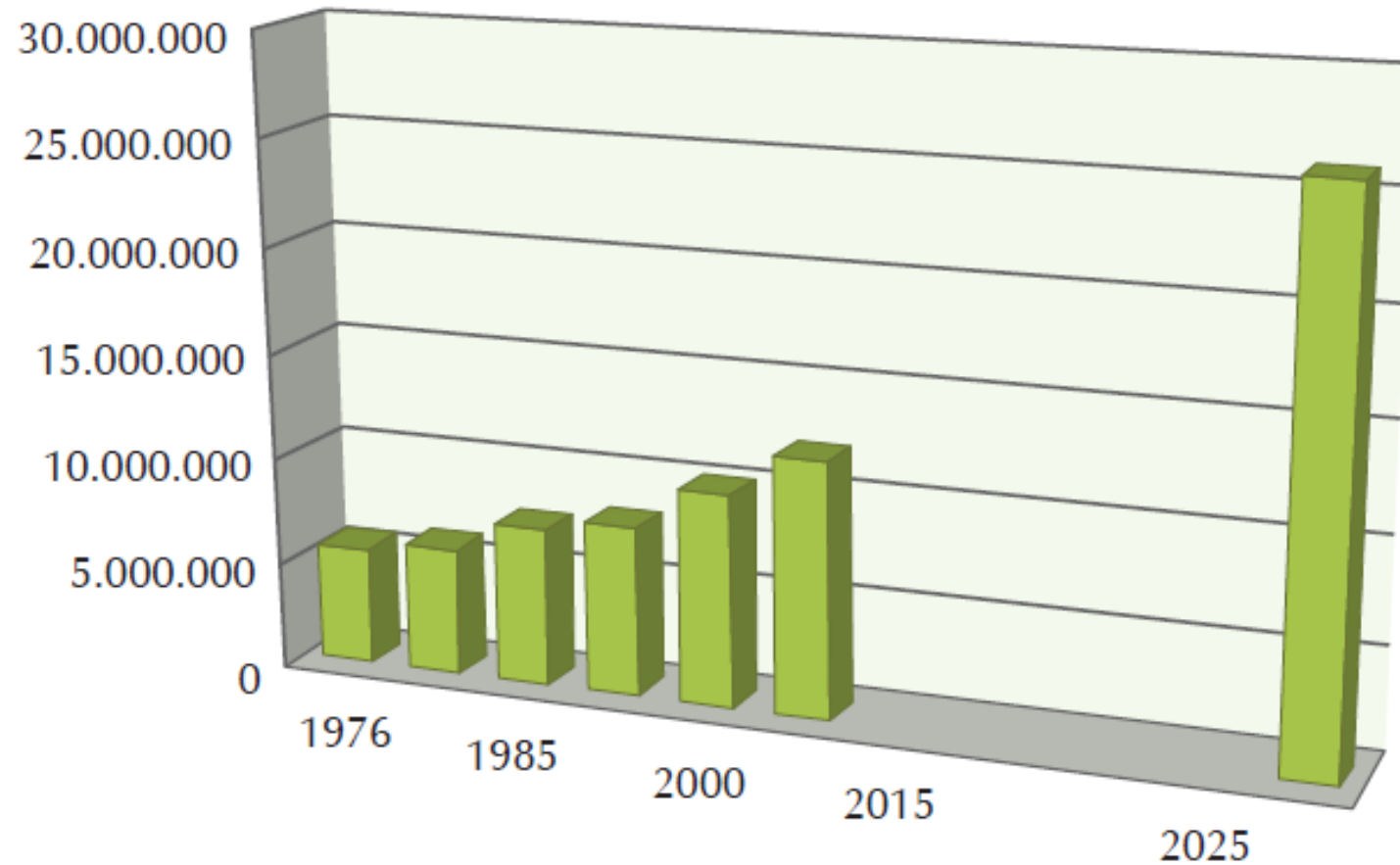
1851



2012



Incidência de câncer continua crescendo



Estimativa global de prevalência de câncer

Causas “evitáveis” de câncer

environmental and lifestyle factors	cancer	% total cases
• occupational exposure	various types	1–2
• tobacco related	lung, kidney, bladder	24
• diet: low in vegetables, high salt, high nitrate	stomach, esophagus	5
• diet: high fat, low fiber, fried and broiled foods	bowel, pancreas, prostate, breast	37
• tobacco and alcohol	mouth, throat	2

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

80-90% das neoplasias são ‘evitáveis’ ou pelo menos adiáveis

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 ionizante. Levam à mutações direta ou indiretamente, através da geração de radicais livre

Carcinogênese biológica: 20% das causas de câncer mundialmente

Agentes carcinogênicos – grupo 1	Cânceres no qual há evidências suficientes da associação	Outros sítios em que a evidência é limitada	Evidência de mecanismos de estabilidade
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.

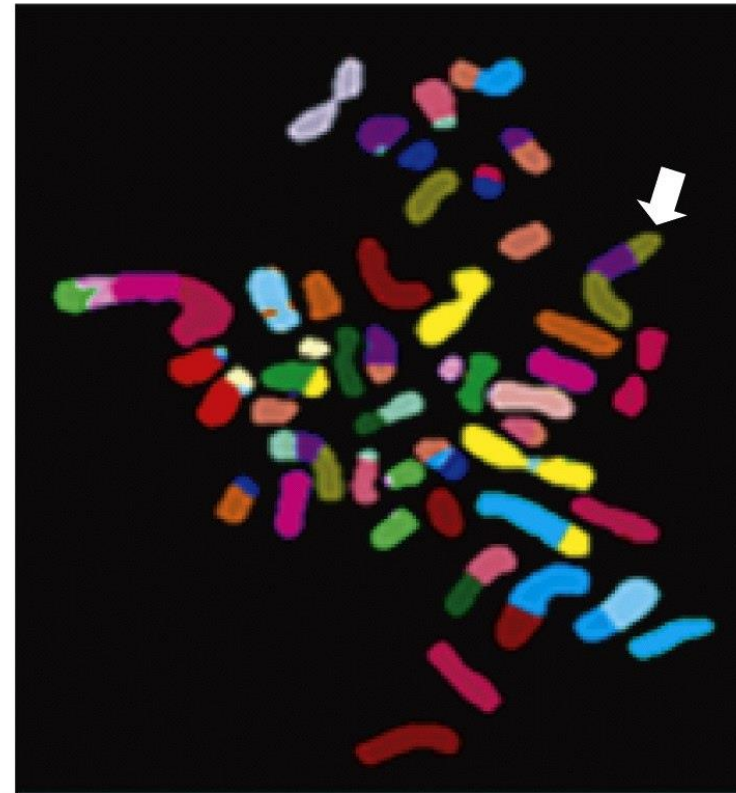
Iniciadores e promotores tumorais

Muitas alterações se acumulam durante a progressão tumoral



(A)

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



(B)

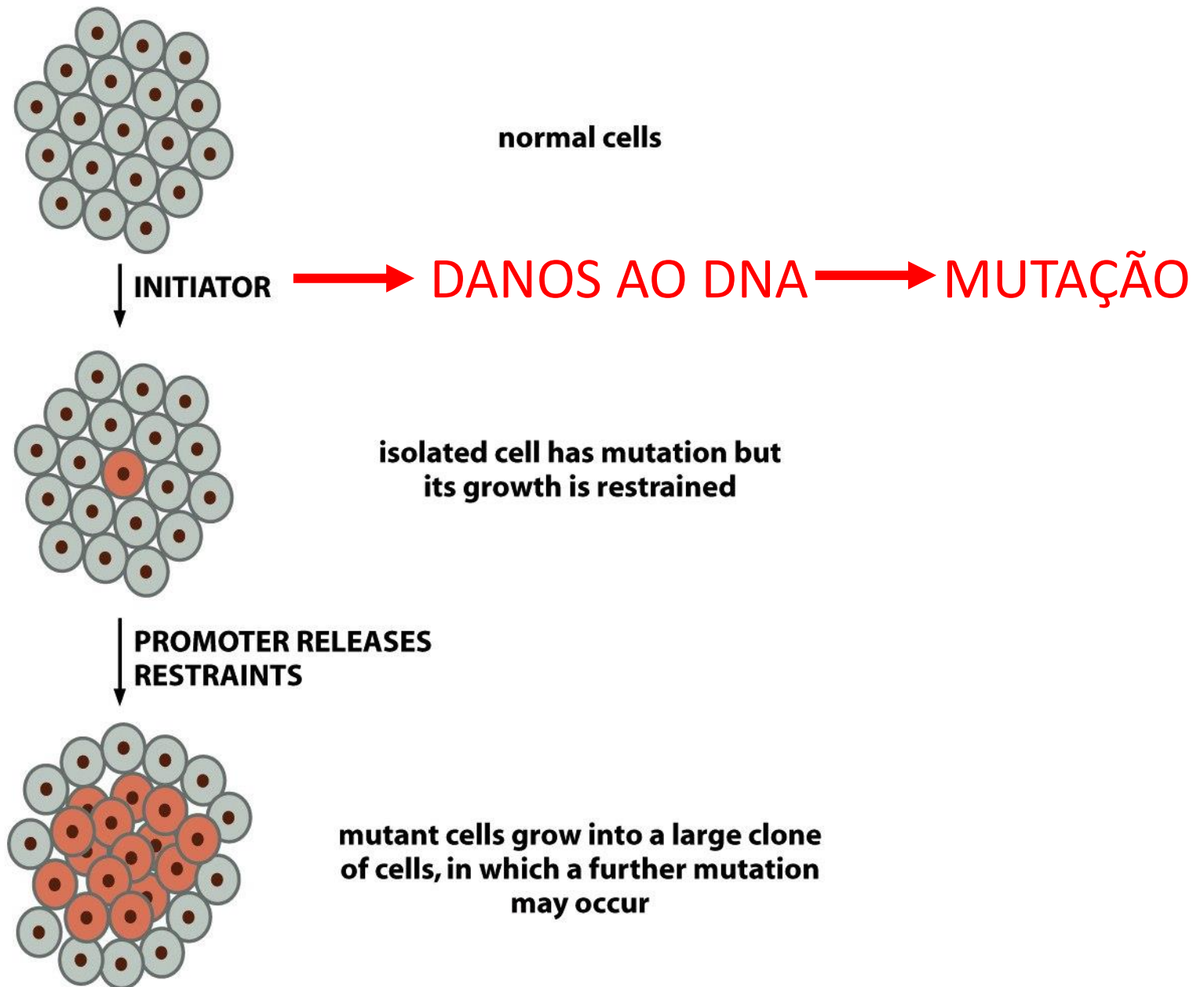
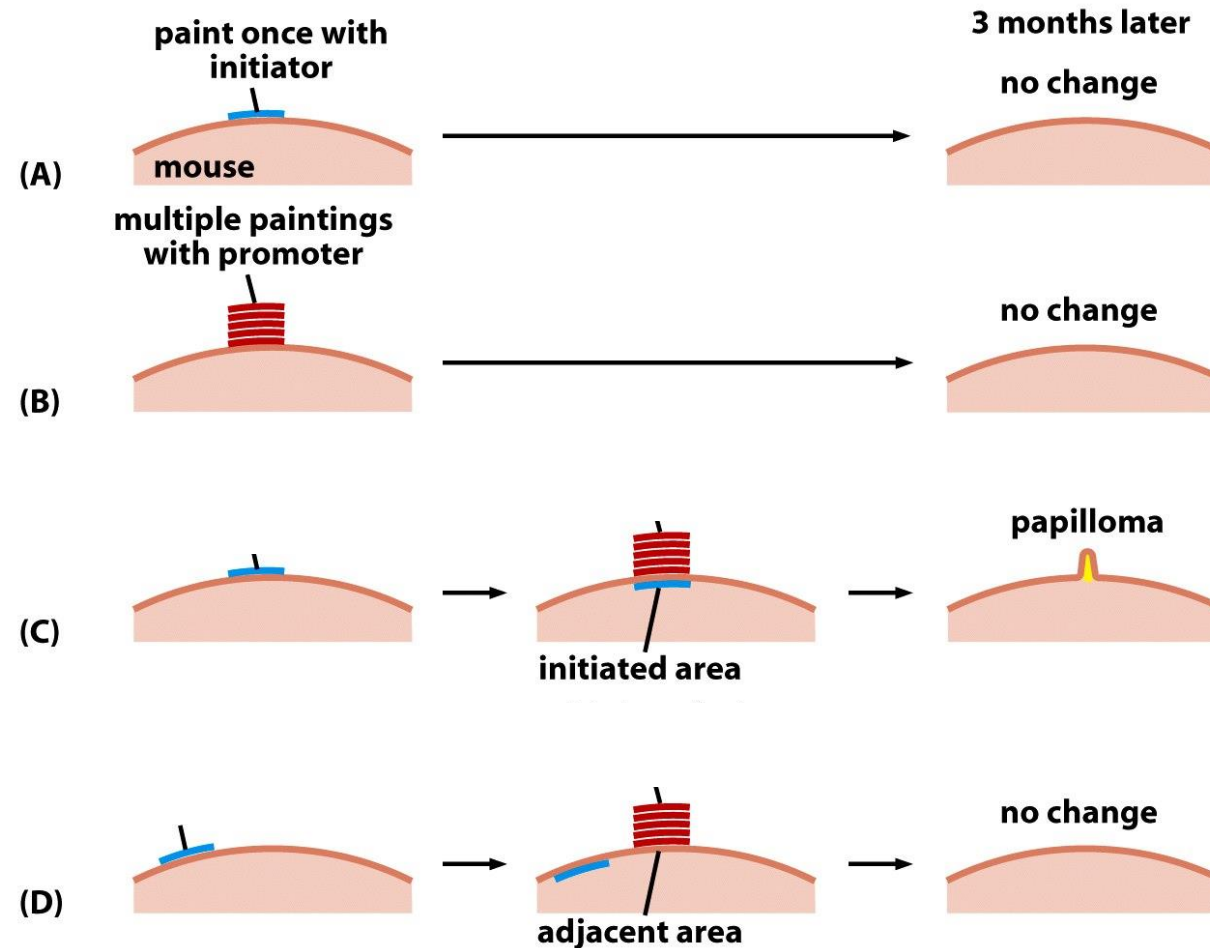


Figure 20-24 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Indução de tumor na pele de camundongos



Indução de tumor na pele de camundongos

DMBA – dimethylbenzanthraceno

TPA- tetraecanoylphorbol-13-acetate

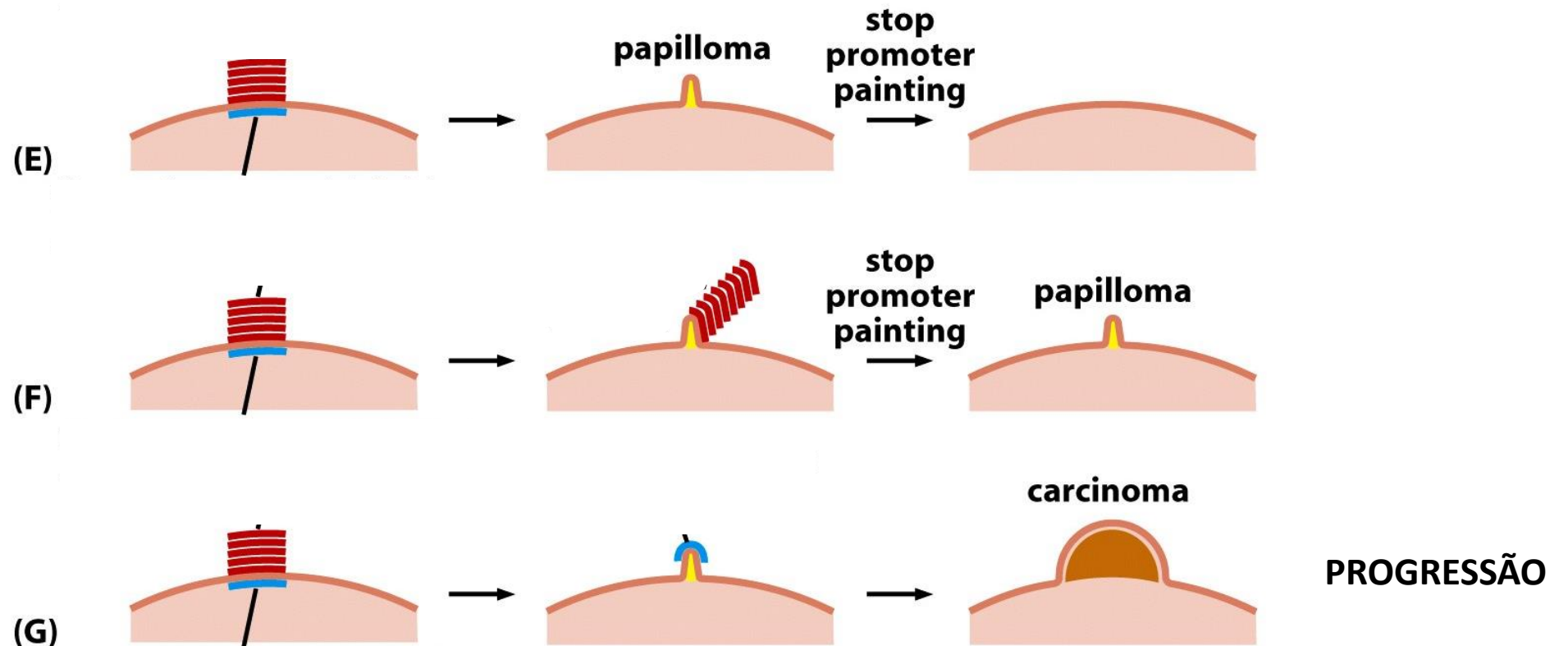


Figure 11-28 part 2 of 2 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Interpretação do ensaio:

