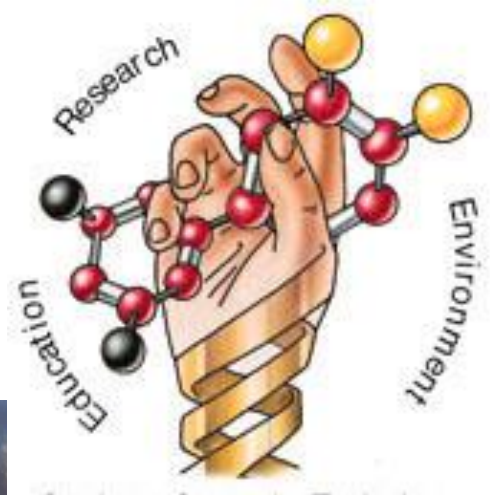


Mutagênese e Carcinogênese

Profa. Ana Paula Loureiro
apmlou@usp.br



Is this stream polluted?



Parte 1



O que é câncer?

➤ Definição da *American Cancer Society*

- “grupo de doenças caracterizadas por crescimento descontrolado e migração de células anormais. Se a migração não for controlada, pode resultar na morte.”

➤ Tumor

➤ Dois tipos:

- **Benigno** (não-canceroso) – não é câncer!
 - Não se espalha; pode se tornar maligno em alguns casos.
- **Maligno** (canceroso) – é câncer!
 - Possui o potencial de se espalhar para outros tecidos.

Incidência de câncer X Idade

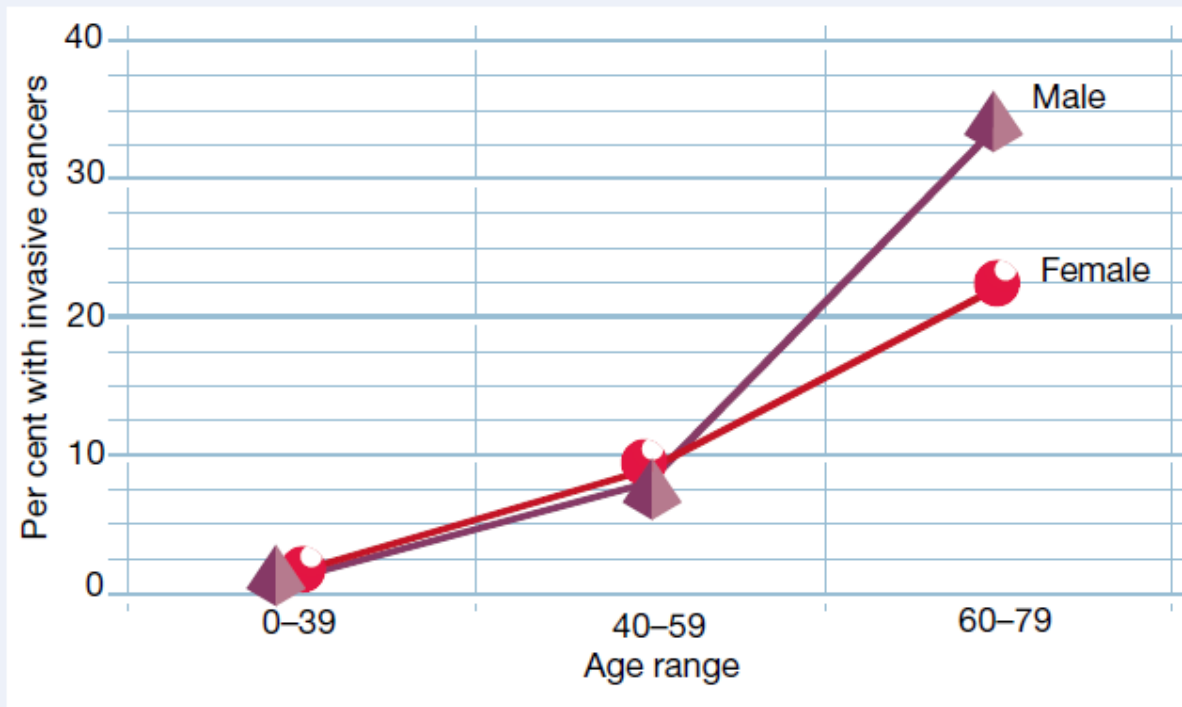


Figure 1 Cancer incidence as a function of age. Incidence of invasive cancer plotted against age ranges reveals exponential increase from age 40–80 years (ref. 1). Purple, male; red, female. Note that beyond age 80, incidence of cancers plateau⁹⁴.

Novos casos em 2018:

~ 18,1 milhões

Bray *et al.*, 2018. CA: Cancer J Clin. 68, 394-424.

Taxas de mortalidade por câncer (*age-standardized*)

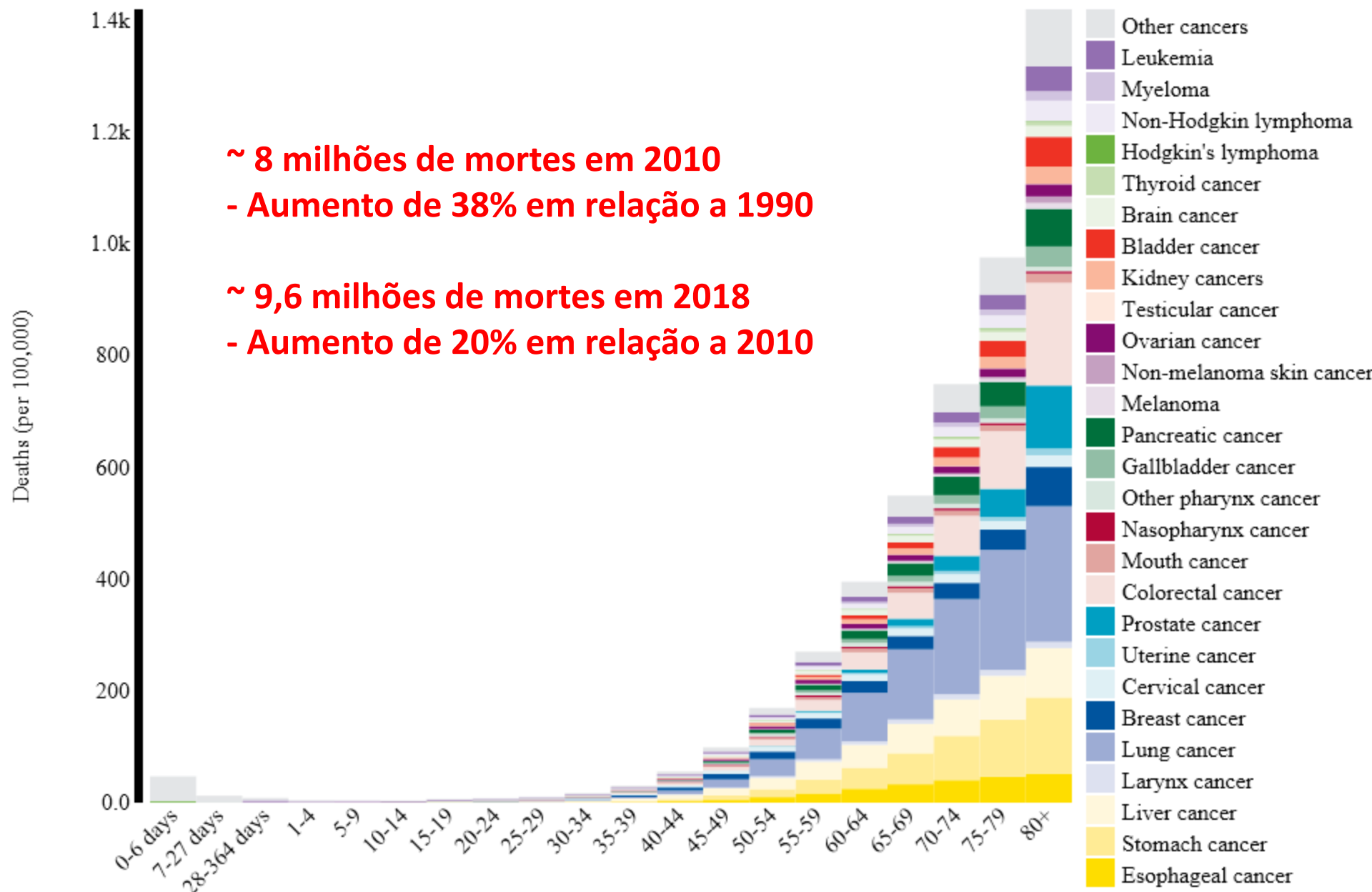


TABLE 1. New Cases and Deaths for 36 Cancers and All Cancers Combined in 2018

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)	NO. OF DEATHS (% OF ALL SITES)
Lung	2,093,876 (11.6)	1,761,007 (18.4)
Breast	2,088,849 (11.6)	626,679 (6.6)
Prostate	1,276,106 (7.1)	358,989 (3.8)
Colon	1,096,601 (6.1)	551,269 (5.8)
Nonmelanoma of skin	1,042,056 (5.8)	65,155 (0.7)
Stomach	1,033,701 (5.7)	782,685 (8.2)
Liver	841,080 (4.7)	781,631 (8.2)
Rectum	704,376 (3.9)	310,394 (3.2)
Esophagus	572,034 (3.2)	508,585 (5.3)
Cervix uteri	569,847 (3.2)	311,365 (3.3)
Thyroid	567,233 (3.1)	41,071 (0.4)
Bladder	549,393 (3.0)	199,922 (2.1)
Non-Hodgkin lymphoma	509,590 (2.8)	248,724 (2.6)
Pancreas	458,918 (2.5)	432,242 (4.5)
Leukemia	437,033 (2.4)	309,006 (3.2)
Kidney	403,262 (2.2)	175,098 (1.8)
Corpus uteri	382,069 (2.1)	89,929 (0.9)
Lip, oral cavity	354,864 (2.0)	177,384 (1.9)
Brain, nervous system	296,851 (1.6)	241,037 (2.5)
Ovary	295,414 (1.6)	184,799 (1.9)
Melanoma of skin	287,723 (1.6)	60,712 (0.6)
Gallbladder	219,420 (1.2)	165,087 (1.7)
Larynx	177,422 (1.0)	94,771 (1.0)
Multiple myeloma	159,985 (0.9)	106,105 (1.1)
Nasopharynx	129,079 (0.7)	72,987 (0.8)
Oropharynx	92,887 (0.5)	51,005 (0.5)
Hypopharynx	80,608 (0.4)	34,984 (0.4)
Hodgkin lymphoma	79,990 (0.4)	26,167 (0.3)
Testis	71,105 (0.4)	9,507 (0.1)
Salivary glands	52,799 (0.3)	22,176 (0.2)
Anus	48,541 (0.3)	19,129 (0.2)
Vulva	44,235 (0.2)	15,222 (0.2)
Kaposi sarcoma	41,799 (0.2)	19,902 (0.2)
Penis	34,475 (0.2)	15,138 (0.2%)
Mesothelioma	30,443 (0.2)	25,576 (0.3)
Vagina	17,600 (0.1)	8,062 (0.1)
All sites excluding skin	17,036,901	9,489,872
All sites	18,078,957	9,555,027

Source: GLOBOCAN 2018.