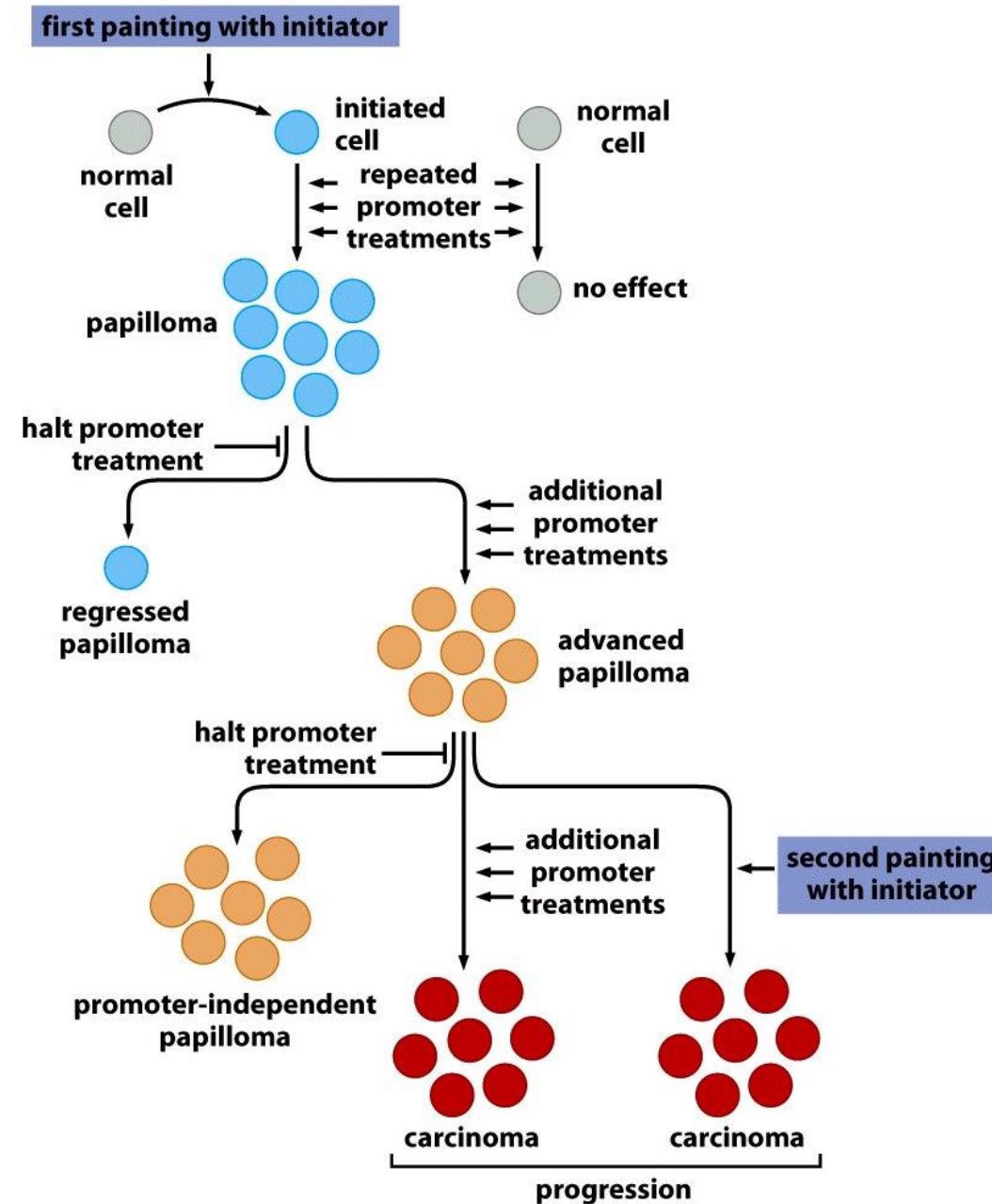


Figure 11-29 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

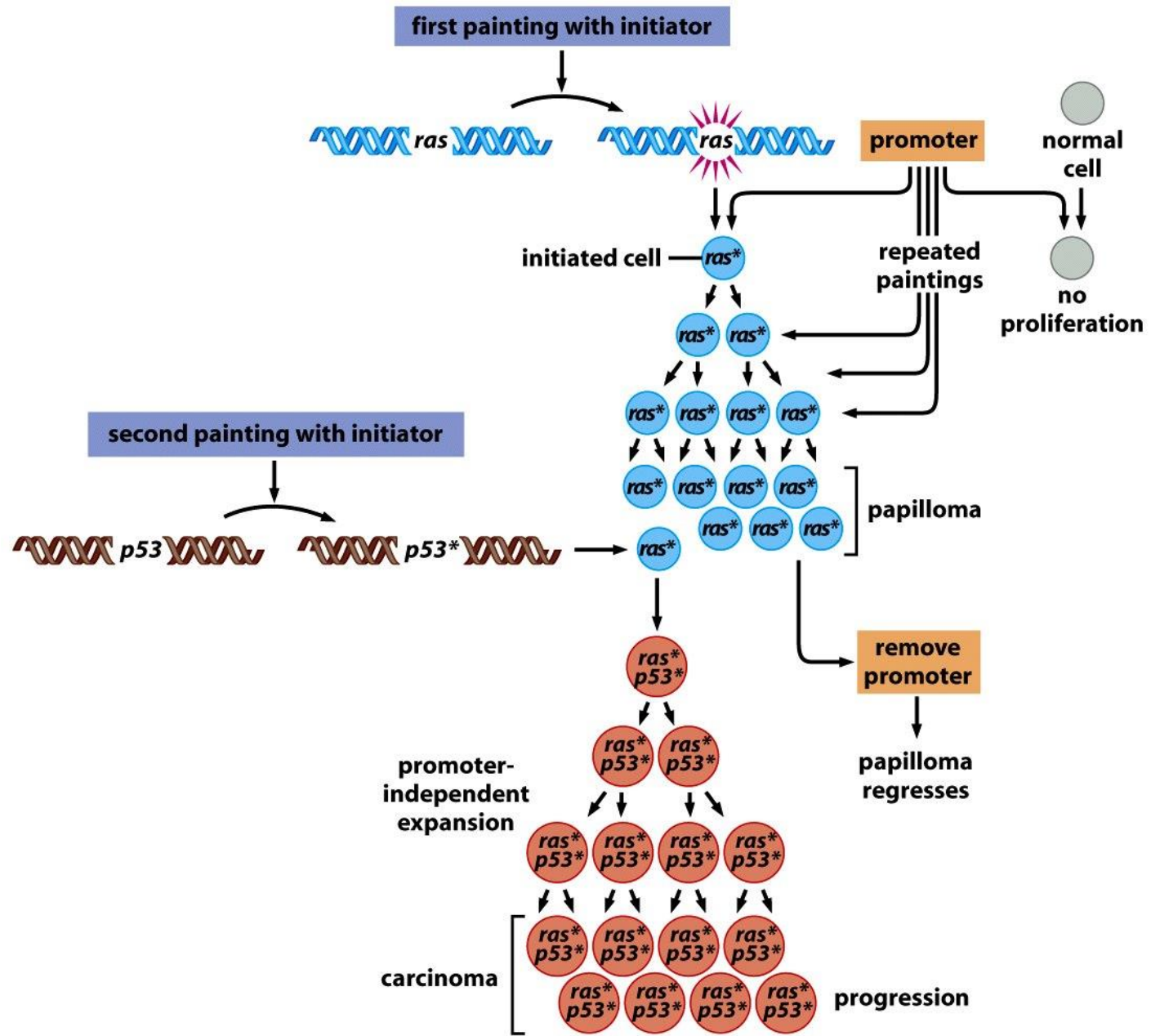


Figure 11-30 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

- Iniciadores – agentes carcinogênicos
- Promotores – agentes tóxicos ou mitógenos

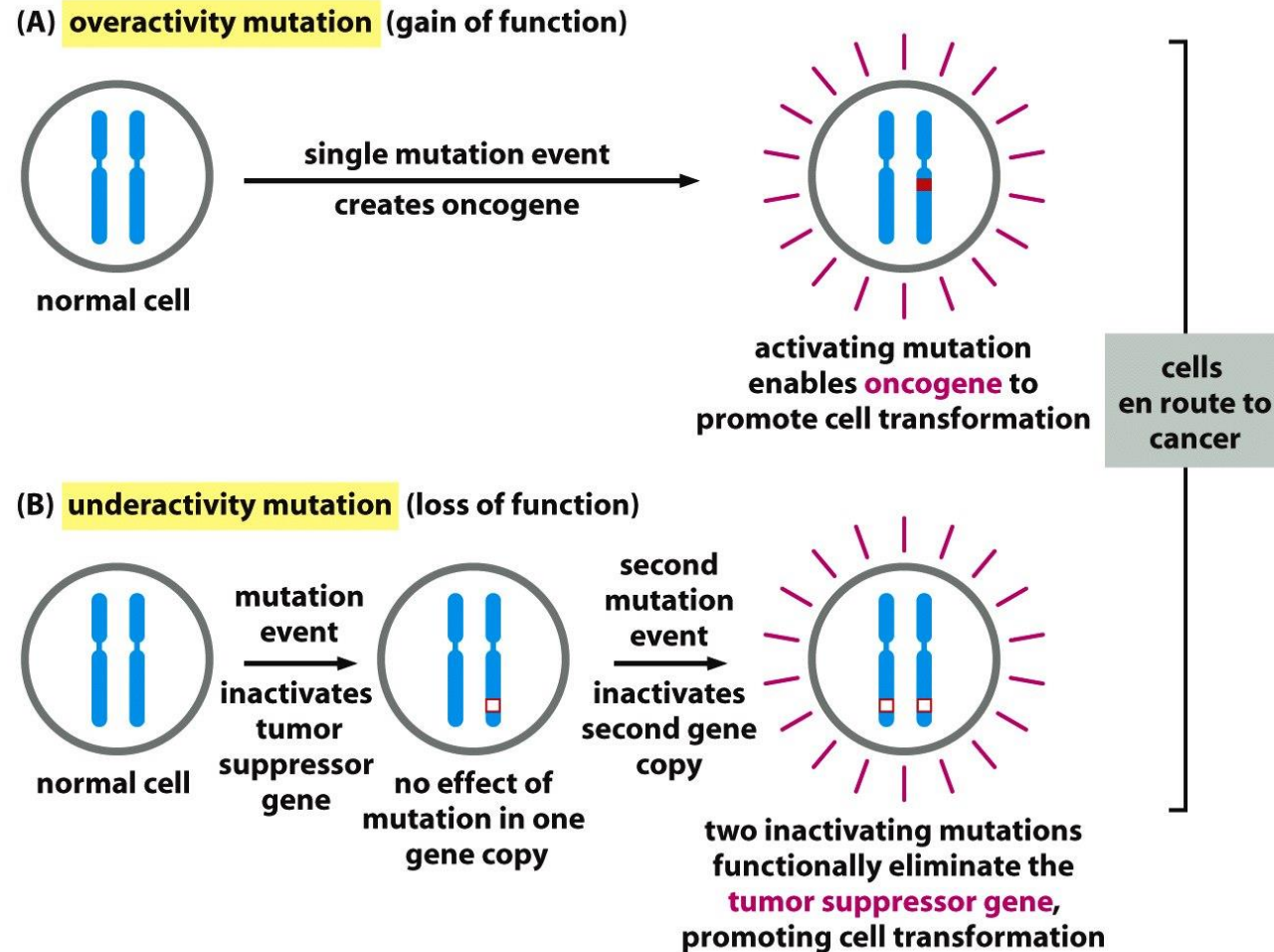
Table 11.3 Known or suspected human tumor promoters and their sites of action

Agent or process	Cancer site
Hormones	
Estrogen	endometrium
Estrogen and progesterone	breast
Ovulation	ovary
Testosterone	prostate
Drugs	
Oral contraceptives, anabolic steroids	liver
Analgesics	renal pelvis
Diuretics	kidney
Infectious agents	
Hepatitis B/C viruses	liver
<i>Schistosoma haematobium</i> —blood fluke	bladder
<i>Schistosoma japonicum</i> —blood fluke	colon
<i>Clonorchis sinensis</i> —liver fluke	biliary tract
<i>Helicobacter pylori</i> —bacterium	stomach
Malarial parasites	B cell
Tuberculosis bacillus	lung
Chemical agents	
Betel nut, lime	oral cavity
Chewing tobacco	oral cavity
Bile	small intestine
Salt	stomach
Acid reflux	esophagus
Physical or mechanical trauma	
Asbestos	mesothelium, lung
Gallstones	gallbladder
Coarsely ground corn	stomach
Head injury	meninges
Chronic irritation/inflammation	
Tropical ulcers	skin
Chronic ulcerative colitis	colon
Chronic cystitis	bladder
Chronic pancreatitis	pancreas

Adapted in part from S. Preston-Martin, M.C. Pike, R.K. Ross et al., *Cancer Res.* 50:7415–7421, 1990.

Relembrando...

oncogenes e genes supressores de tumor



Relembrando:

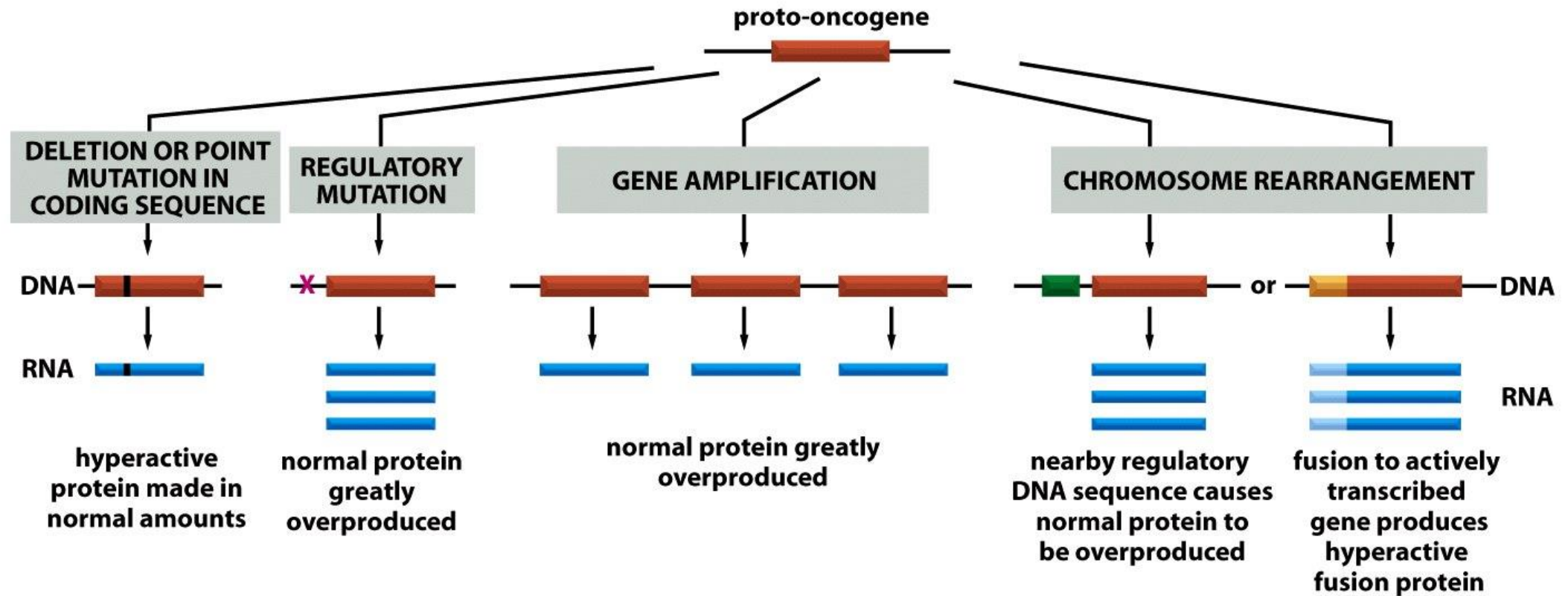


Figure 20-33 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Proto-oncogenes e Genes supressores de tumor