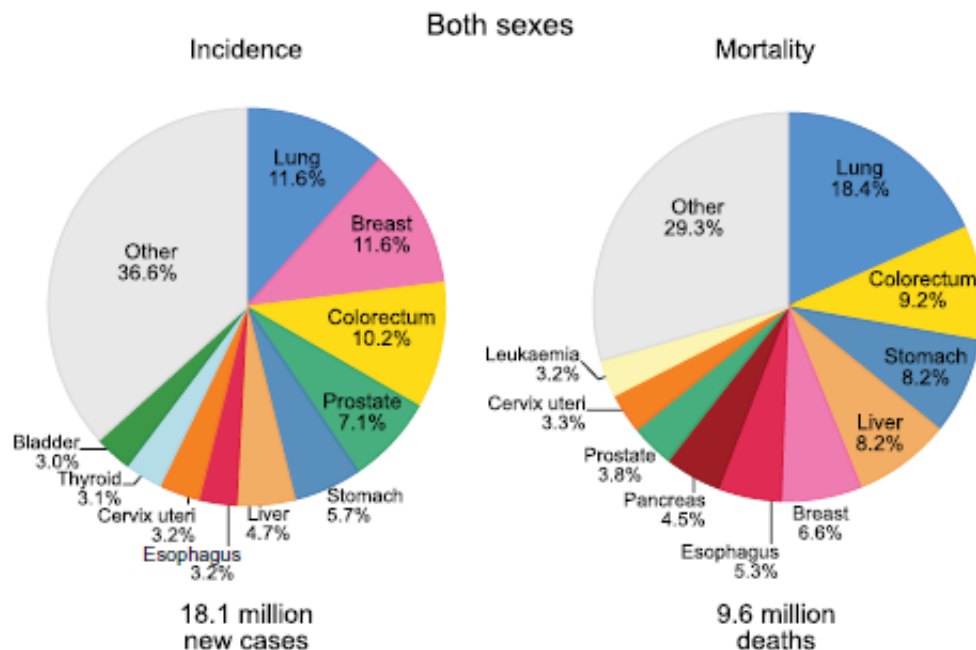
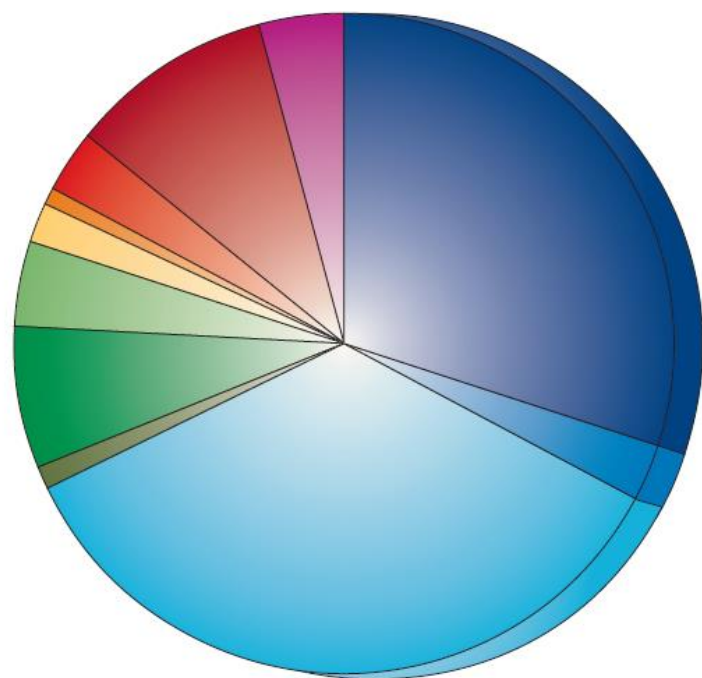


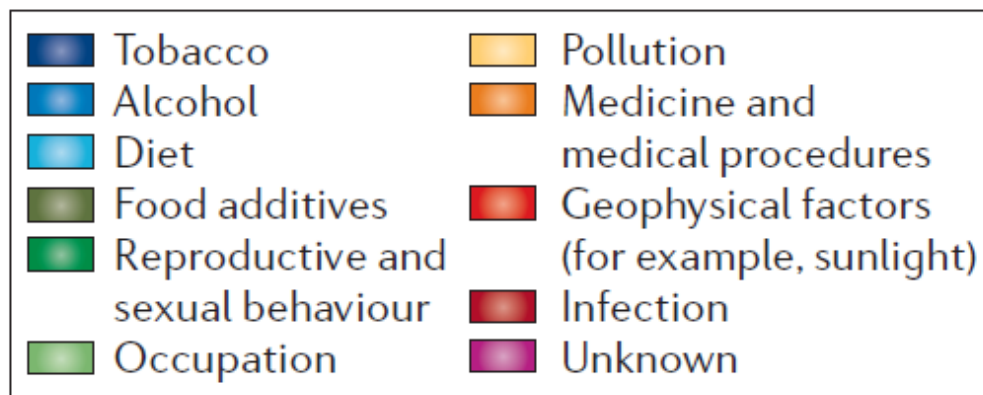
FIGURE 4. Pie Charts Present the Distribution of Cases and Deaths for the 10 Most Common Cancers in 2018 for (A) Both Sexes, (B) Males, and (C) Females. For each sex, the area of the pie chart reflects the proportion of the total number of cases or deaths; nonmelanoma skin cancers are included in the "other" category. Source: GLOBOCAN 2018.

Causas do câncer

De todos os casos de câncer, **70 a 90%** estão associados a fatores ambientais, comportamentais e dieta



Proporções de casos de câncer atribuídos a fatores não-hereditários



Colditz GA *et al.* (2006) Epidemiology—identifying the causes and preventability of cancer?
Nat. Rev. Cancer. **7**: 2–9 doi:10.1038/nrc1784

Exposição humana a carcinógenos

FONTE	CARCINÓGENO
ENDÓGENO	Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio
OCUPACIONAL	Solventes, metais, agrotóxicos, substâncias utilizadas na síntese de plásticos
DIETA	Cozimento de alimentos - aminas heterocíclicas Conservantes, Contaminantes - bissulfito de sódio, ácido nitroso, aflatoxina
ESTILO DE VIDA	Tabaco, Sol (luz UV)
MEDICAMENTO	Antineoplásicos
RADIAÇÃO	Raio X, radioterapia, testes nucleares
POLUIÇÃO	Efluentes industriais, gases de veículos, agrotóxicos, produtos da queima de matéria orgânica
BIOLÓGICO	Infecção crônica por vírus, bactérias

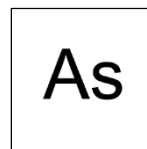
Substâncias carcinogênicas



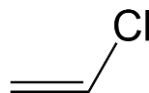
asbestos
tumores em
peritônio, sistema
respiratório



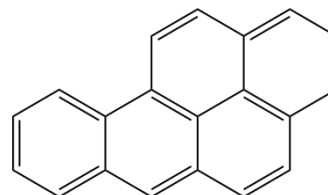
arsênio
tumores em pele,
pulmão, fígado,
bexiga




cloreto de vinila
tumores no
fígado




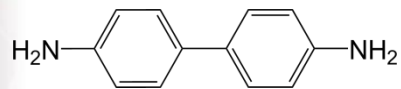
HPAs
tumores em pele,
pulmão




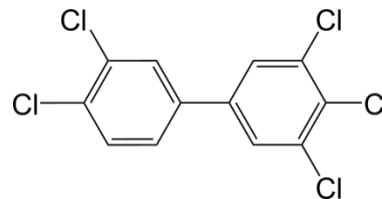
Substâncias carcinogênicas



aminas
aromáticas
tumores de
bexiga



bifenilas
policloradas
tumores de
fígado e mama



berílio, cromo,
cadmio, níquel
sistema
respiratório

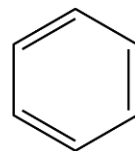
Be

Cr

Cd

Ni

benzeno
leucemia



TRABALHO E CÂNCER

Tumores podem estar relacionados à ocupação

TIPOS DE CÂNCER

POSSÍVEIS AGENTES CAUSADORES

Bexiga	Aminas aromáticas, benzeno, benzidina, cromo, fumo, poeira de metais, agrotóxicos, hpa (hidrocarboneto policíclico aromático), óleos e petróleo
Cavidade oral, faringe e laringe	Agrotóxicos, amianto, formaldeído, fuligem de carvão e poeiras de madeira, couro, cimento, cereais, tecidos, sílica e solventes orgânicos
Cérebro	Agrotóxicos, arsênico, radiação, ondas e campo eletromagnético, chumbo, mercúrio e óleo mineral
Estômago e esôfago	Poeiras da construção civil, de carvão e de metal, vapores de combustíveis fósseis, óleo mineral, herbicidas e ácido sulfúrico
Leucemias e mielodisplasias	Acrinonitrila, aminas aromáticas, agrotóxicos, antineoplásicos, benzeno, butadieno, compostos halogenados, óxidos de metais, radiação e solventes
Mama	Agrotóxicos, benzeno, campos eletromagnéticos de baixa frequência, campos magnéticos, compostos orgânicos voláteis, hormônios e dioxinas
Câncer do revestimento dos órgãos internos	Amianto
Pâncreas	Agrotóxicos, estireno, cloreto de vinila, epicloridina e solventes
Pulmão	Antineoplásicos, amianto, arsênico, asfalto, cádmio, chumbo, emissão de forno de coque e de gases combustíveis, fuligem, gases (amônia, óxido de nitrogênio, dióxido de cloro e enxofre), inseticidas não arsenicais, manganês, níquel, sílica e poeiras de carvão, madeira, quartzo e cimento, urânio e radiação ionizante

OCUPAÇÕES

Cabeleireiro, maquinista, mineiro, metalúrgico, motorista de caminhão, pintor, ferroviário, tecelão e trabalhador em forno de coque
Açougueiro, barbeiro, cabeleireiro, carpinteiro, encanador, instalador de carpete, mecânico de automóvel, mineiro, moldador e modelador de vidro, oleiro e pintor
Serviços elétricos e de telefonia, e trabalho rural
Engenheiros eletricista e mecânico, trabalhadores de extração de petróleo, motoristas de veículos a motor, trabalhadores de lavanderias, trabalhadores da indústria eletrônica e trabalhadores em limpeza
Trabalhador do setor elétrico e trabalhador da cadeia de petróleo
Cabeleireiro, operador de rádio e telefone, enfermeiro e auxiliar de enfermagem, comissário de bordo e trabalho noturno
Borracheiro, maquinista, mecânico, pintor e torneiro mecânico
Trabalho rural e trabalhadores de manutenção industrial
Bombeiro hidráulico, encanador, eletricista, mecânico de automóvel, mineiro, pintor, soldador, trabalho com isolamento, trabalho em navios e docas, trabalho na conservação de couro, trabalho na limpeza e manutenção e soprador de vidro

Fonte: Instituto Nacional do Câncer

Folha de São Paulo 01/05/2012

Vinte mil pessoas terão câncer por causa do emprego

VENCESLAU BORLINA FILHO
DO RIO

Estimativa do INCA

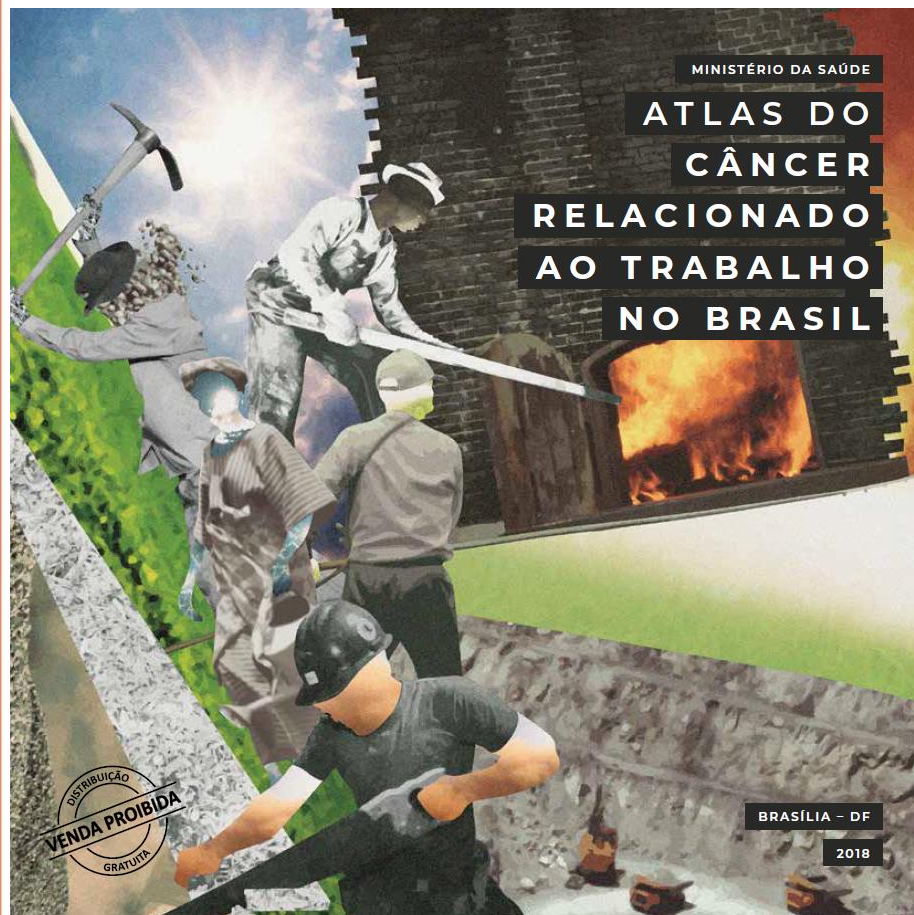


4% dos 518.510
indivíduos
diagnosticados com
câncer em 2012 tiveram
como causa o trabalho

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA)



Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho



1907 – Início do processo de registro de compostos químicos promovido pela *American Chemical Society*.

12.000 compostos catalogados

2016 – **+116 milhões** de compostos catalogados



ACS | Journals | C&EN | CAS | Languages ▾

Site Search

Log In To:

Products

Content

Training

Contact Us

News

About CAS

Content

▶ Chemical Substances
References
Reactions
Chemical Suppliers
Regulated Chemicals

Chemical Industry Notes
Markush
At a Glance

Home > Content > Chemical Substances

CAS REGISTRY - The gold standard for chemical substance information

CAS REGISTRYSM contains more than 116 million unique organic and inorganic chemical substances, such as alloys, coordination compounds, minerals, mixtures, polymers and salts, and more than 66 million sequences—more than any other database of its kind.

When you need to positively identify a chemical substance, you can rely on the authoritative source for chemical names and structures of CAS REGISTRY. You can also identify your substance of interest by its [CAS Registry Number](#)[®], which is universally used to provide a unique, unmistakable identifier for chemical substances.

You can also use CAS REGISTRY to locate

- literature references to the substance
- [experimental and predicted property data](#) (boiling and melting points, etc.)
- CA Index Names and synonyms
- commercial availability
- preparative methods
- spectra

CAS Content

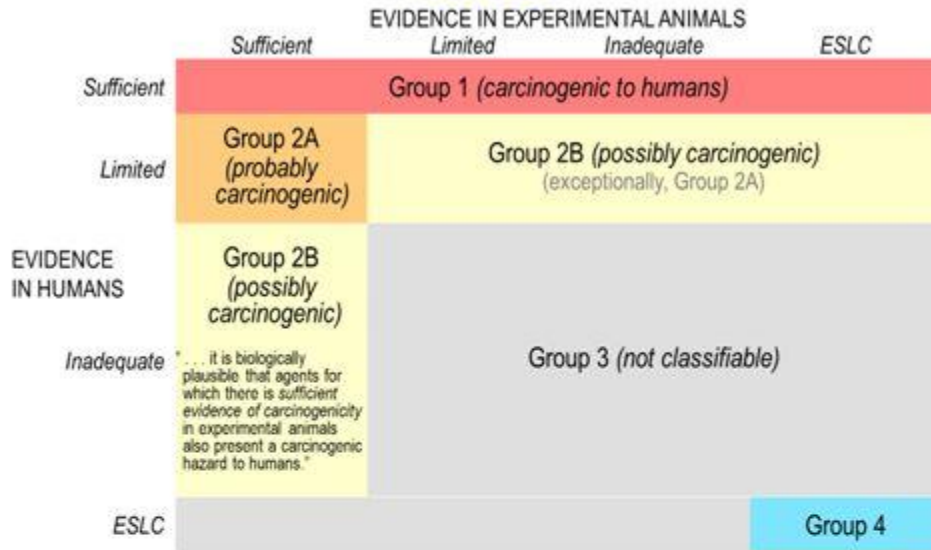
- [Chemical Substances](#) - CAS REGISTRY
- [References](#) - CAPLUS
- [Reactions](#) - CASREACT
- [Chemical Suppliers](#) - CHEMCATS
- [Regulated Chemicals](#) - CHEMLIST
- [Chemical Industry Notes](#) - CIN
- [Markush](#) - MARPAT

100 Millionth Substance

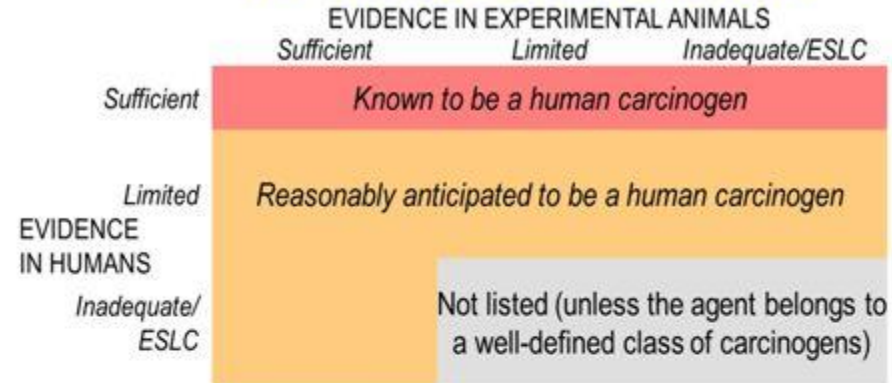
In honor of CAS REGISTRY reaching 100 Million substances we compiled some fun facts.

<http://www.cas.org>

IARC



NTP (Report on Carcinogens)



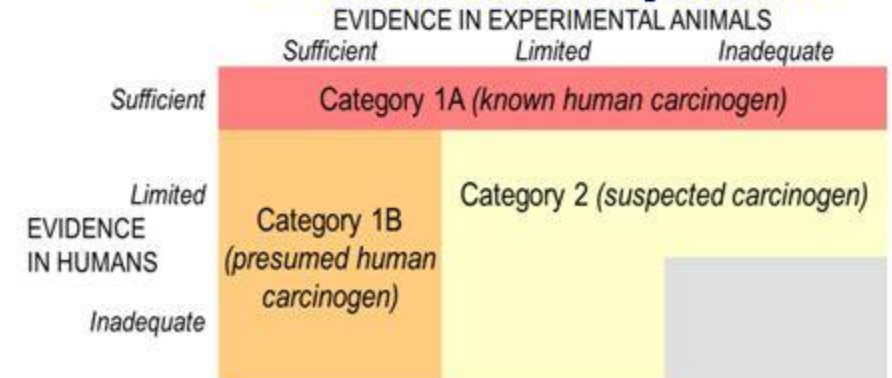
California EPA



US EPA (Cancer classification)

1986 Guidelines	1999 Interim Guidelines	2005 Guidelines
A: Human carcinogen	Carcinogenic to humans	Carcinogenic to humans
B1: Probable human carcinogen (limited human data)	Likely to be carcinogenic to humans	Likely to be carcinogenic to humans
B2: Probable human carcinogen (inadequate or no human data)	Suggestive evidence of carcinogenicity, but not sufficient to assess human carcinogenic potential	Suggestive evidence of carcinogenic potential
C: Possible human carcinogen	Data inadequate for assessment of human carcinogenic potential	Inadequate information to assess carcinogenic potential
D: Not classifiable	Not likely to be carcinogenic to humans	Not likely to be carcinogenic to humans

Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals



ESLC, evidence suggests lack of carcinogenicity

IARC Carcinogen Classification

GROUP	MEANING	AGENTS
1	Carcinogenic to humans	118 Includes tobacco, alcohol, and processed meat
2A	Probably carcinogenic to humans	75 Includes anabolic steroids, UV radiation, and red meat
2B	Possibly carcinogenic to humans	288 Includes coffee (urinary bladder) gasoline, and nickel
3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	503 Includes caffeine, tea, and acrylic fibers,
4	Probably not carcinogenic to humans	1 Caprolactam: common synthetic polymer

Substâncias e circunstâncias carcinogênicas

IARC – Grupo 1

~ 100



Substâncias carcinogênicas para seres humanos

Exs.: benzeno, benzydina, cádmio, berílio, cromo VI, óxido de etileno, formaldeído, cloreto de vinila, sílica, etc

Circunstâncias de exposição carcinogênicas para humanos

Exs.: produção de alumínio, manufatura e reparo de calçados, produção de coque, indústria da borracha, etc