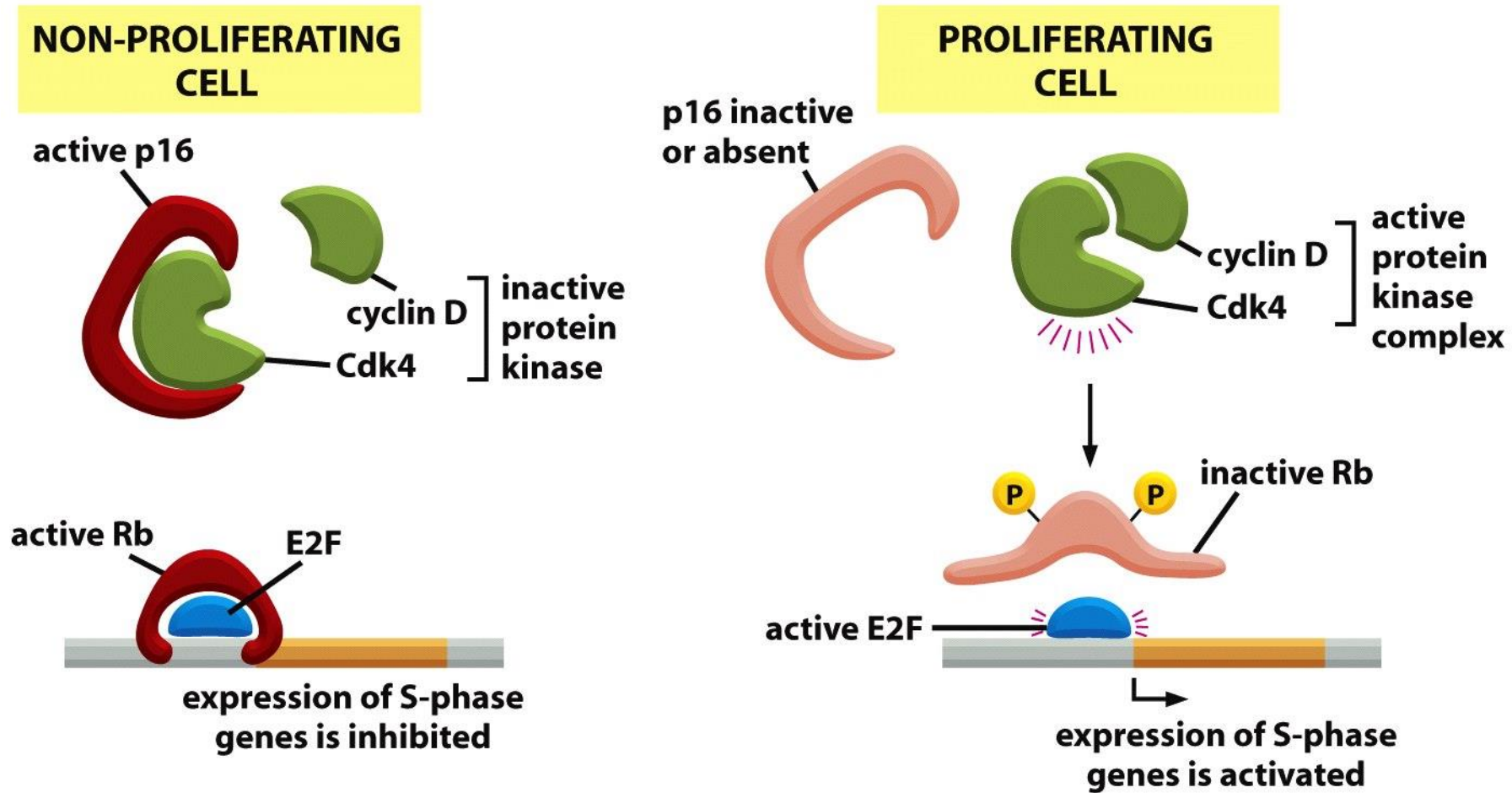


Figure 20-38b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

p53 – o “Guardião” do Genoma

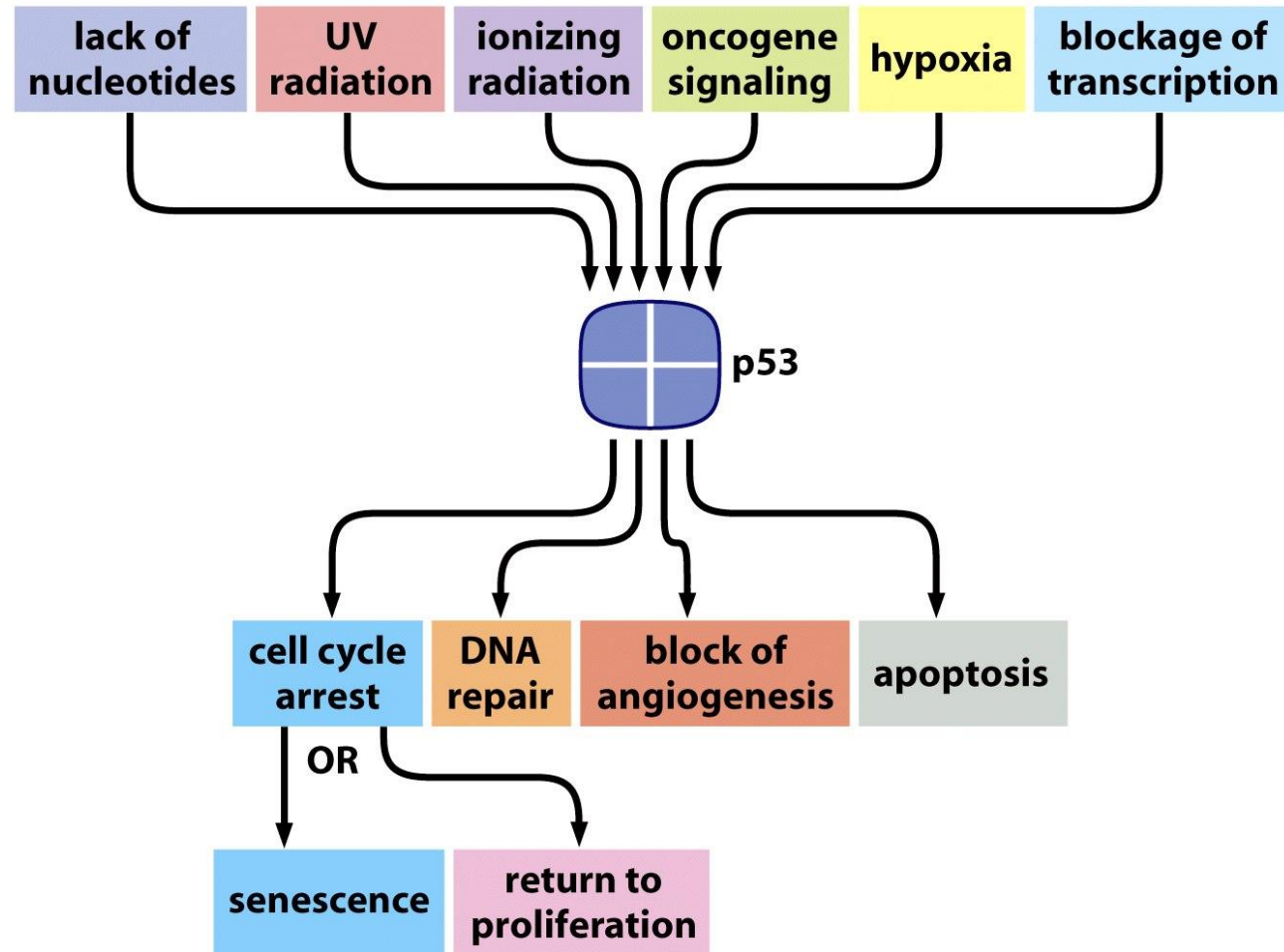


Figure 9-8 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Vias de sinalização frequentemente alteradas no câncer

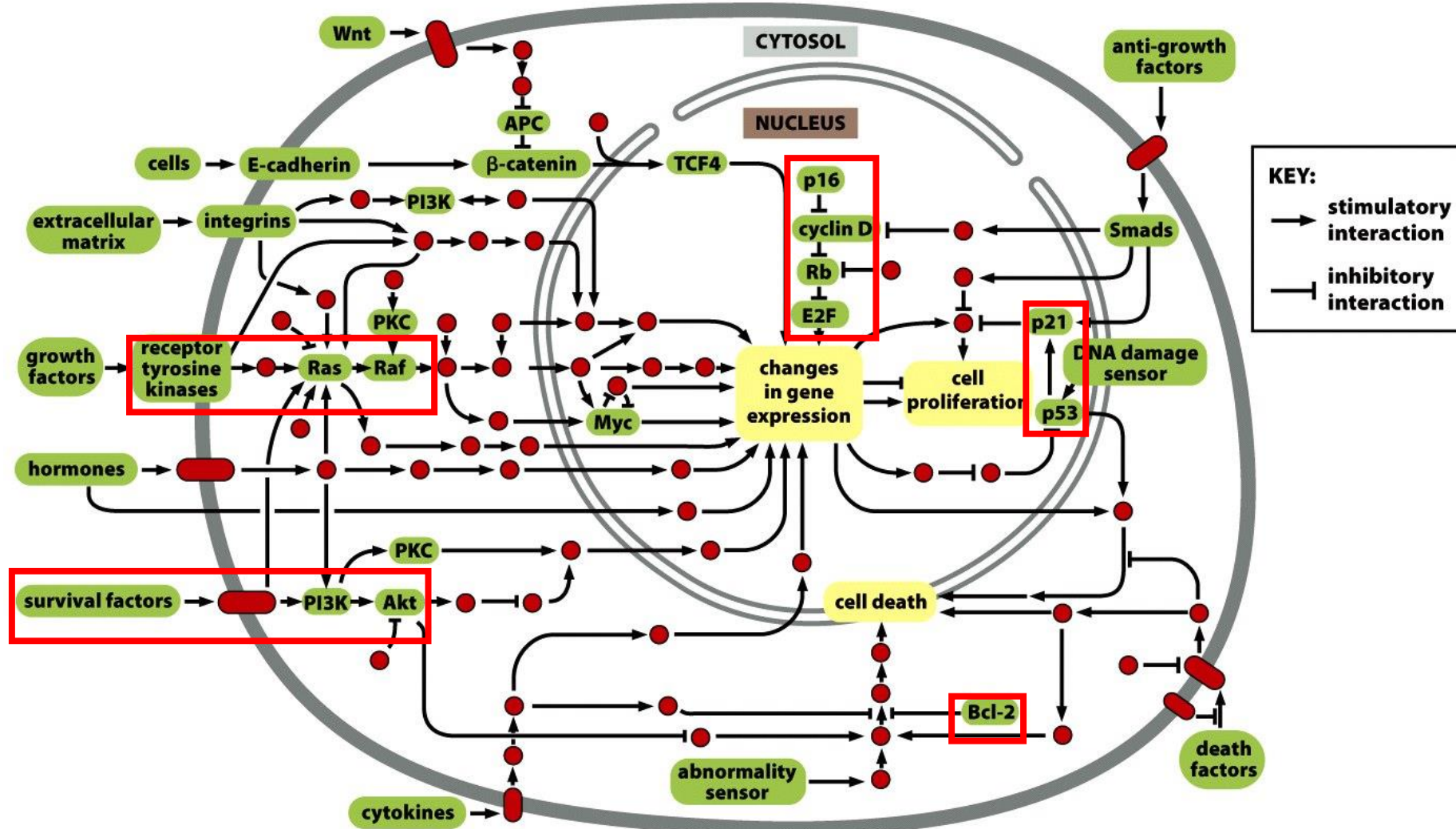


Figure 20-37 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

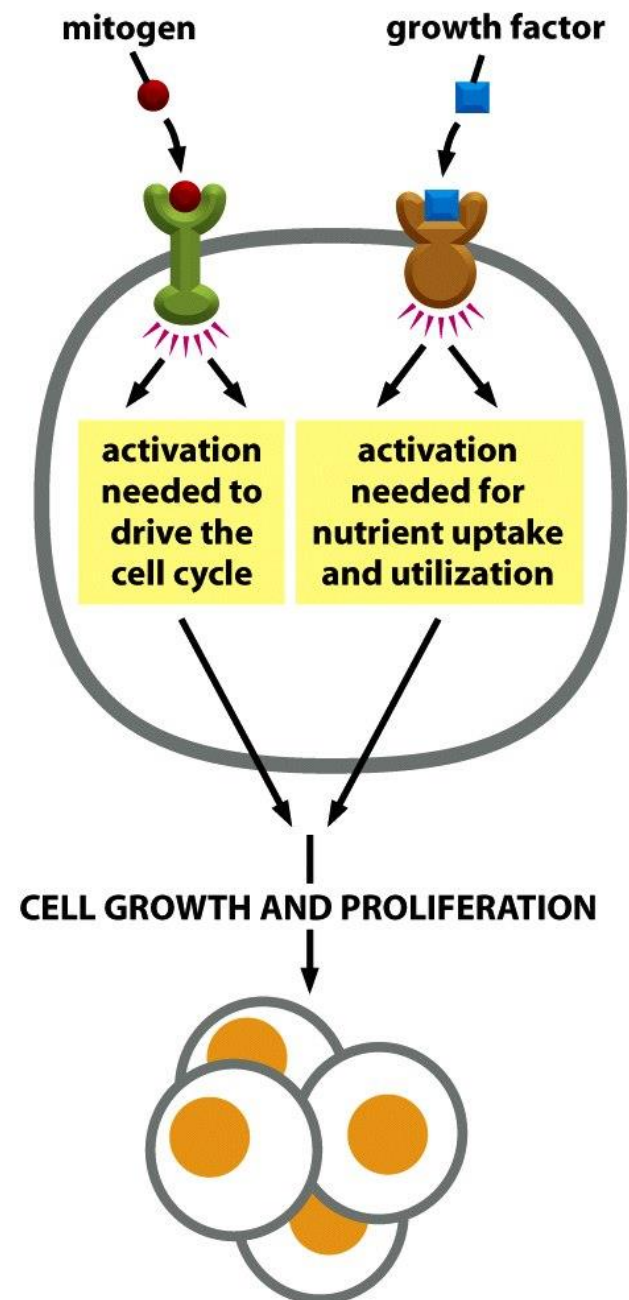


Figure 20-39a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

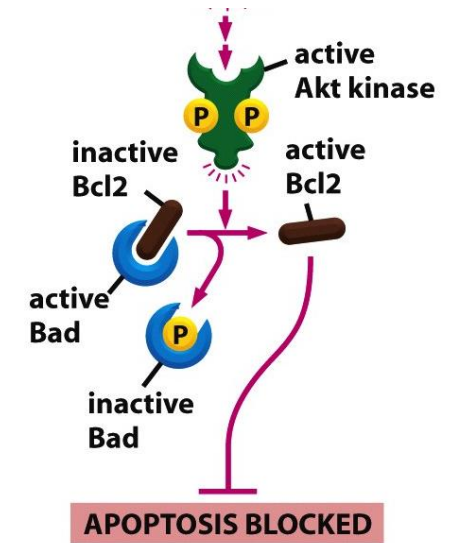
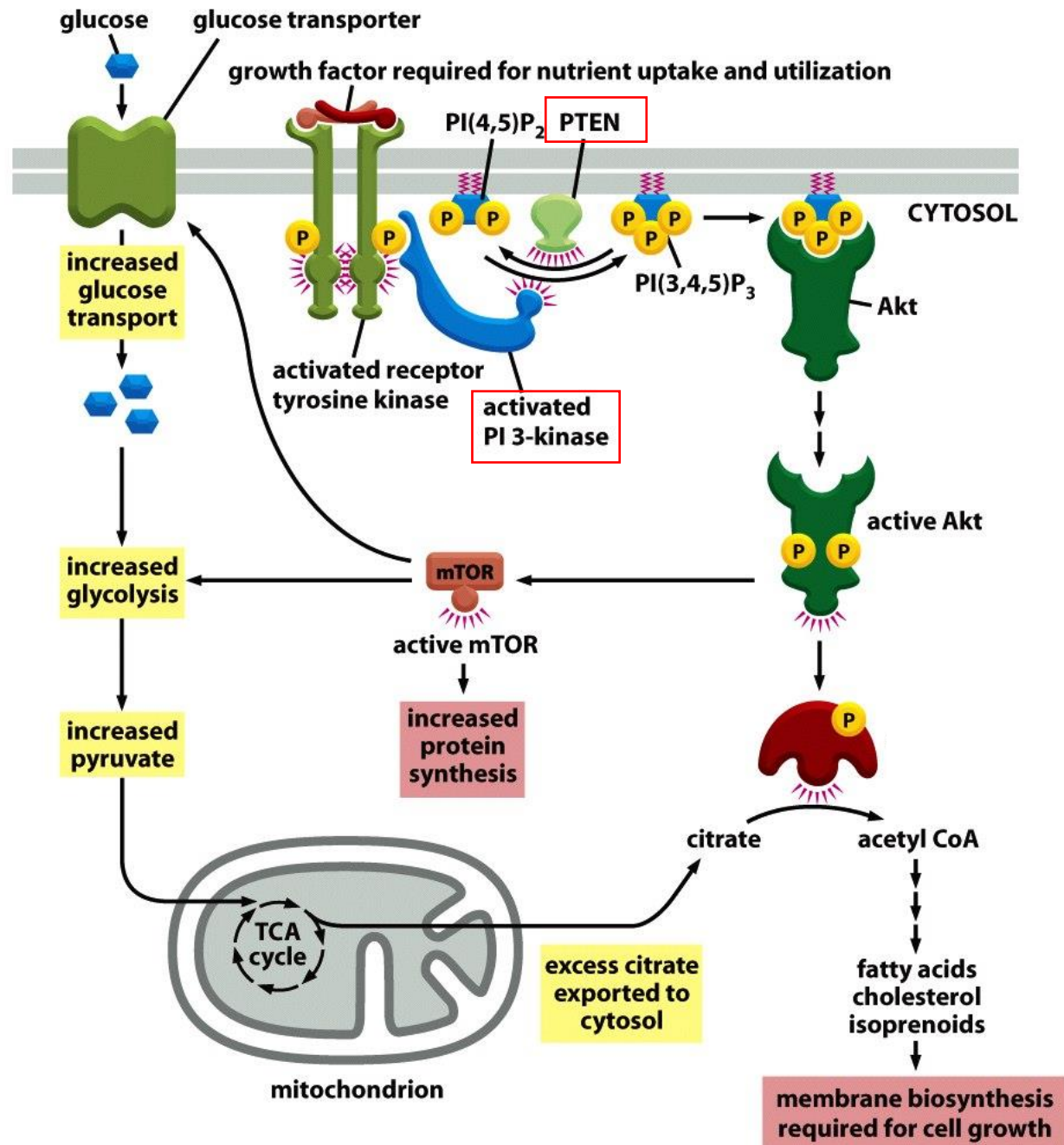


Figure 20-39b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Table 6.3 Effects of Akt/PKB on survival, proliferation, and cell growth