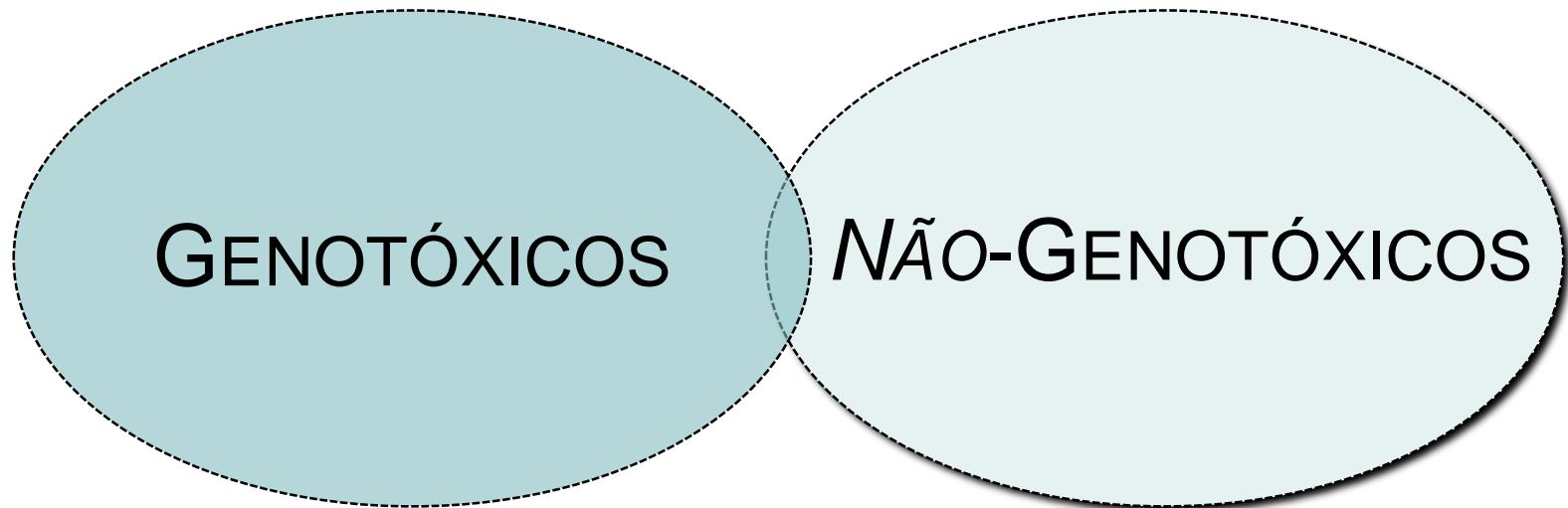
Características das substâncias carcinogênicas

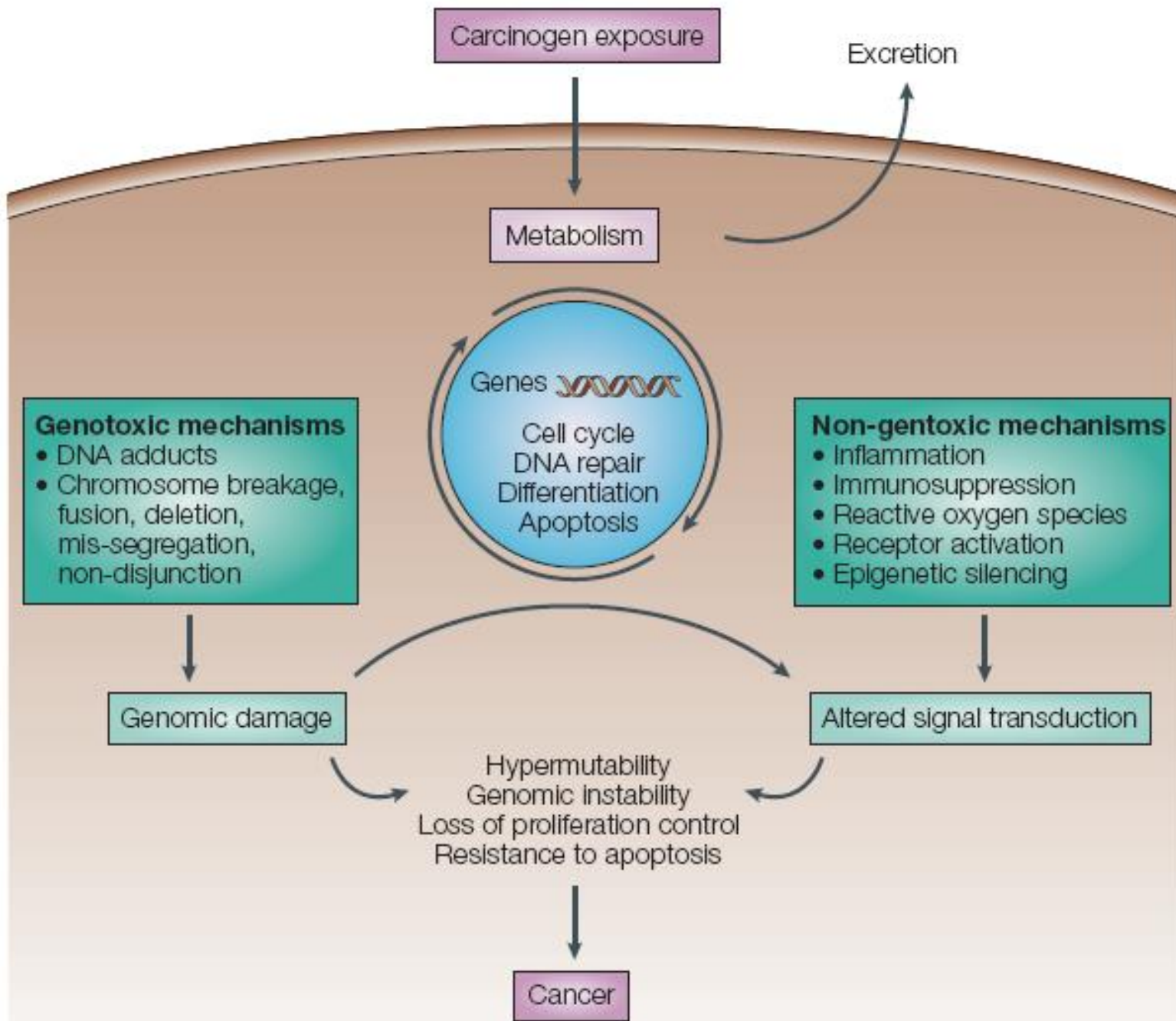
- Agem como **eletrófilos** diretamente ou após ativação metabólica
- **Genotóxicas**
- Alteram o reparo do DNA ou causam instabilidade genômica
- Induzem **alterações epigenéticas**
- Induzem estresse redox
- Induzem inflamação crônica
- Imunossupressoras
- Modulam efeitos mediados por receptor
- Causam imortalização
- Alteram a proliferação ou morte celular, ou o fornecimento de nutrientes

*Environmental Health
Perspectives* **124**, 713-
721, 2016

Agentes carcinogênicos

MECANISMOS DE AÇÃO



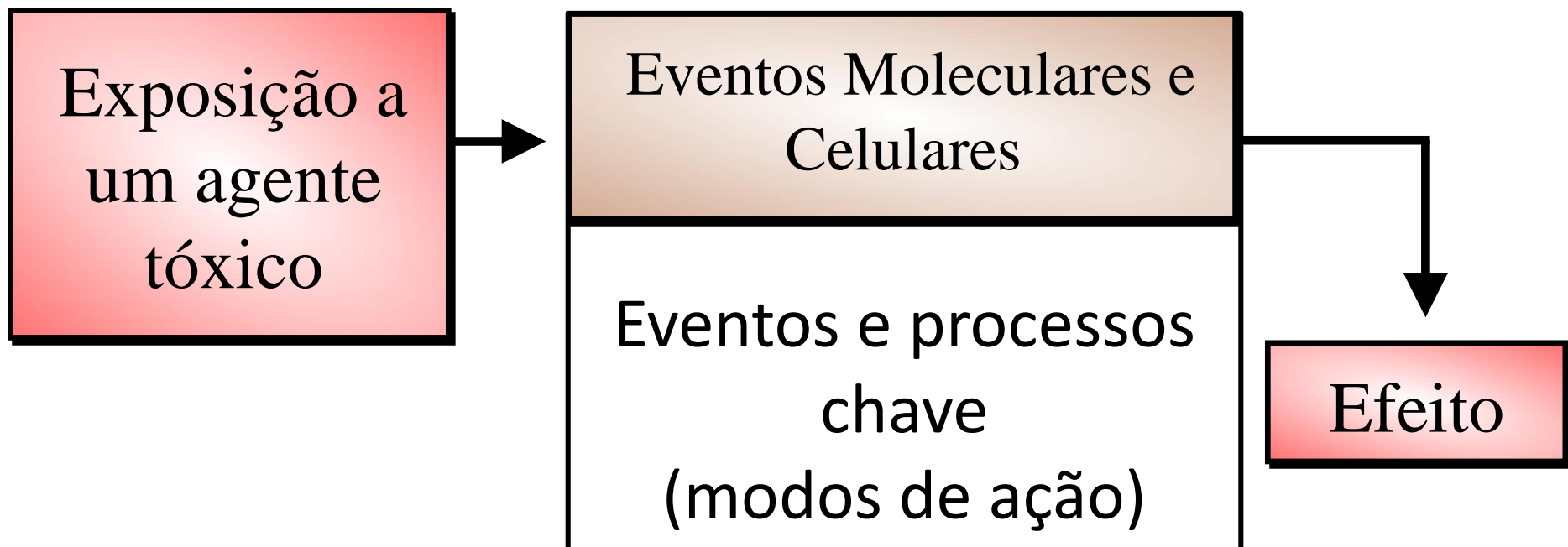


Parte 2

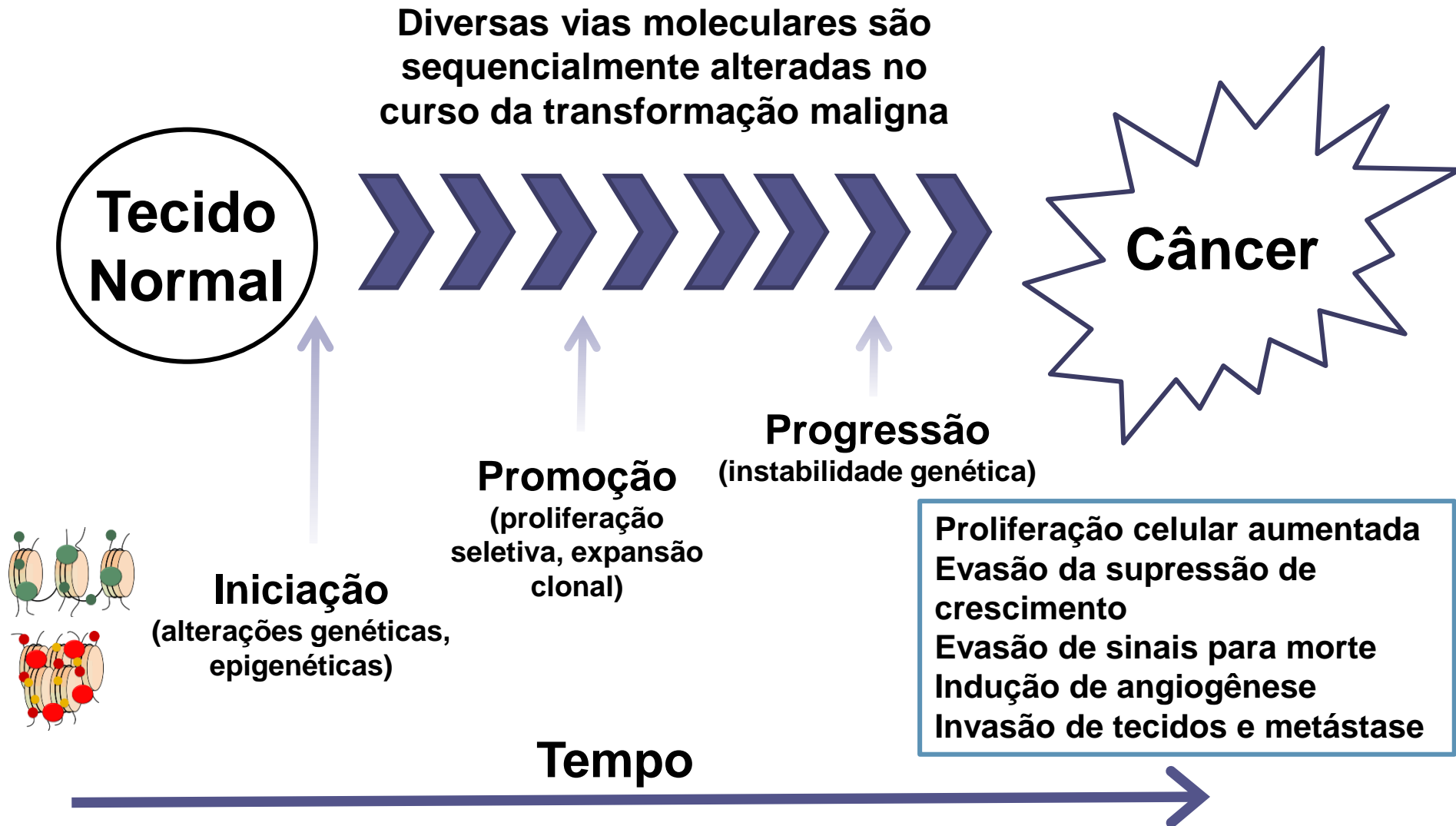


Carcinogênese

Como as substâncias levam ao desenvolvimento de câncer?



Desenvolvimento do câncer: um processo de múltiplas etapas



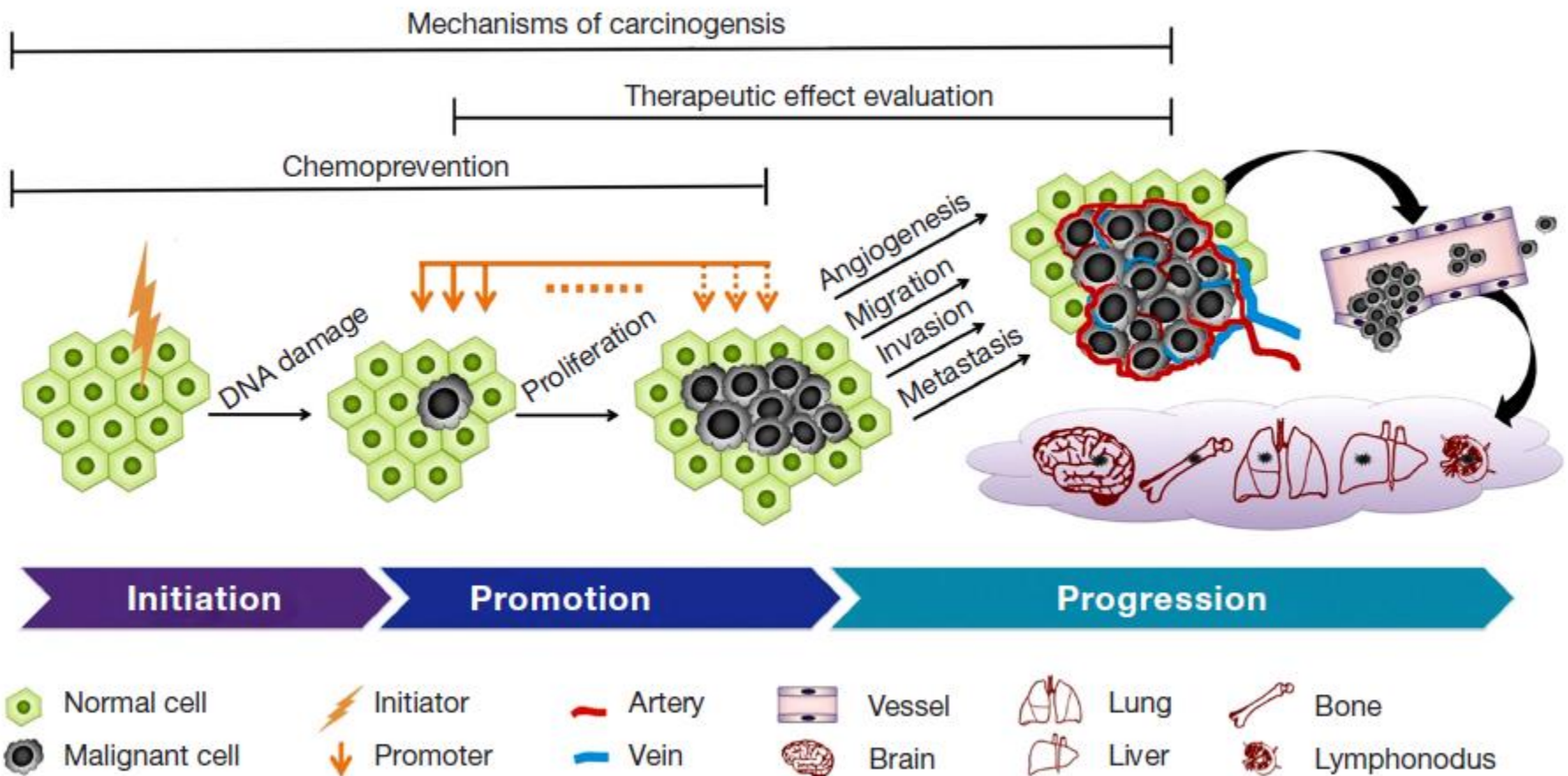
Desenvolvimento do câncer: um processo de múltiplas etapas

© Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. All rights reserved.

www.amepc.org/qims

Quant Imaging Med Surg 2015;5(5):708-729

Liu et al. Animal primary cancer models for research

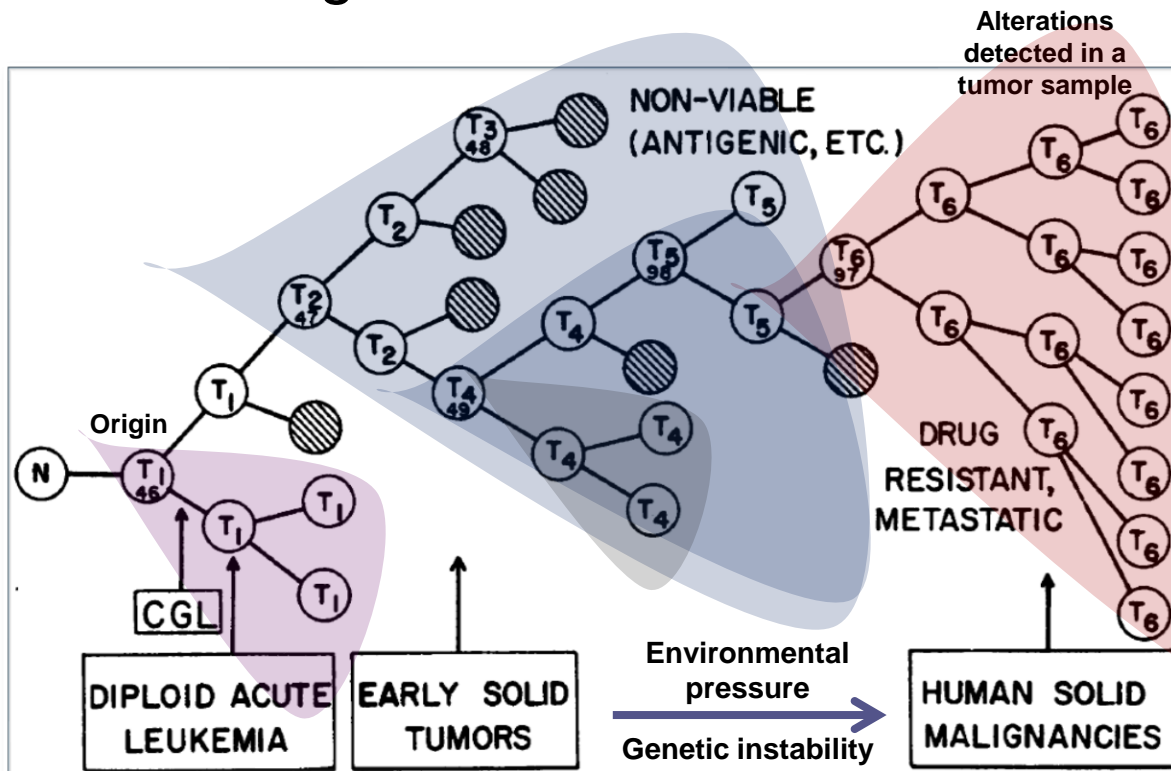


Câncer

- Em expansão
- Dinâmico
- Heterogêneo

Origem:
Uma célula?
Muitas células?

Peter C. Nowell, 1976.
The clonal evolution of
tumor cell populations.
Science 194, 23-28.



Como as alterações
ocorrem ao longo
do tempo?

“Sequential selection by
an evolutionary process
of sublines which are
increasingly abnormal,
both genetically and
biologically.”