Biological effect	Substrate of Akt/PKB	Functional consequence
<i>Anti-apoptotic</i>	Bad (pro-apoptotic) ^a	inhibition
	caspase-9 (pro-apoptotic) ^b	inhibition
	I κ B kinase (anti-apoptotic) ^c	activation
	FOXO1 TF (pro-apoptotic) ^d	inhibition
	Mdm2 (anti-apoptotic) ^e	activation
<i>Proliferative</i>	GSK-3 β (anti-proliferative) ^f	inhibition
	FOXO4 (anti-proliferative) ^g	inhibition
	p21 ^{Cip1} (anti-proliferative) ^h	inhibition
<i>Growth</i>	Tsc2 (anti-growth) ⁱ	inhibition

Table 6.4 Alteration of the PI3K pathway in human tumors

Cancer type	Type of alteration
Glioblastoma (25–50%)	<i>PTEN</i> mutation
Ovarian carcinoma	<i>PTEN</i> mutation; <i>AKT2</i> amplification; <i>PI3K</i> amplification; <i>PI3K p85α</i> mutation
Breast carcinoma	increased Akt1 activity; <i>AKT2</i> amplification; <i>PTEN</i> mutation
Endometrial carcinoma (35%)	<i>PTEN</i> mutation; <i>PTEN</i> methylation ^a
Hepatocellular carcinoma	<i>PTEN</i> mutation
Melanoma	<i>PTEN</i> mutation; <i>PTEN</i> methylation ^a
Lung carcinoma	<i>PTEN</i> mutation
Renal cell carcinoma	<i>PTEN</i> mutation
Thyroid carcinoma	<i>PTEN</i> mutation; Akt/PKB overexpression
Lymphoid	<i>PTEN</i> mutation
Prostate carcinoma (40–50%)	<i>PTEN</i> mutation
Colon carcinoma (>30%)	Akt/PKB overexpression; <i>PI3K</i> mutation

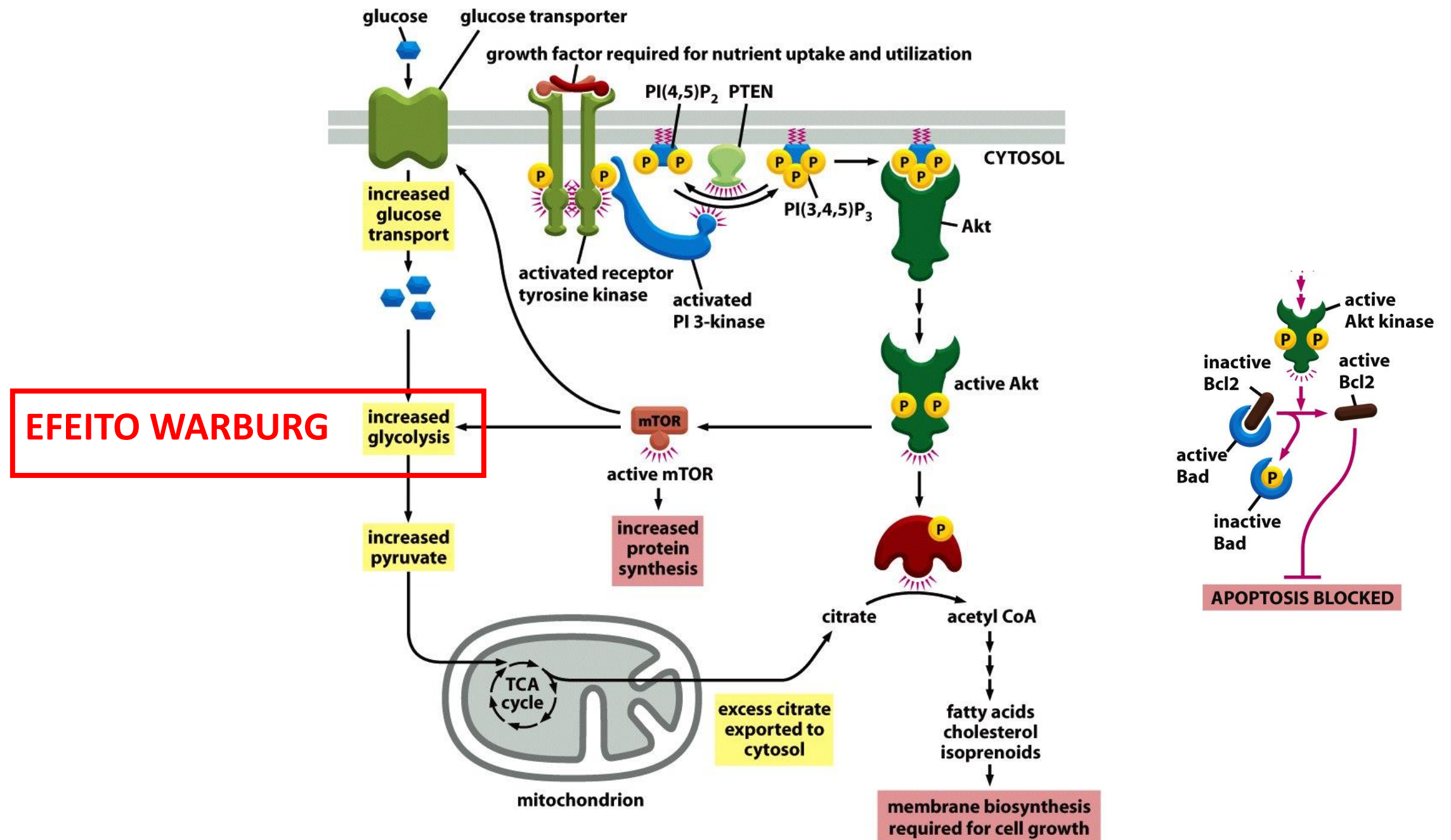
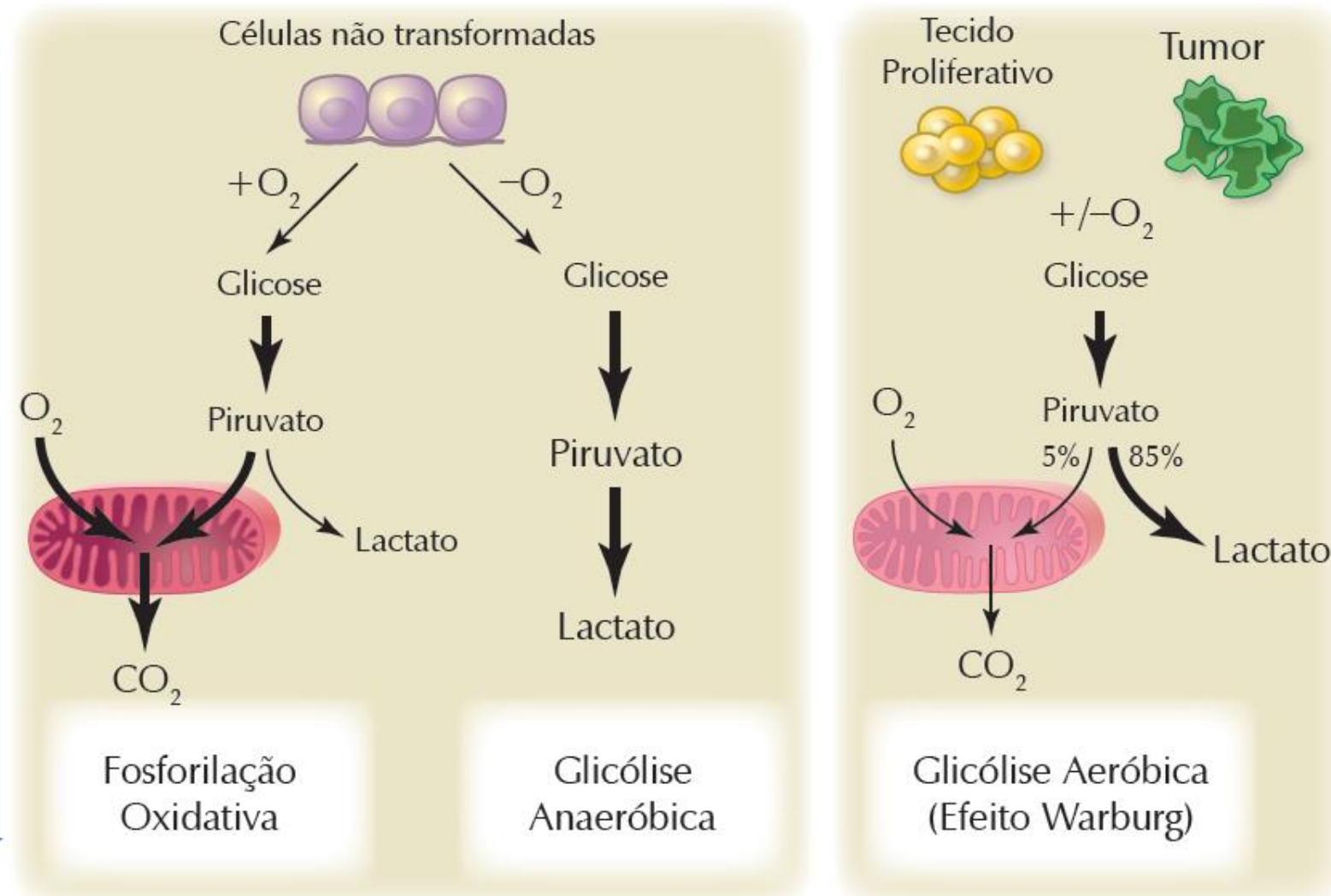
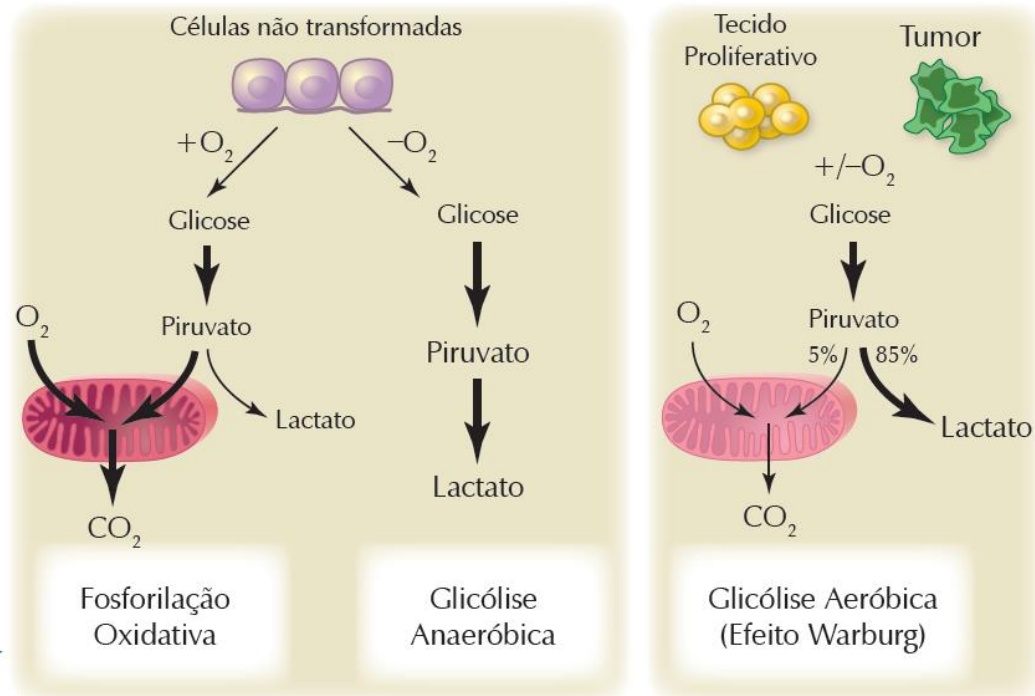


Figure 20-39b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

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



Vantagens do efeito Warburg



- Produção mais rápida de ATP
- Geração de biomassa para uma célula em rápida divisão
- Menor produção de espécies reativas de oxigênio (ROS)
- Aumento da via das pentoses → ↑NADPH → aumento de GSH, que é um antioxidante e auxilia na detoxificação, aumentando a resistência aos quimioterápicos
- Diminuição da apoptose, por que há menos liberação de proteínas pró-apotóticas
- Adaptação ao microambiente tumoral – **hipóxia e acidose**

hipóxia

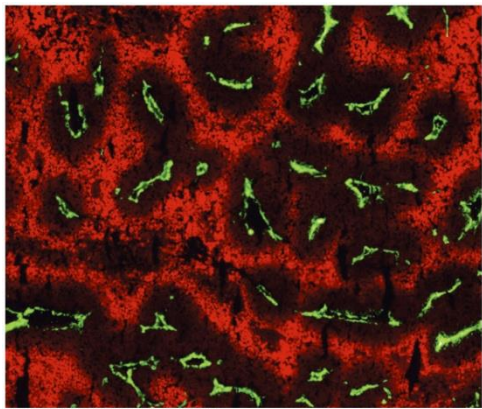
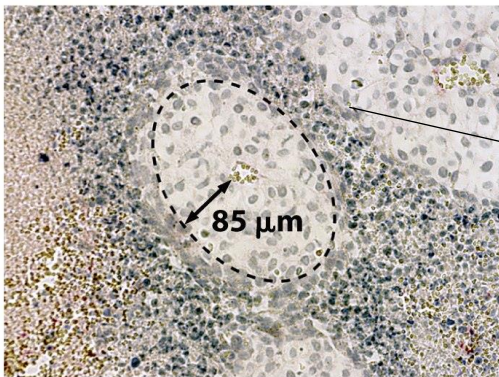
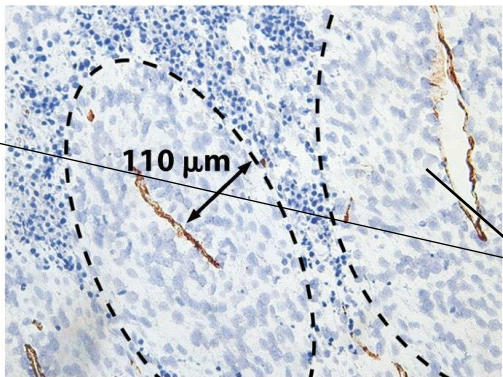


Figure 13-27a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)



human melanoma

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



rat prostate cancer

capilares

Vasos

N = necrose

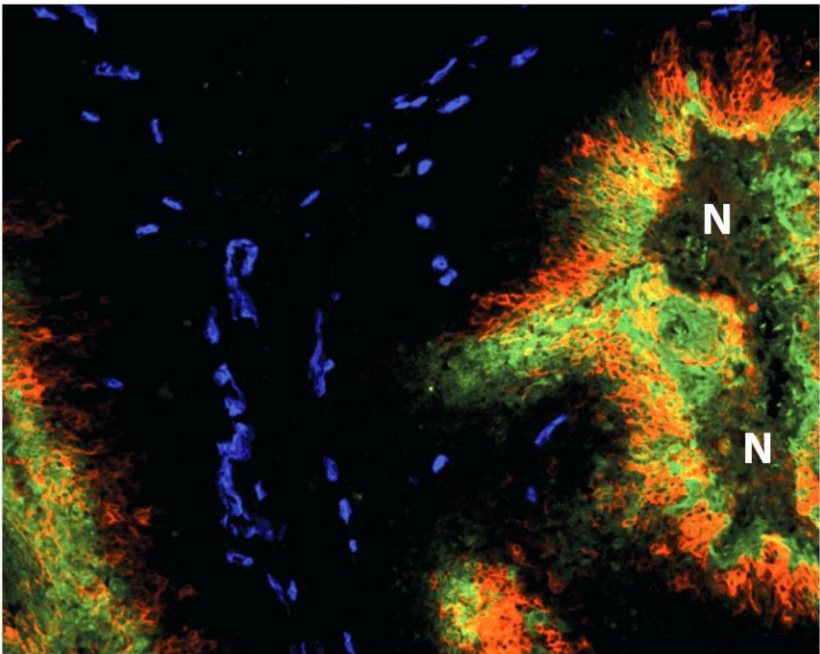
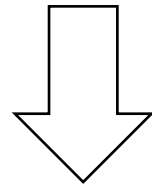


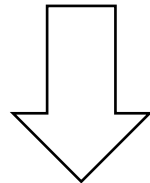
Figure 13-27c The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

A acidose resultante do metabolismo anaeróbico trás inúmeras adaptações:

- ↑ expressão de bombas de H^+ para enviar esses íons para fora da célula, mantendo assim o pH interno da célula tumoral
- ↓ pH extracelular → indução da expressão de VEGF → formação de novos vasos (angiogênese) → favorecimento da metástase
- ↑ expressão de metaloproteases que degradam a matriz extracelular → ↑ motilidade e invasão
- ↑ autofagia → ↑ sobrevivência celular (acidose é tóxica às células normais, mas não às tumorais)
- Inibição das células T citotóxicas → contribui para o escape das células tumorais ao sistema imune