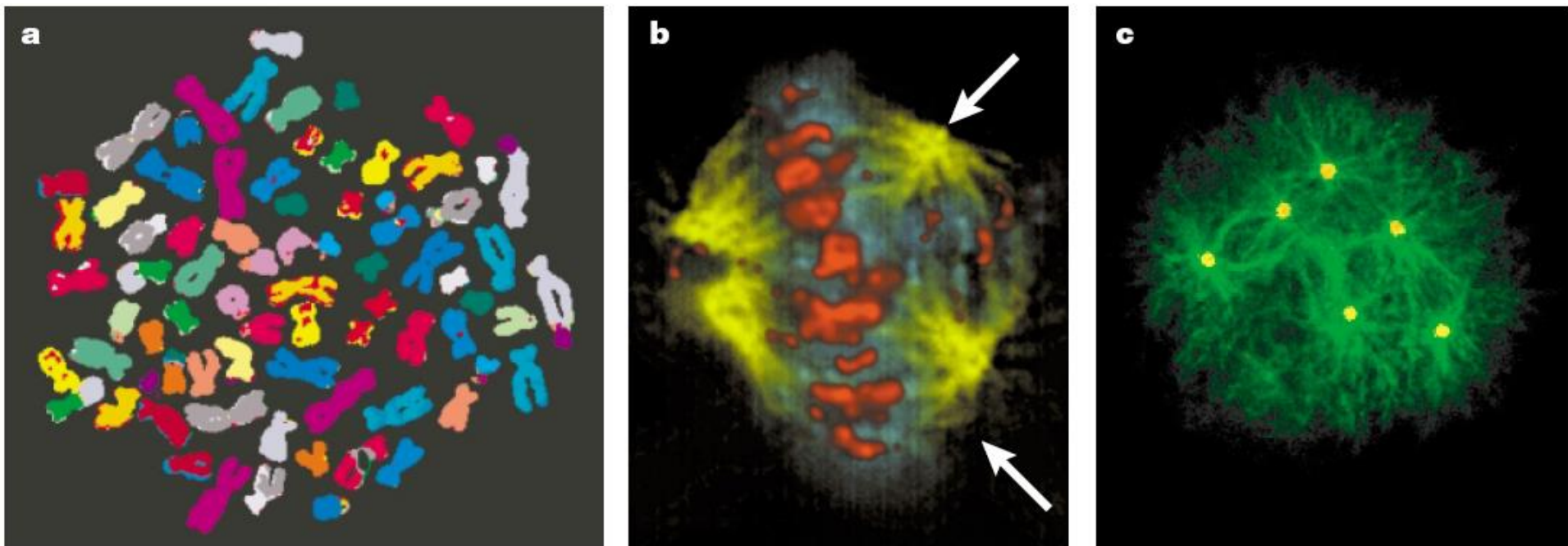


Figure 2 | **Examples of mitotic abnormalities in cancer cells.** **a** | Aneuploidy in a colorectal cancer cell. In this example, chromosomes have been 'painted' with chromosome-specific hybridization probes labelled with distinct fluorochromes, allowing careful inspection of both chromosome structure and number. This particular cell is highly aneuploid, with several chromosomes present in three or more copies. **b** | Abnormal mitotic spindles in oral cancer cells. This cell was stained for kinetochore regions of chromosomes (red), spindle microtubules (yellow), and chromosomal DNA (green), revealing an aberrant tetrapolar spindle structure (arrows)⁸. **c** | Amplification of centrosomes in prostate cancer. This cell contains six pericentrin-containing centrosomes (yellow), which nucleate multiple microtubules (green). (Figure 2b reproduced with permission from REF. 8 © (2000) National Academy of Sciences, USA; Figure 2c reproduced with permission from REF. 7 © (2001) Elsevier Science.)

Jallepalli and Lengauer 2001 Chromosome segregation and cancer: cutting through the mystery. *Nature Reviews Cancer* 1, 109-117.

Heterogeneidade tumoral

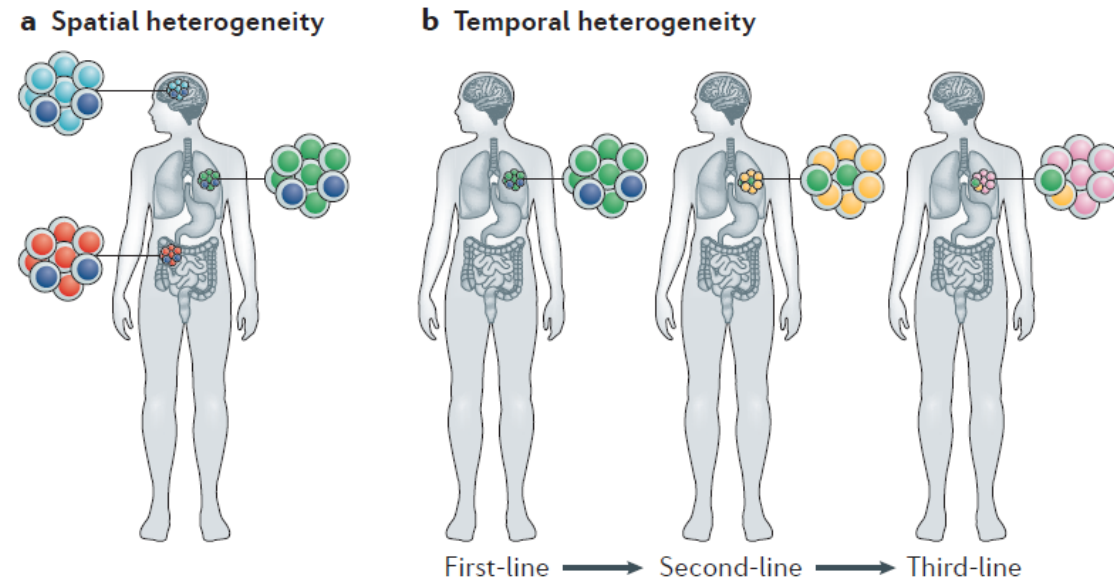


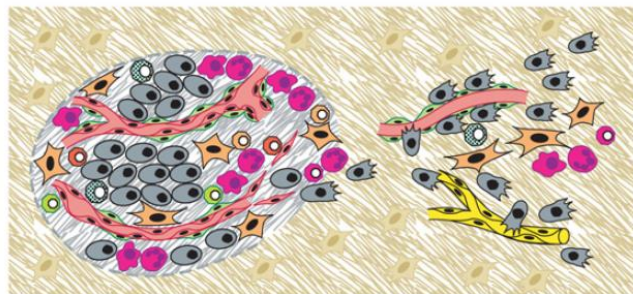
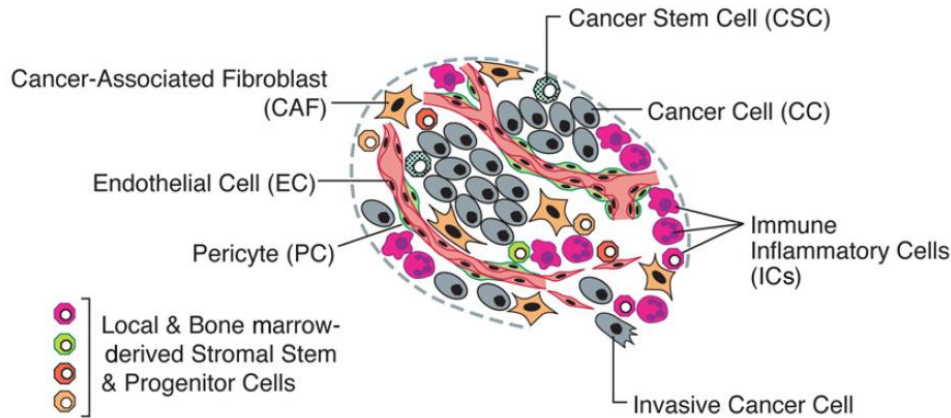
Figure 1 | **A conceptual framework for distinguishing between spatial and temporal intratumoural heterogeneity.** **a** | Spatial heterogeneity denotes an uneven distribution of cancer subclones across different regions of the primary tumour and/or metastatic sites. **b** | Temporal heterogeneity refers to variations in the molecular makeup of a single lesion over time, either as a result of natural progression of the tumour or as a result of exposure to selective pressures created by clinical interventions. Colours denote the presence of subclones with different genetic features.

“Distribuição não uniforme de subpopulações de células tumorais intra e inter sítios da doença (**heterogeneidade espacial**) ou variações temporais na composição molecular das células do câncer (**heterogeneidade temporal**)”

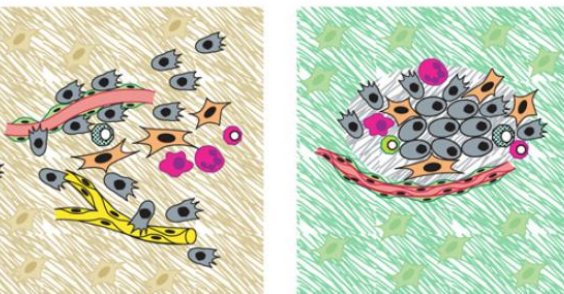
“Combustível para a resistência”

Marcadores associados com bom e mau prognóstico podem estar presentes em regiões distintas dentro do mesmo tumor. Os marcadores também mudam com o tempo.