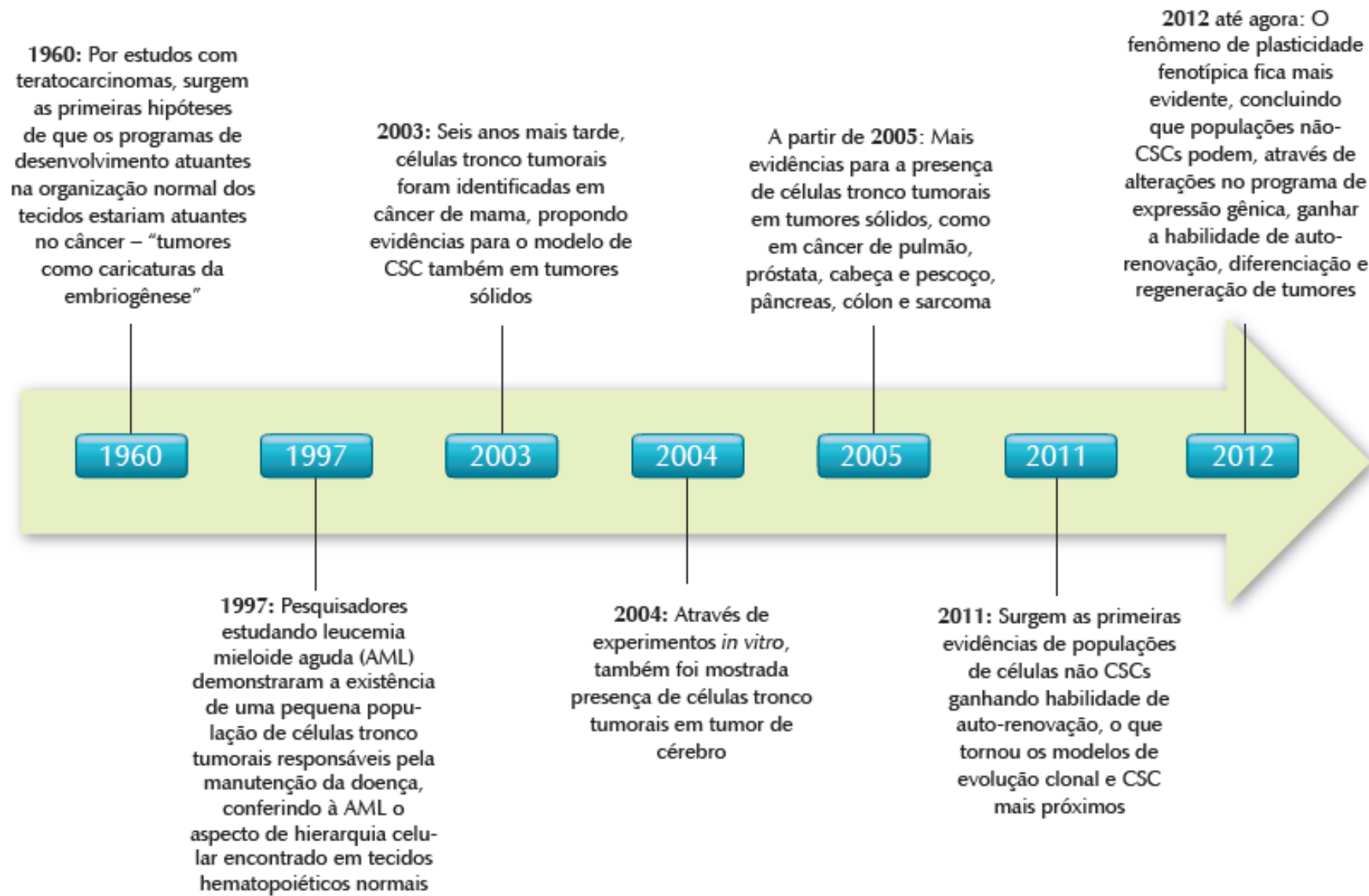


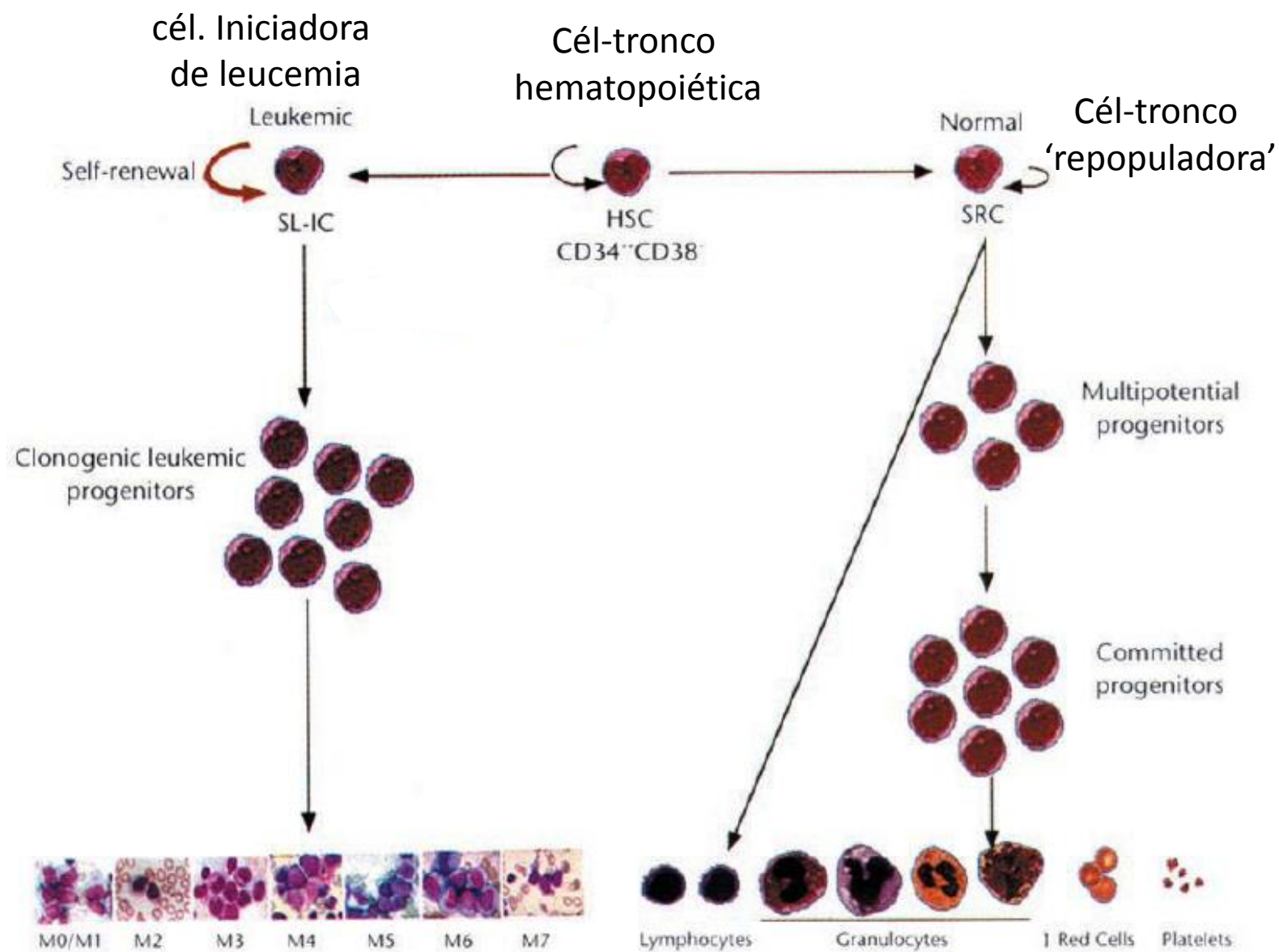
busca de terapias que interferem no pH extracelular ácido tumoral



Estudos em modelo animal mostram que a administração oral de bicarbonato de sódio se mostrou uma boa estratégia para aumentar o pH de tumores sólidos, sem alterar o pH de tecidos normais.

Células-tronco tumorais





Células-tronco tumorais em outros tipos de tumor

- **Breast Cancer:** [CD44+, CD24-/low]
- **Brain tumor:** [CD133+]
- **Prostate cancer:** [CD44+]
- **Colon cancer:** [CD133+]

Como se identifica células-tronco tumorais?

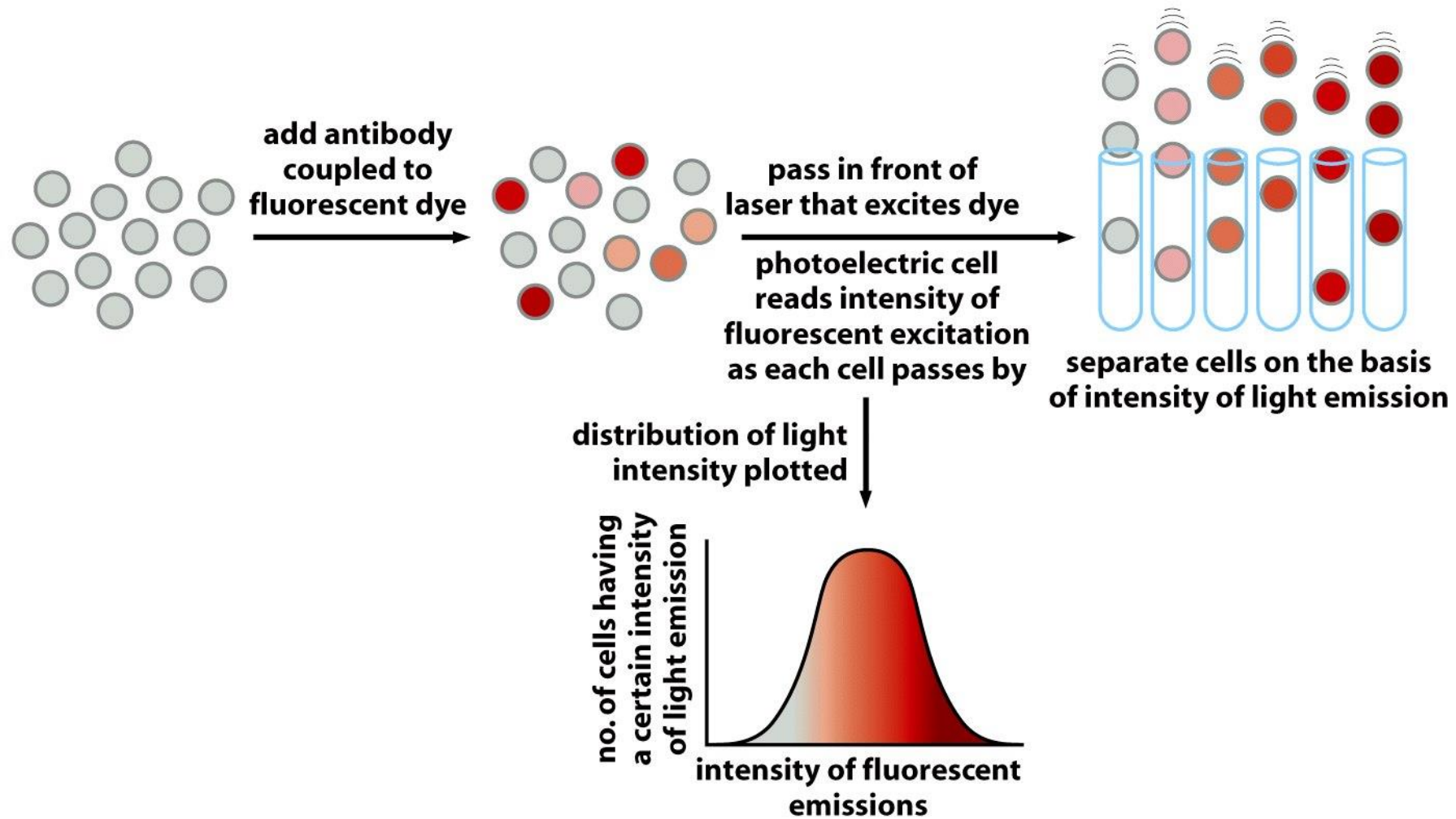


Figure 11-13 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

CD133 –
marcador de
célula-tronco
neuronal

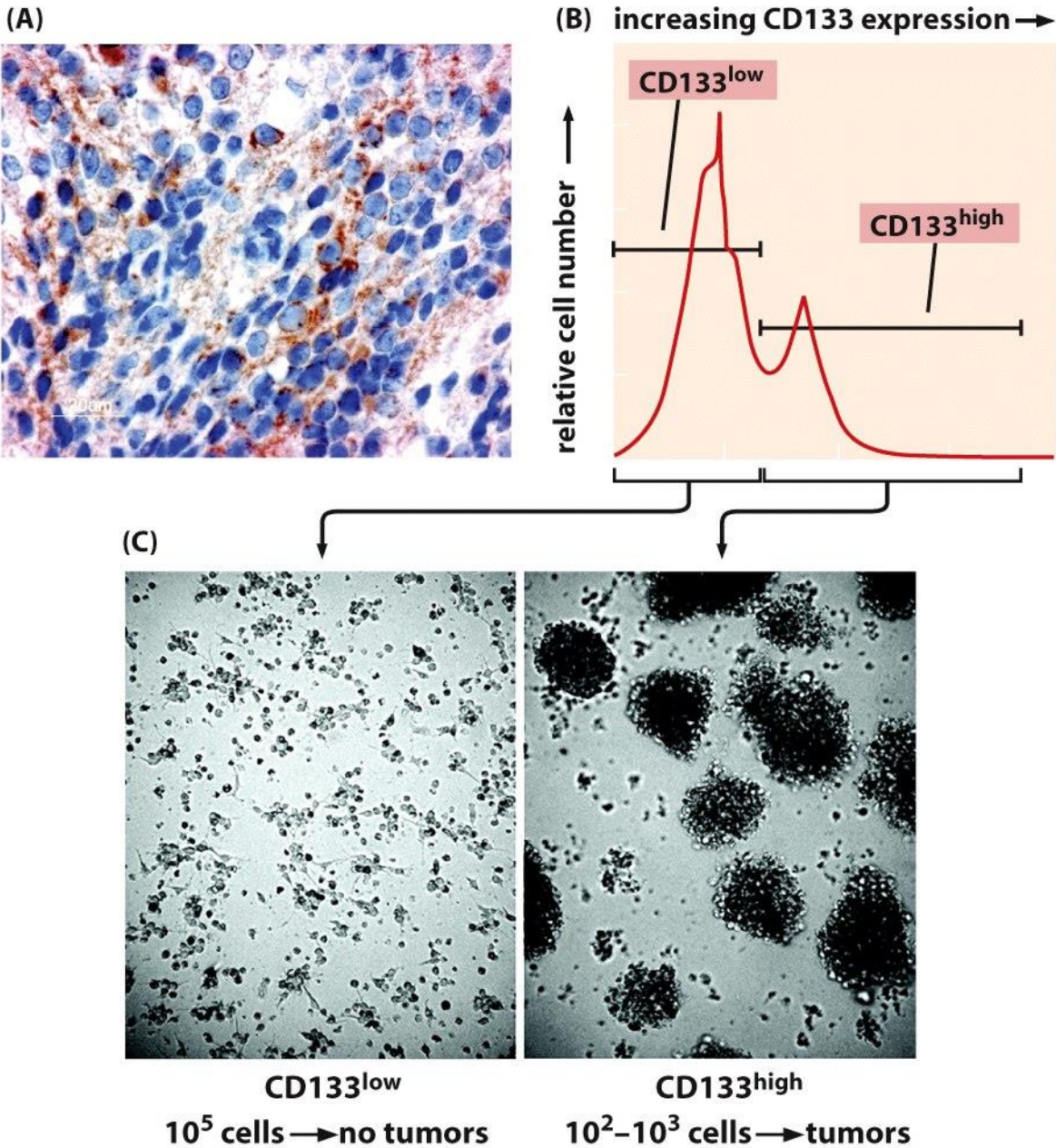
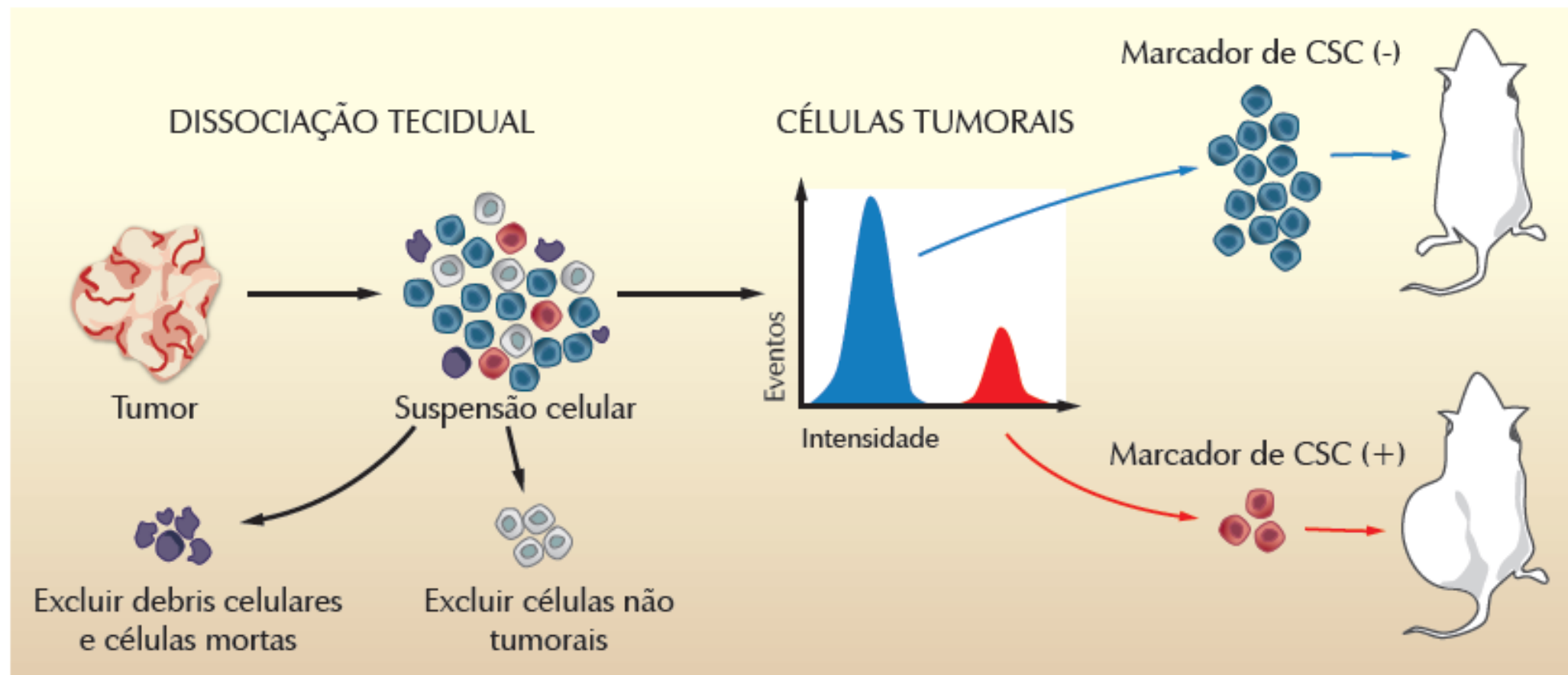