Heterogeneidade tumoral



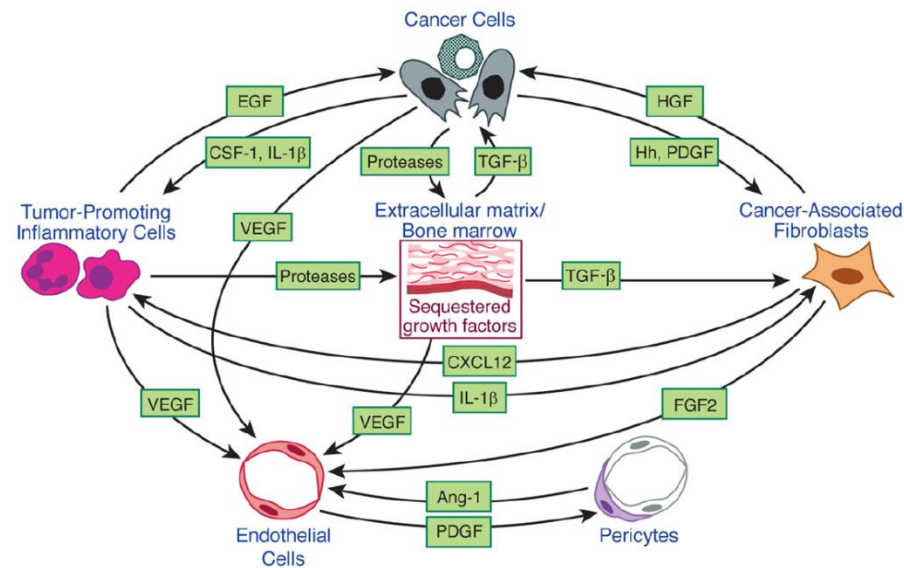
Core of Primary Tumor microenvironment



Invasive Tumor microenvironment



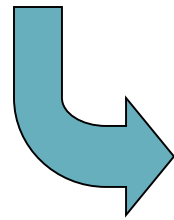
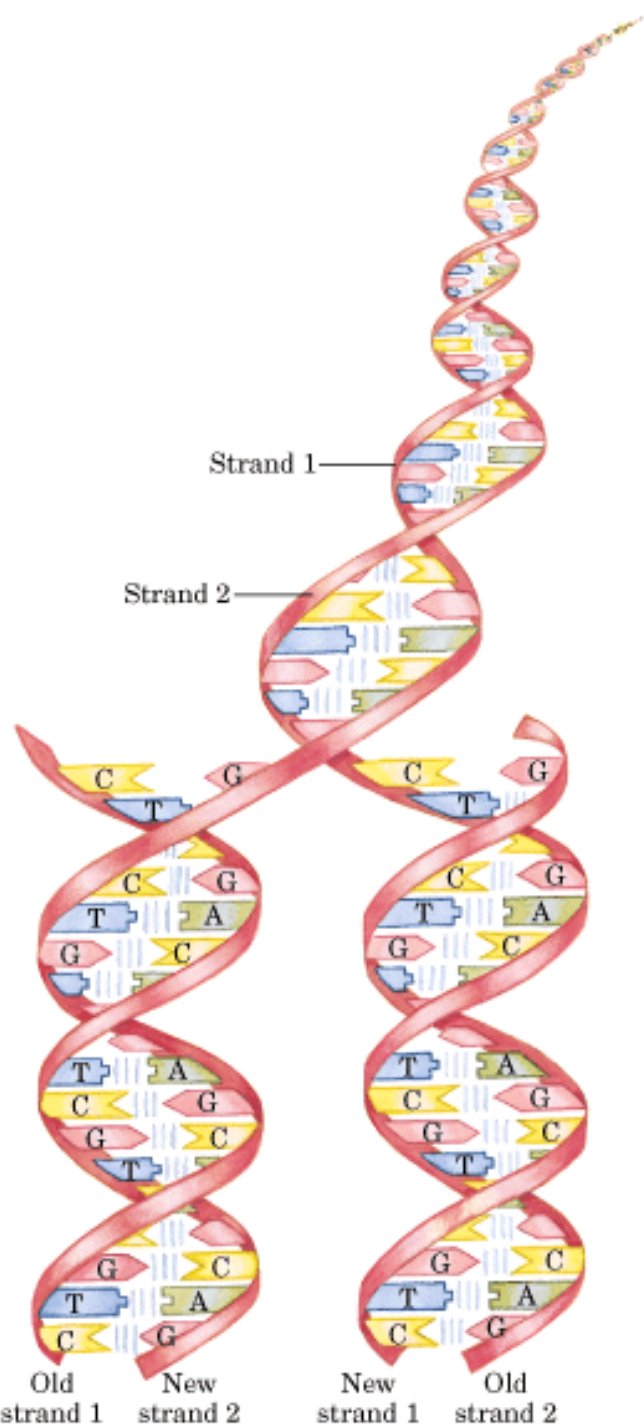
Metastatic Tumor microenvironment



Mutações espontâneas:

1-10/100 000 000

1-10/100 000 000 000



Fidelidade das DNA polimerases e proteínas acessórias juntamente com a atividade corretora.

Mutação → alteração da sequência de bases do DNA que é transmitida para as células filhas.

Fenótipo mutador

Milhares de mutações são encontradas em células de câncer, número que não pode ser atingido como consequência da taxa de mutação espontânea observada em células somáticas

Mutações em genes necessários para manter a estabilidade do genoma podem contribuir para a multiplicidade de mutações observadas em tumores

- Fidelidade de replicação do DNA (ex. DNA polimerases)
- Reparo do DNA (ex. reparo de pareamento errado)
- Segregação cromossômica
- Checkpoint de ciclo celular (ex. *TP53*, *ATM*, *CHK2*, *BUB1*)
- Apoptose

- Proto-oncogenes
- Genes supressores de tumor

+ mutações

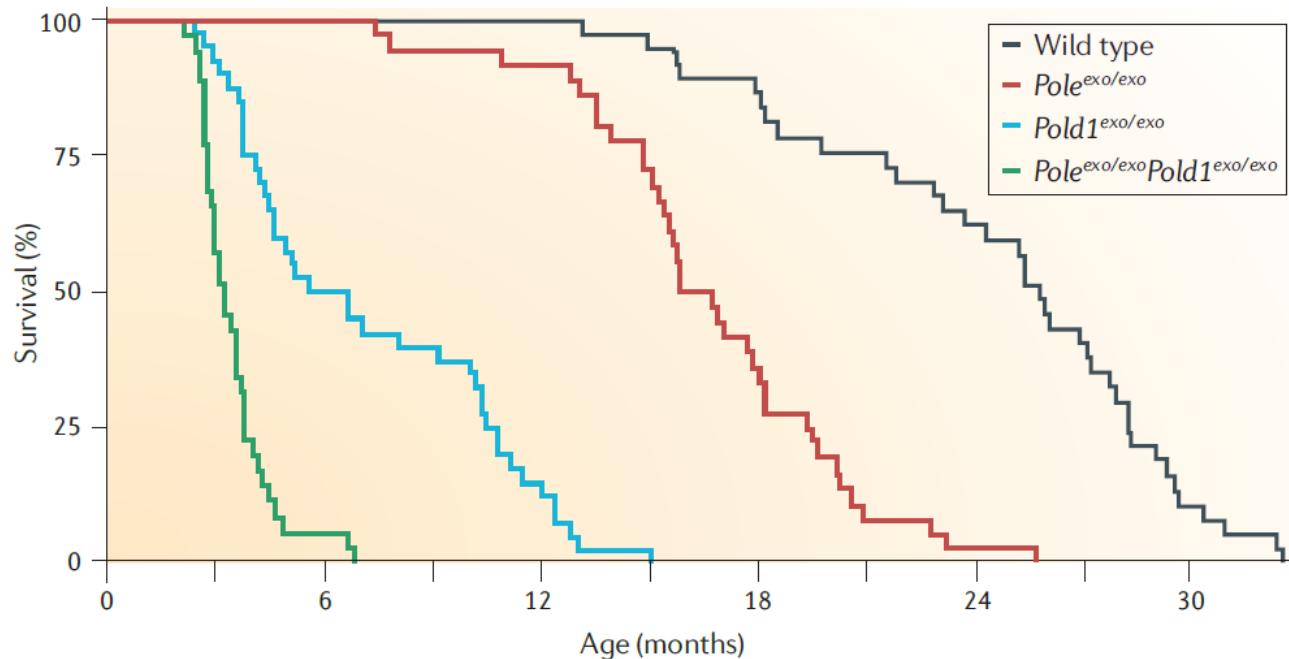
Mutações



Aumento da taxa de mutação

Fenótipo mutador

- DNA polimerases Pol δ e Pol ϵ mutadas perderam a atividade exonucleolítica corretora 3'-5'.
- Camundongos mutados apresentaram aumento da taxa de mutação e câncer.
- A sobrevivência reduzida correlacionou com o aumento da incidência de tumores.



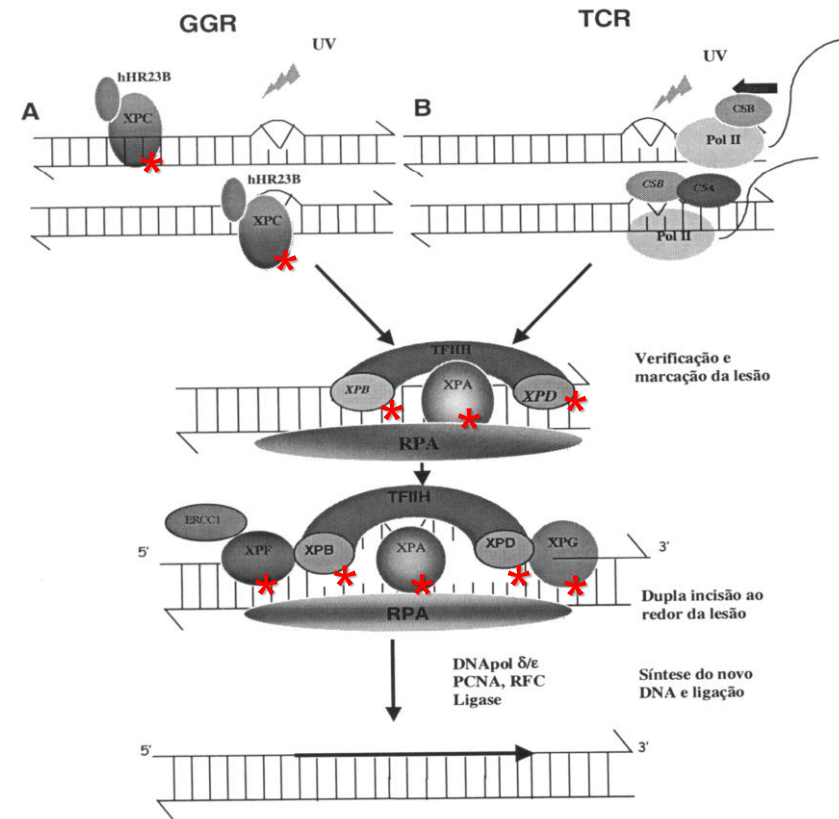
Albertson et al., 2009 DNA polymerase ϵ and δ proofreading suppress discrete mutator and cancer phenotypes in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106, 17101-17104.

Loeb 2011 Human cancers express mutator phenotypes: origin, consequences and targeting. *Nature Reviews Cancer* 11, 450-457.

Xeroderma Pigmentosum (XP)

- Indivíduos com deficiência no reparo do DNA (Nucleotide Excision Repair - NER)
- Alta susceptibilidade ao desenvolvimento de câncer de pele, degeneração neurológica progressiva, e envelhecimento precoce

~ 1000 vezes mais sensíveis à radiação UV



FOLHA ONLINE

26/04/2009 - 17h28

Doença rara impede menina de 8 anos em SC de se expor ao Sol

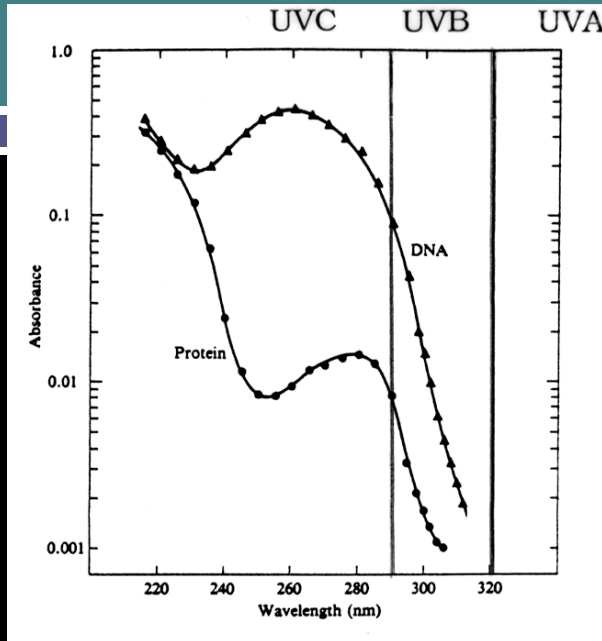
FERNANDA BASSETTE

da Folha de S.Paulo



* Possíveis proteínas mutadas

Danos em DNA por luz UV

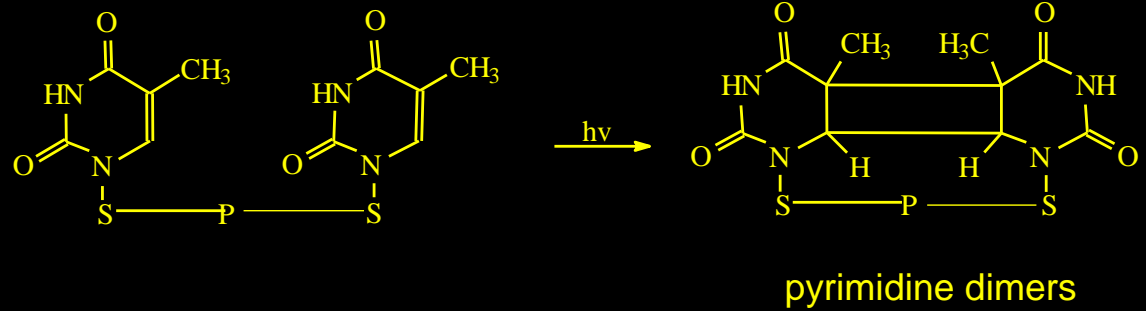


Absorption spectra of DNA (calf thymus) and a protein (BSA) at equal conc. ($\approx 20 \mu\text{g/mL}$).