Figure 11-15 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)



CSC – cancer stem cell

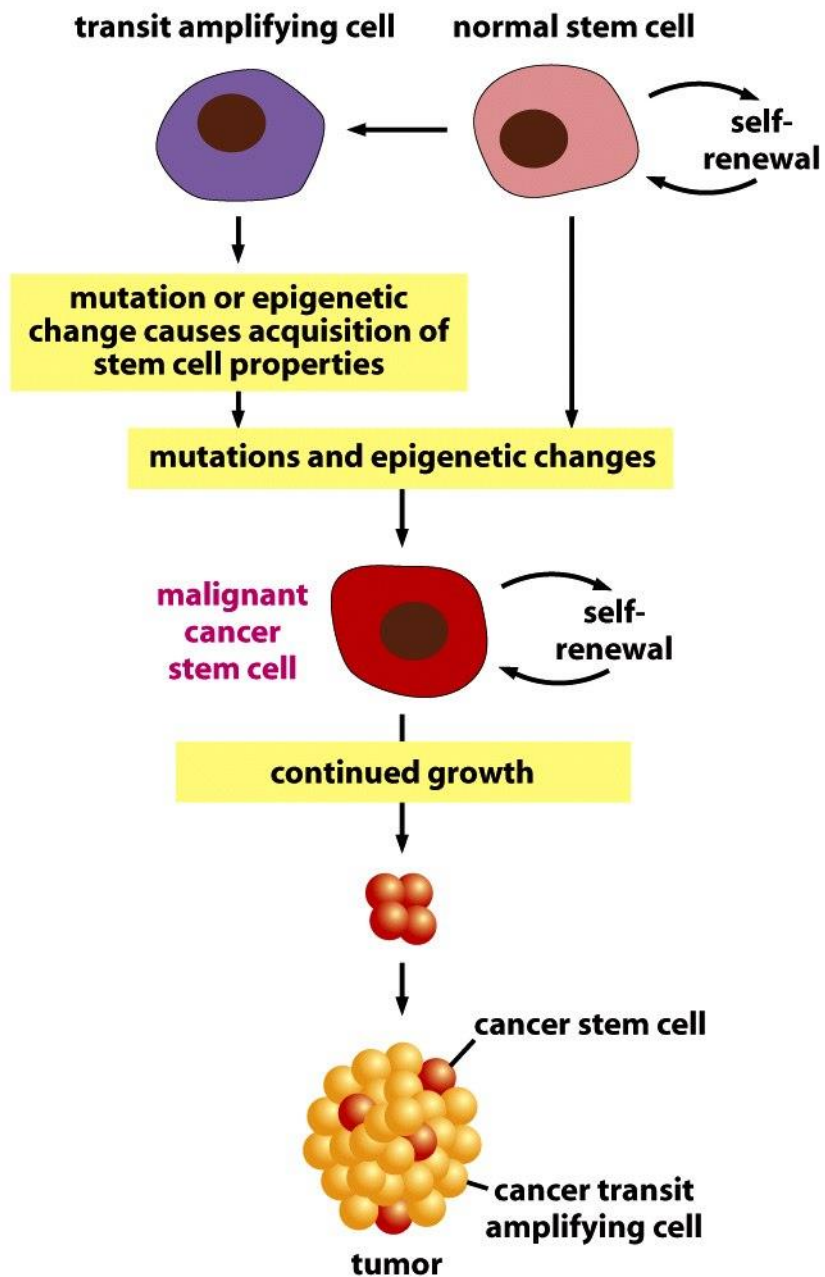
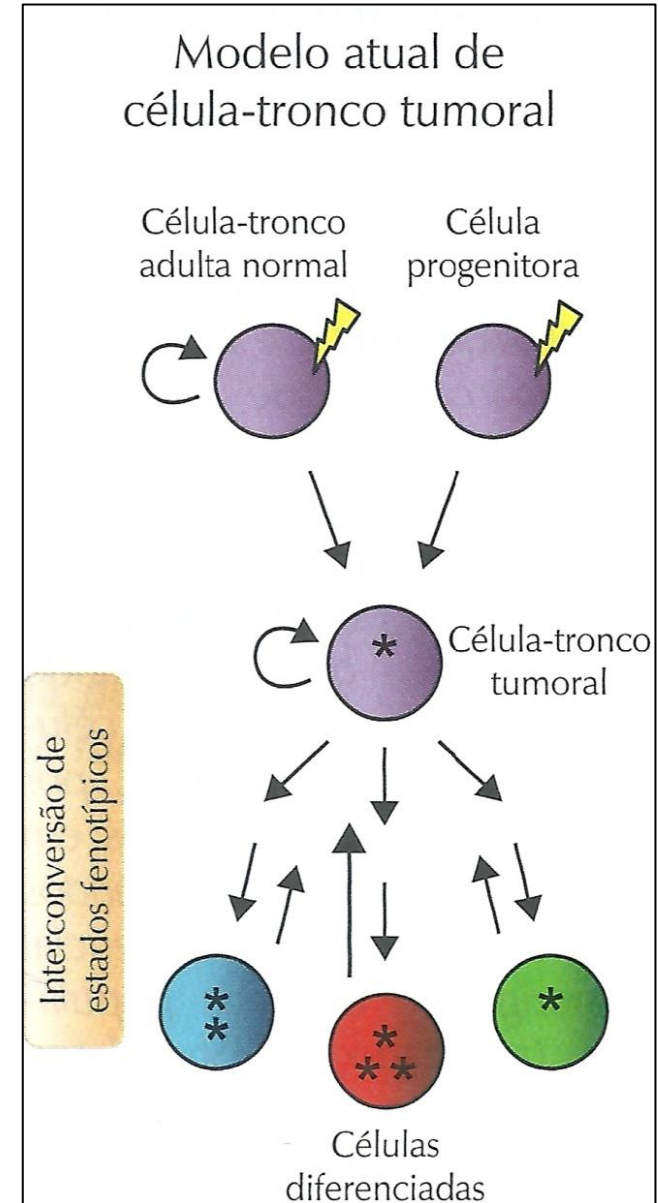
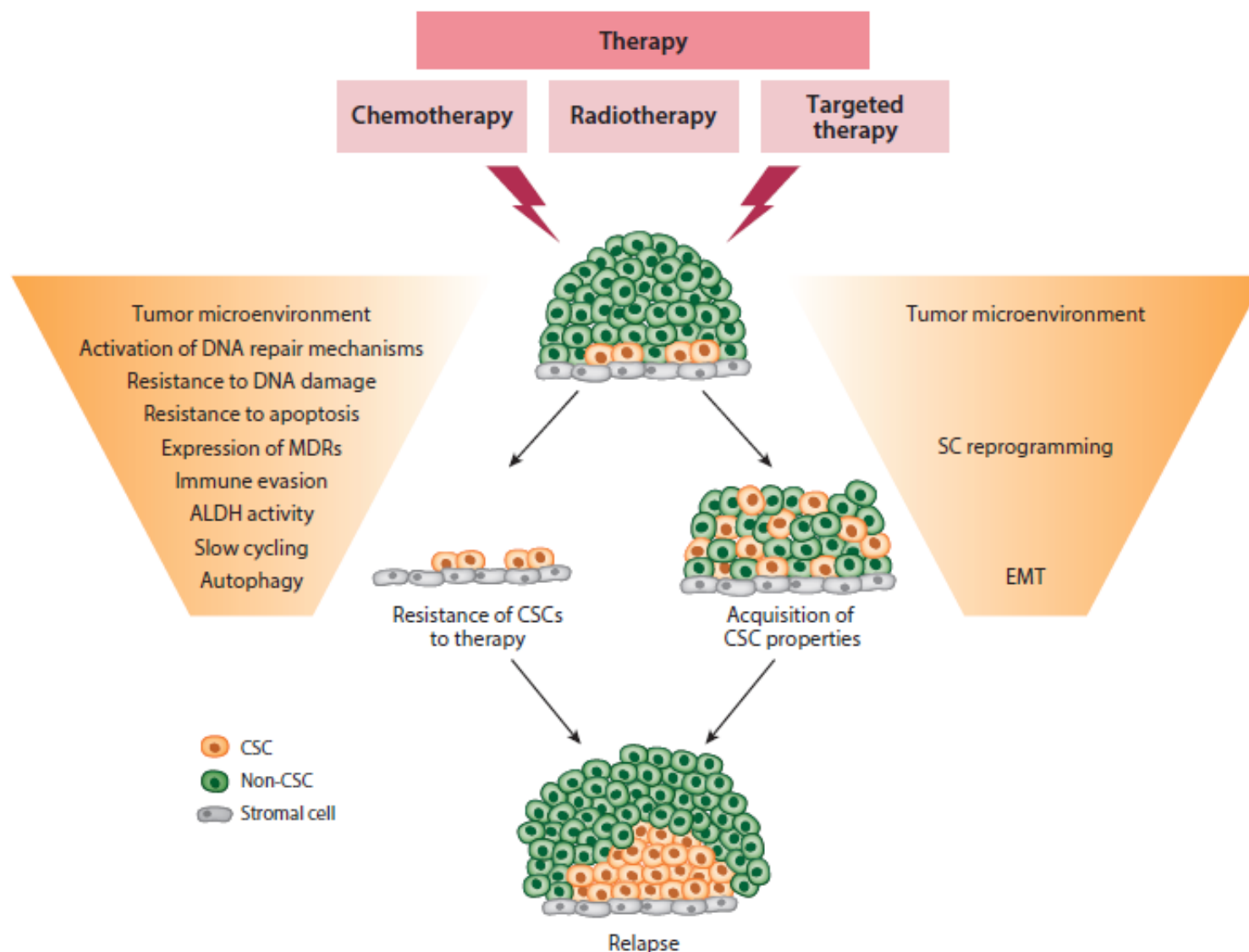


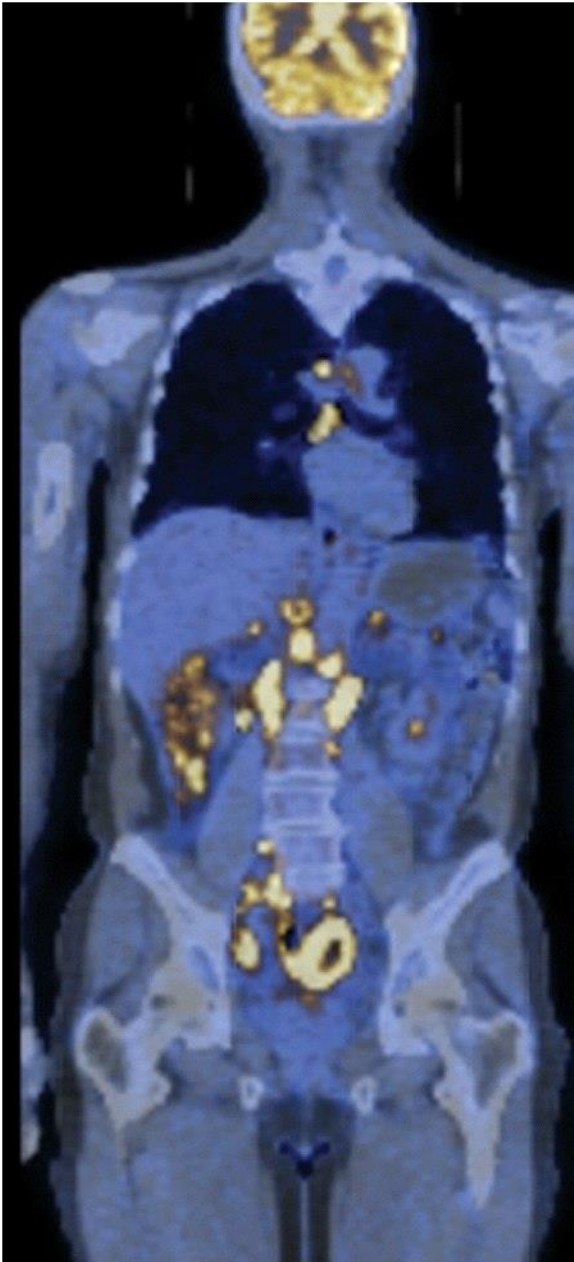
Figure 20-16 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Modelo atual:



Resistência das células-tronco tumorais à terapia





metástase

Figure 14-1 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

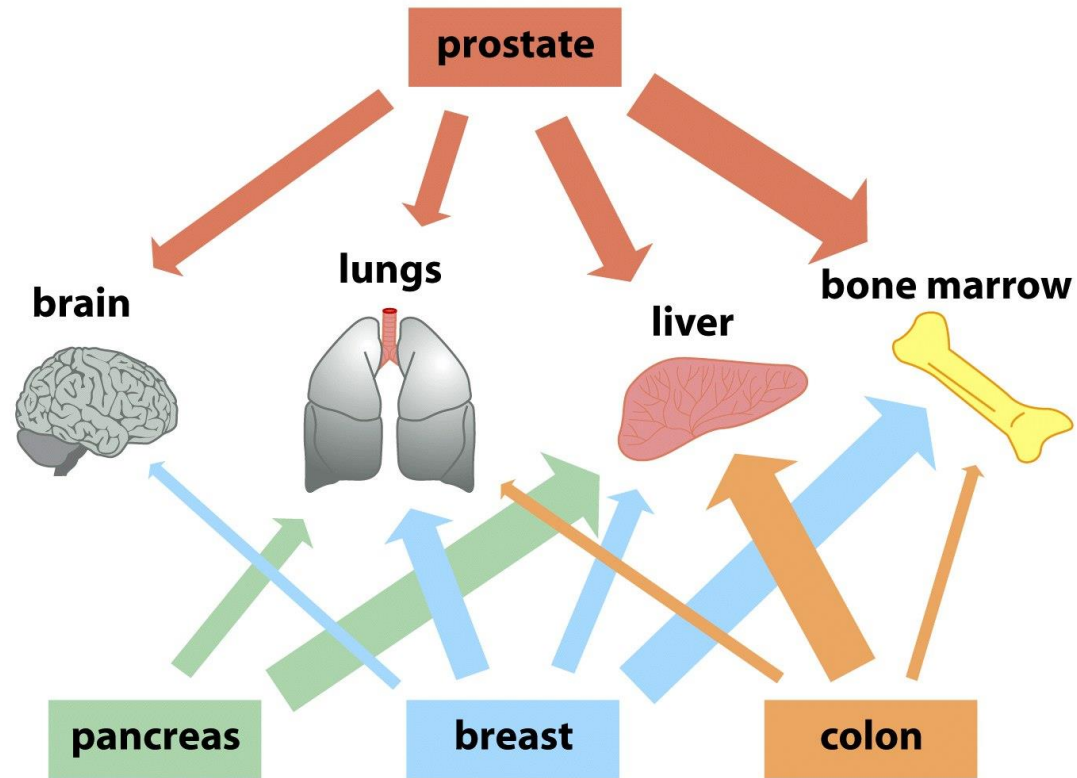


Figure 14-42 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

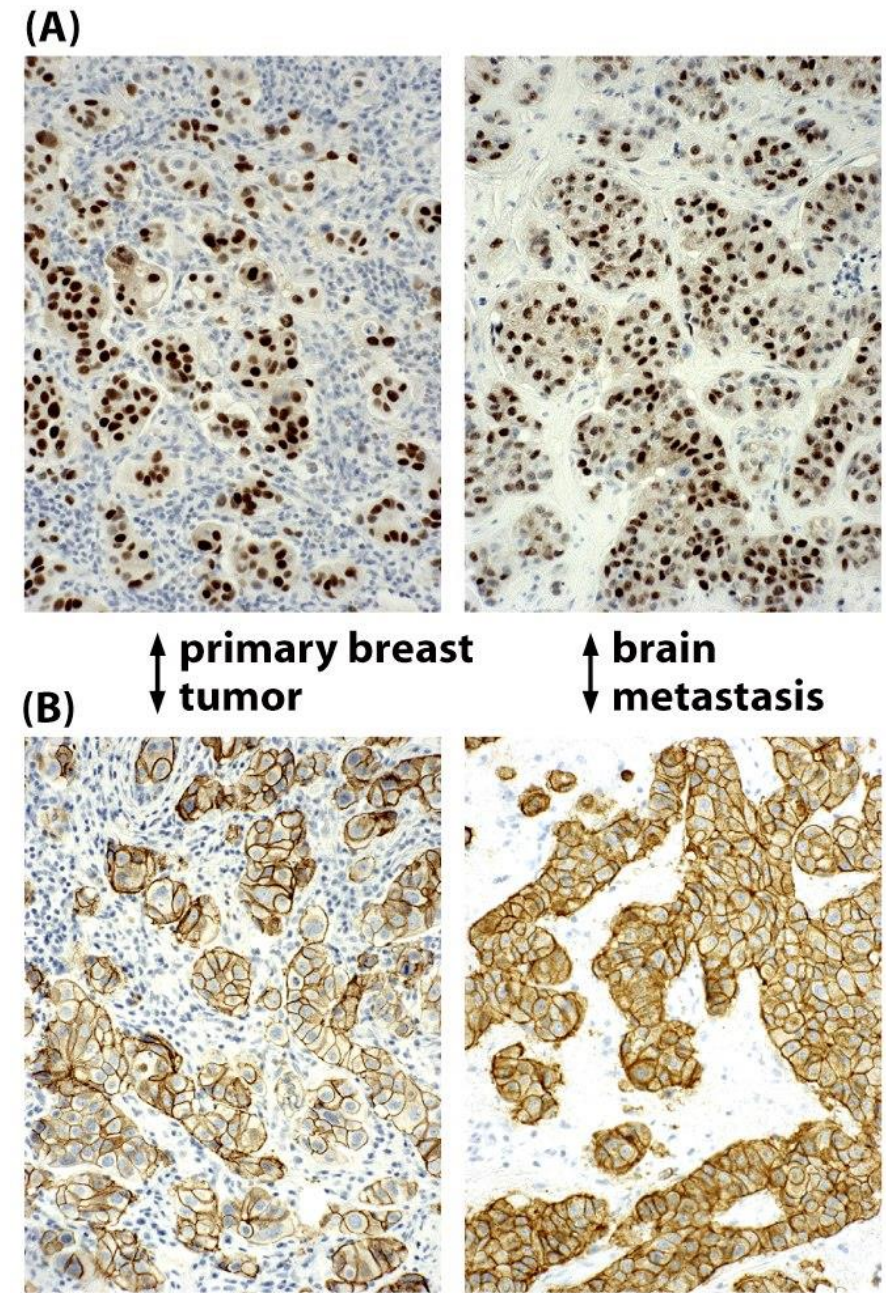


Figure 14-18 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

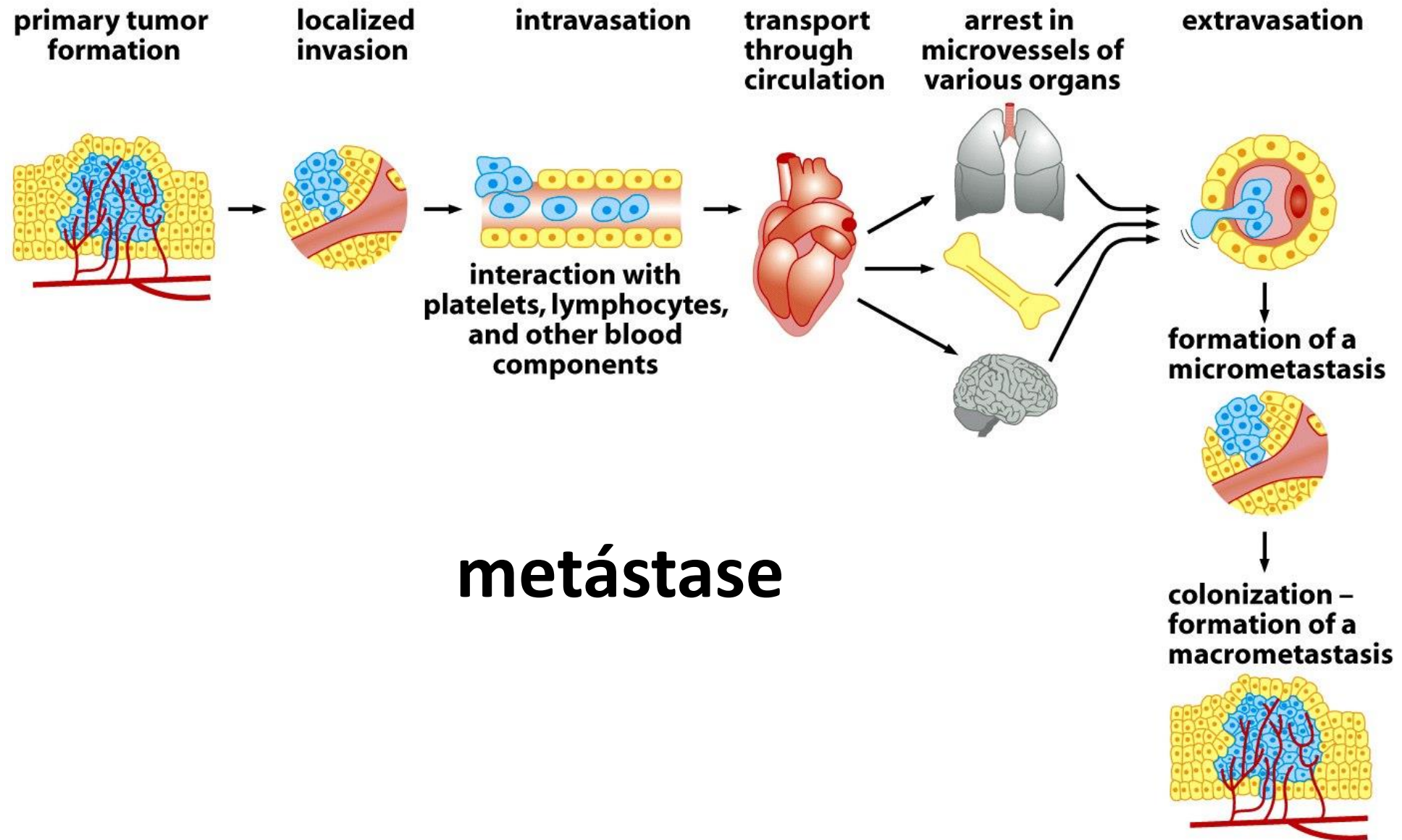


Figure 14-4 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Transição epitélio-mesenquimal – EMT

Transição mesenquimo-epitelial – MET

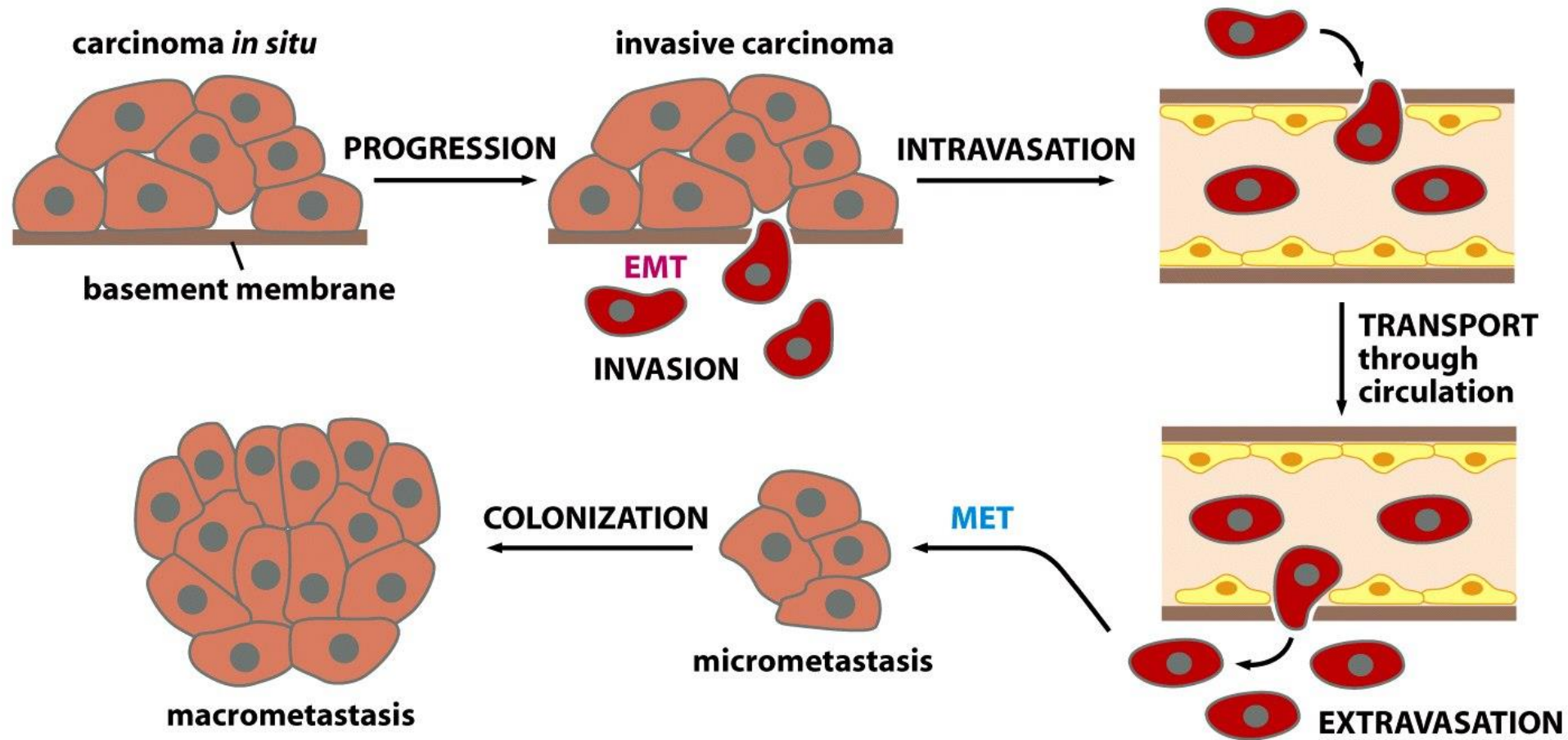
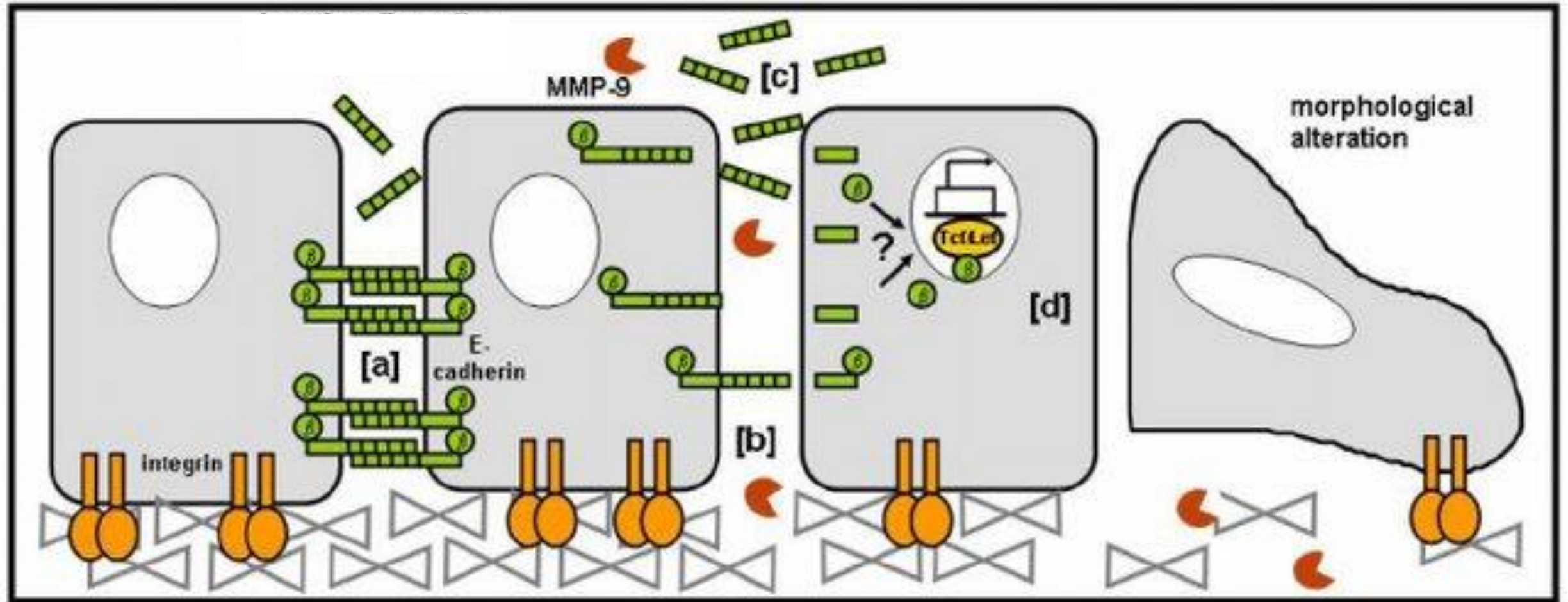


Figure 14-17b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Na EMT ocorre perda da adesão célula-célula mediada por E-caderina e degradação da matriz extracelular



Matriz extracelular

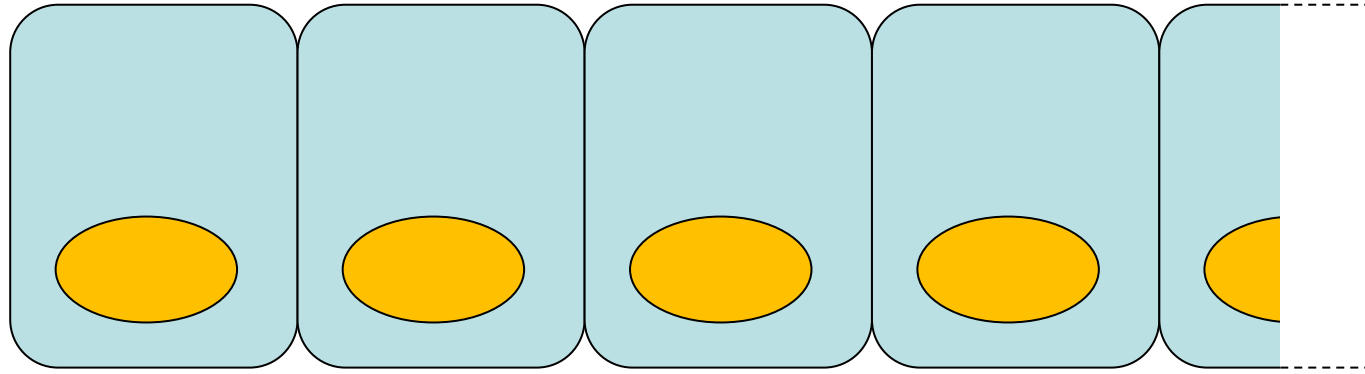


metalloproteases



E-caderinas

ORGANIZAÇÃO EPITELIAL



ORGANIZAÇÃO MESENQUIMAL

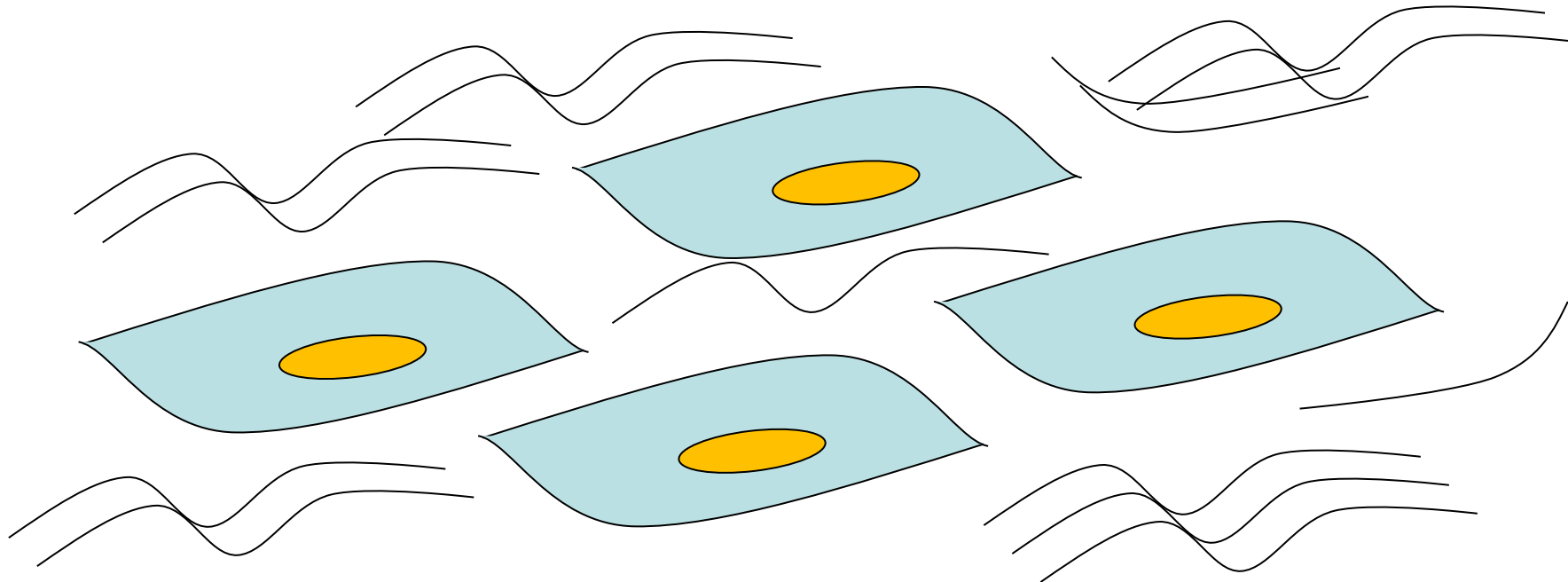


Table 14.2 Cellular changes associated with the epithelial–mesenchymal transition

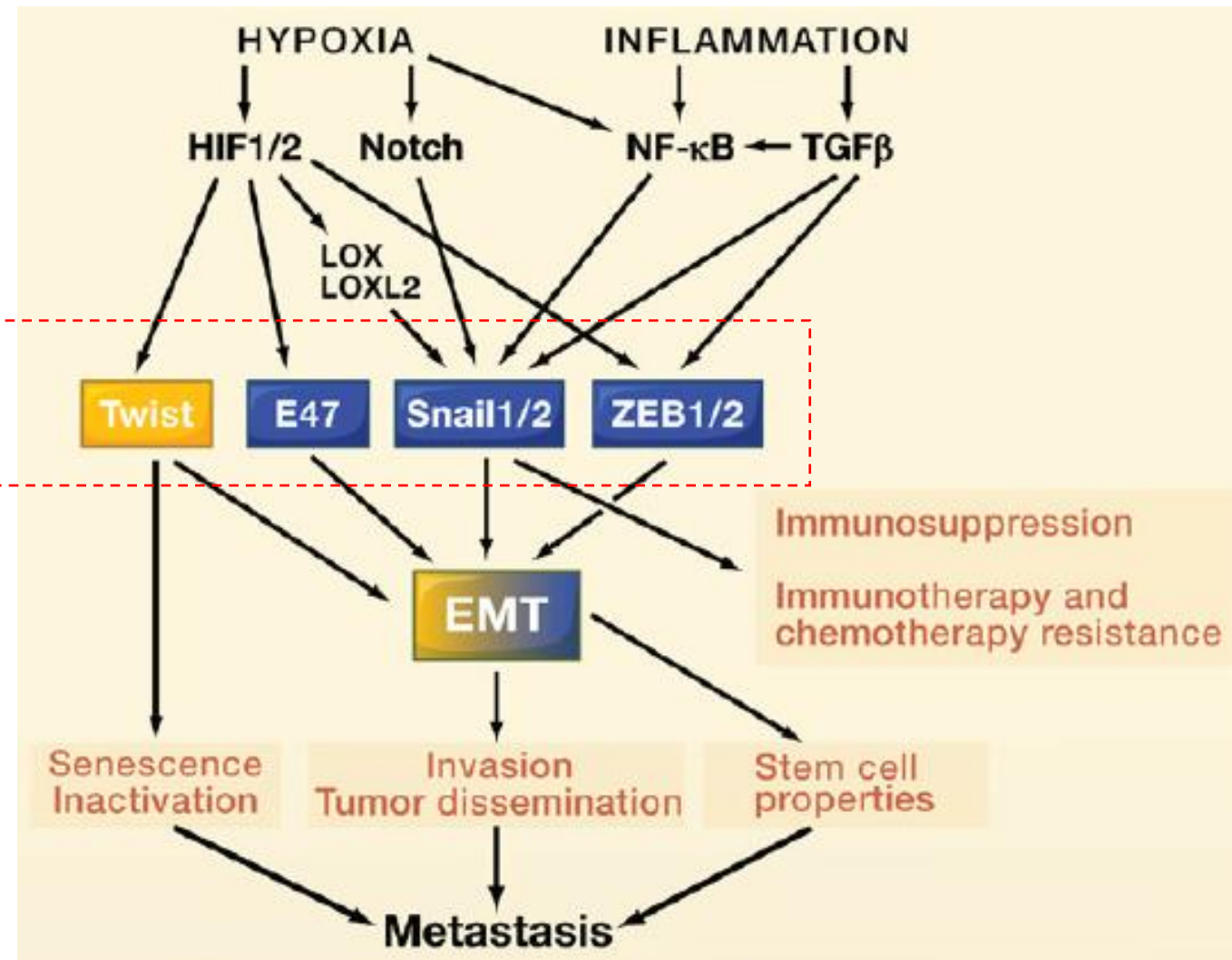
Loss of

Cytokeratin (intermediate filament) expression
Epithelial adherens junction protein (E-cadherin)
Epithelial cell polarity

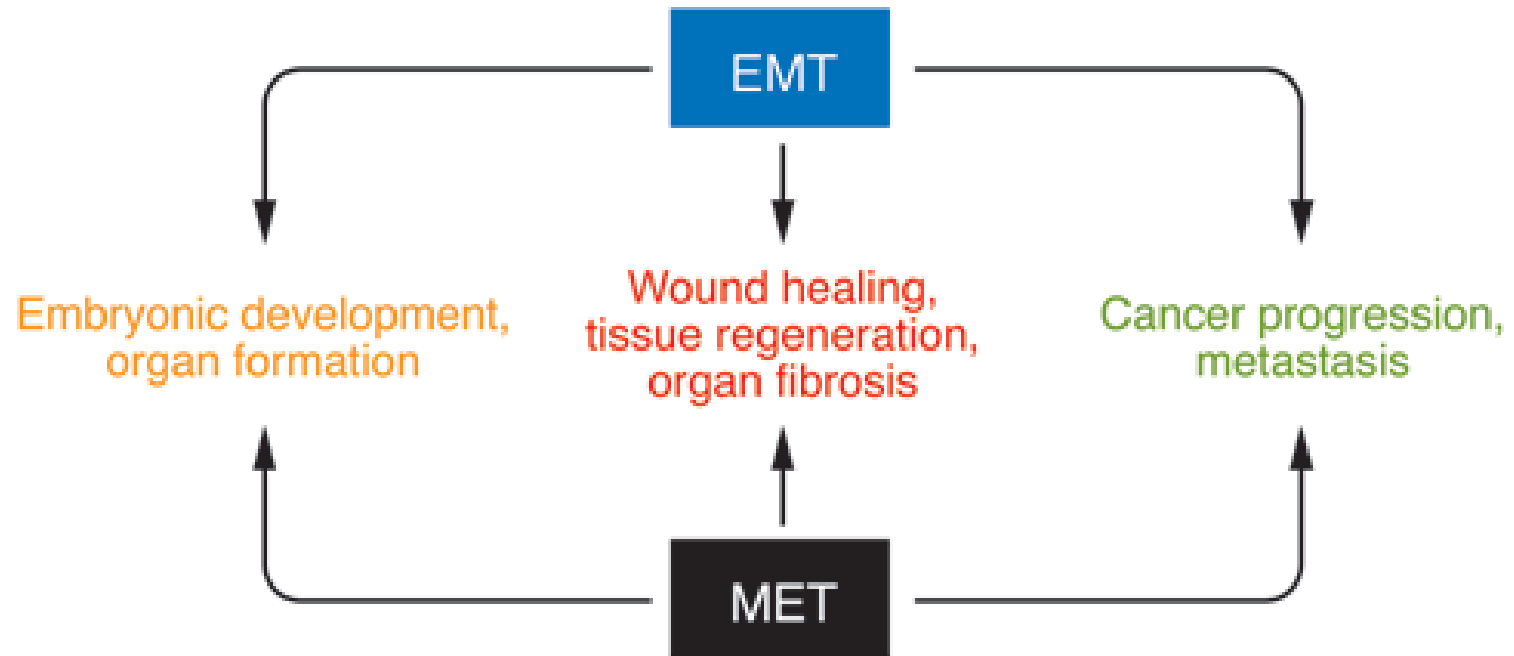
Acquisition of

Fibroblast-like shape
Motility
Invasiveness
Mesenchymal gene expression program
Mesenchymal adherens junction protein (N-cadherin)
Protease secretion (MMP-2, MMP-9)
Vimentin (intermediate filament) expression
Fibronectin secretion
PDGF receptor expression
 α v β 6 integrin expression

Fatores de transcrição



Quando a EMT e a MET ocorrem?



O microambiente é determinante na progressão tumoral

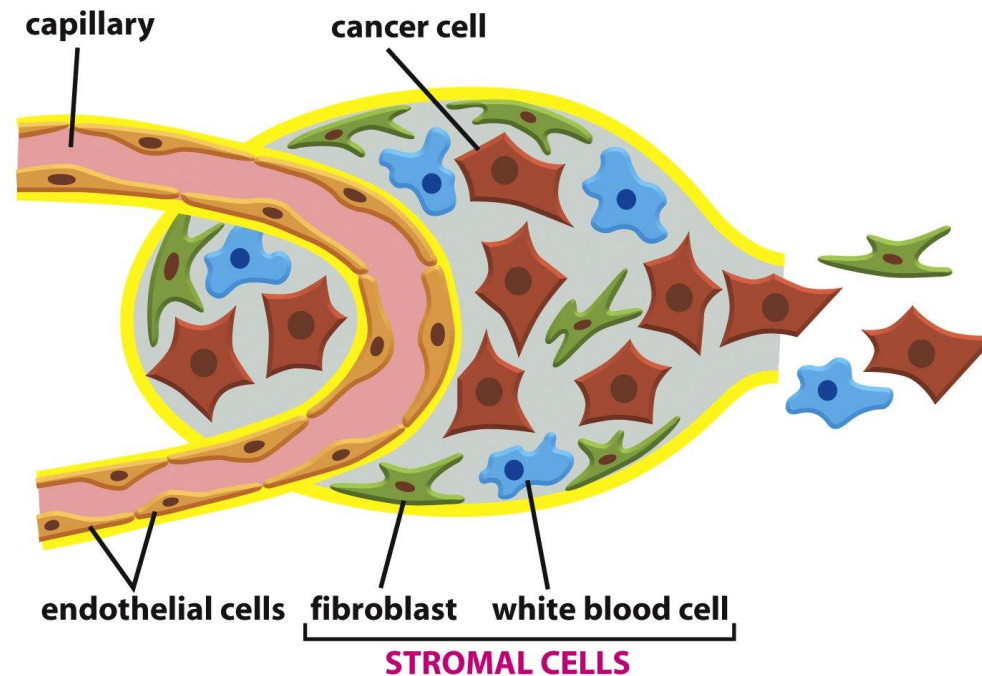
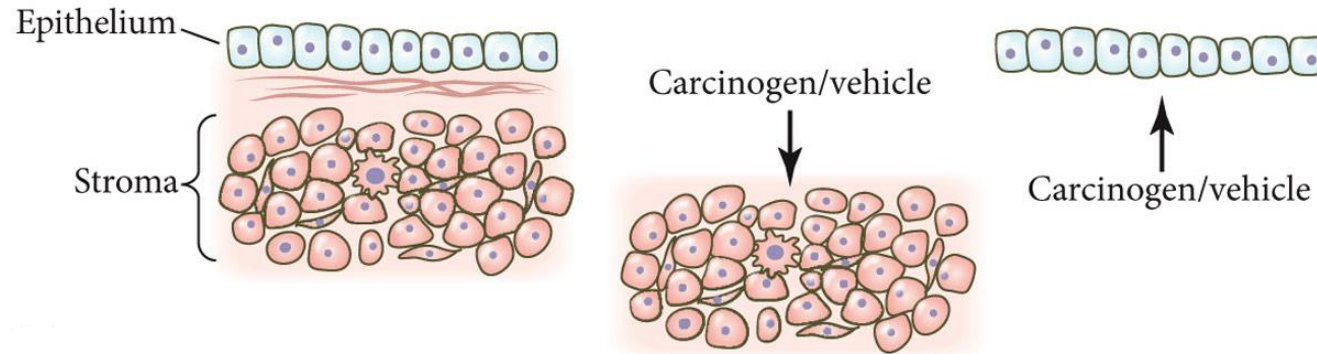


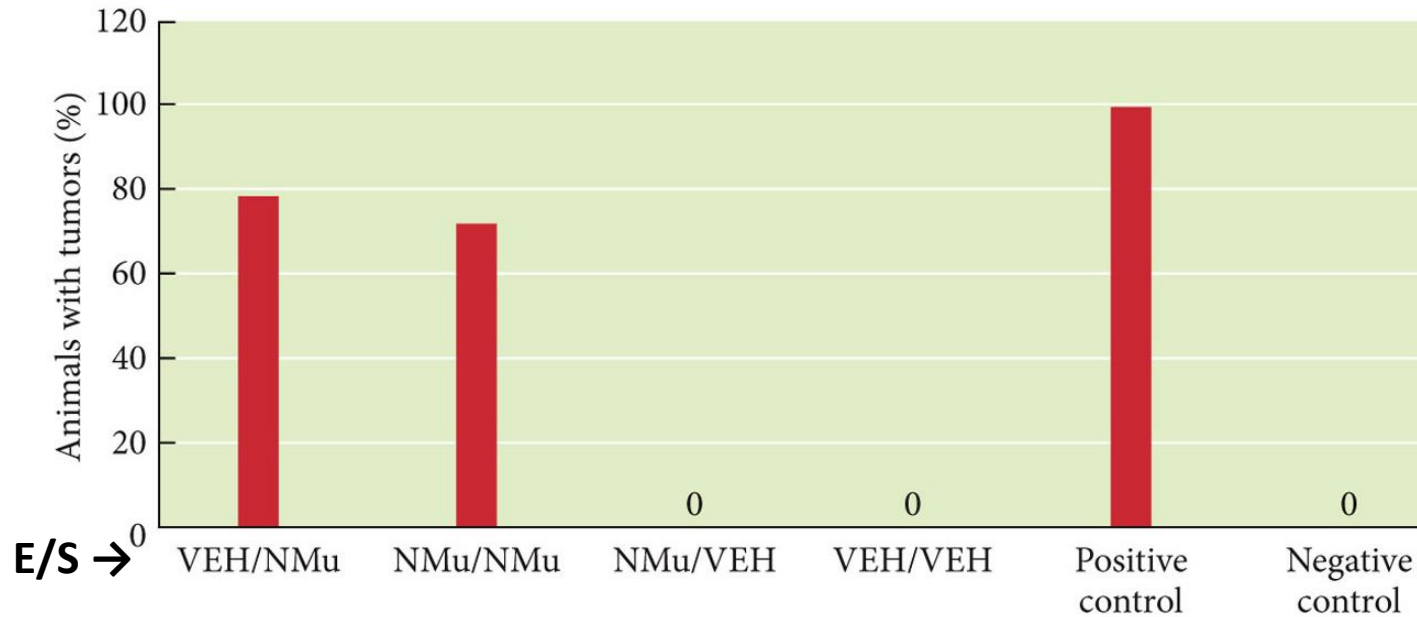
Figure 20-19 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

NMu – carcinógeno VEH - veículo

(A)



(B)



Somente quando o estroma (= microambiente) é exposto ao carcinógeno ocorre formação de tumor

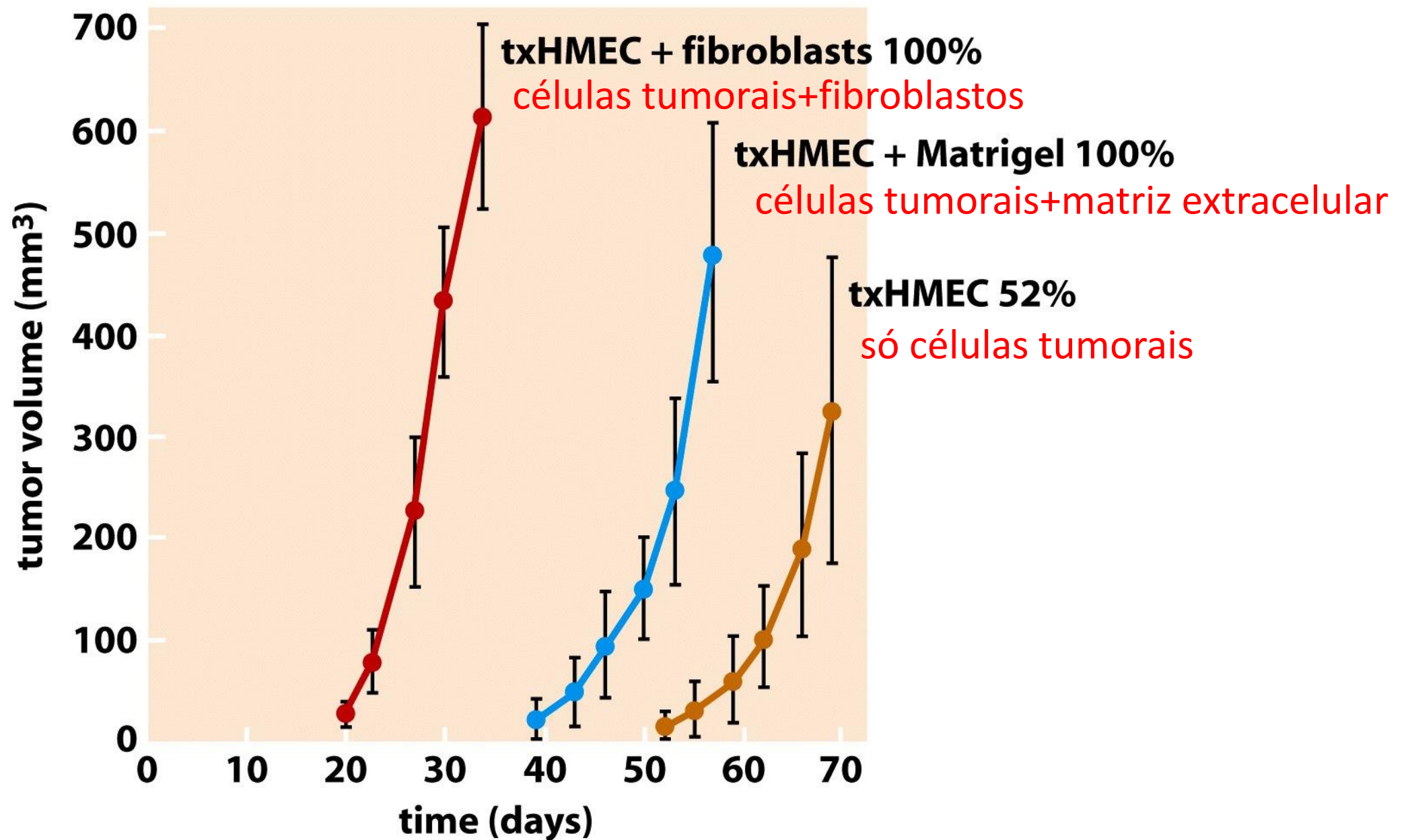


Figure 13-20 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Capítulos 20