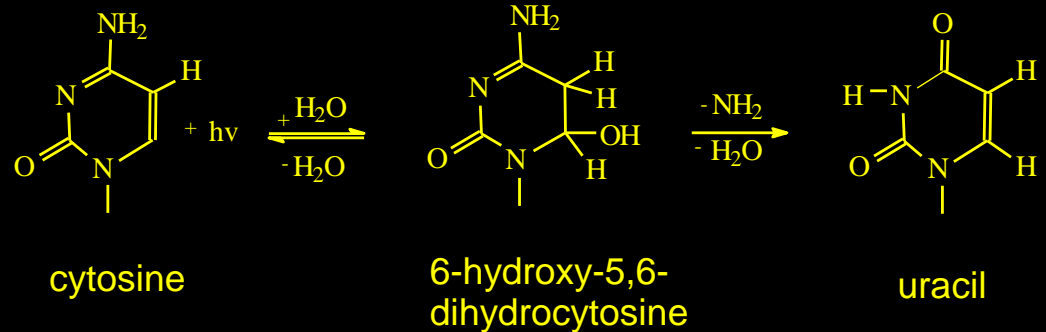
Adapted from: Harm W. (1980) *Biological Effects of Ultraviolet Radiation*. Cambridge University Press.

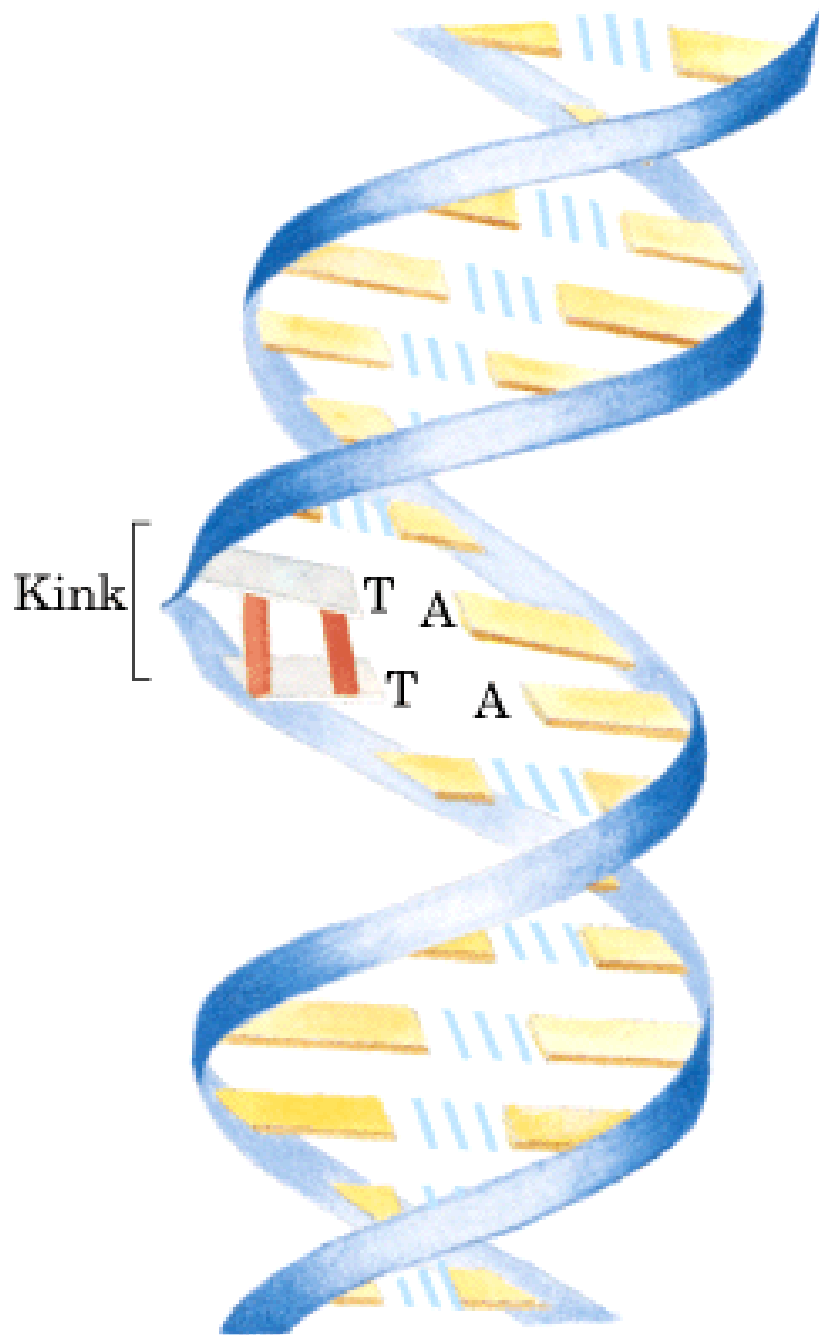


dimers:



hydrates:



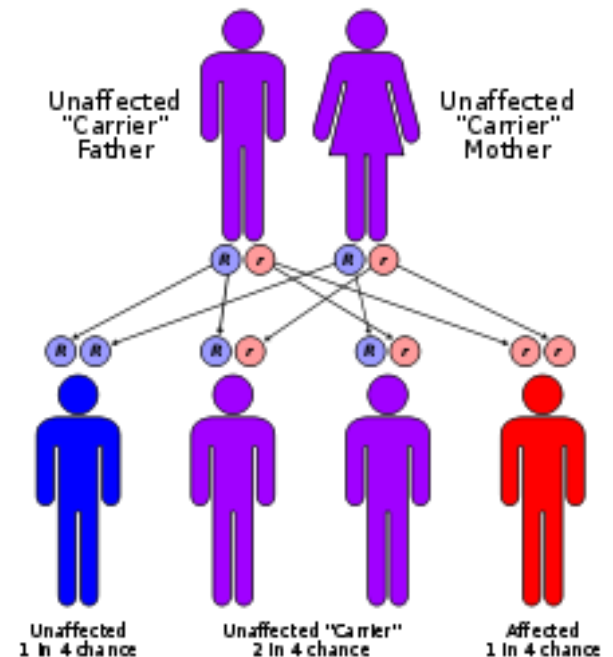
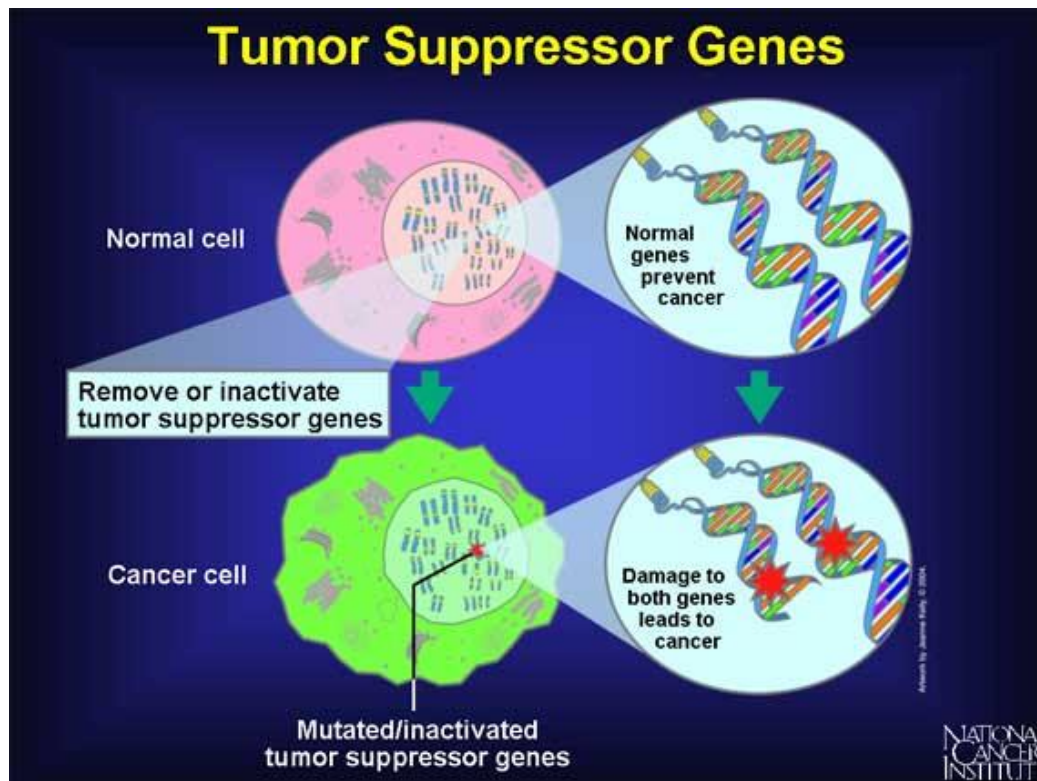


(b)

Evidência do envolvimento dessas lesões em fotocarcinogênese é fornecida pela alta proporção de mutações detectadas em sítios bipyrimidínicos em tumores de pele

Síndrome de Li-Fraumeni

- predisposição ao câncer em idade precoce
- mutação hereditária no gene *p53* (supressor de tumor)
- estudos recentes apontam para alta frequência dessa mutação entre brasileiros



- É estimado que cada célula de câncer na maioria dos tumores pode conter mais de 10.000 mutações.
- Um tumor, quando detectado clinicamente (1 cm³, 10⁸ – 10⁹ células), pode conter mais de 10¹¹ (100 bilhões) de mutações diferentes.
- Todo tumor pode conter genes mutados que tornarão algumas células resistentes a qualquer agente quimioterápico.
 - Necessidade de múltiplas drogas que tenham diferentes vias como alvos
 - Necessidade de drogas que induzam a perda de viabilidade celular, alterando simultaneamente a função de múltiplos genes (letalidade sintética, por exemplo, inibidores de PARP em pacientes com mutações em *BRCA1* ou *BRCA2*)

Iniciação → promoção → progressão

- Desestabilização integrada da expressão de genes que controlam o crescimento celular, sobrevivência, proliferação, migração.

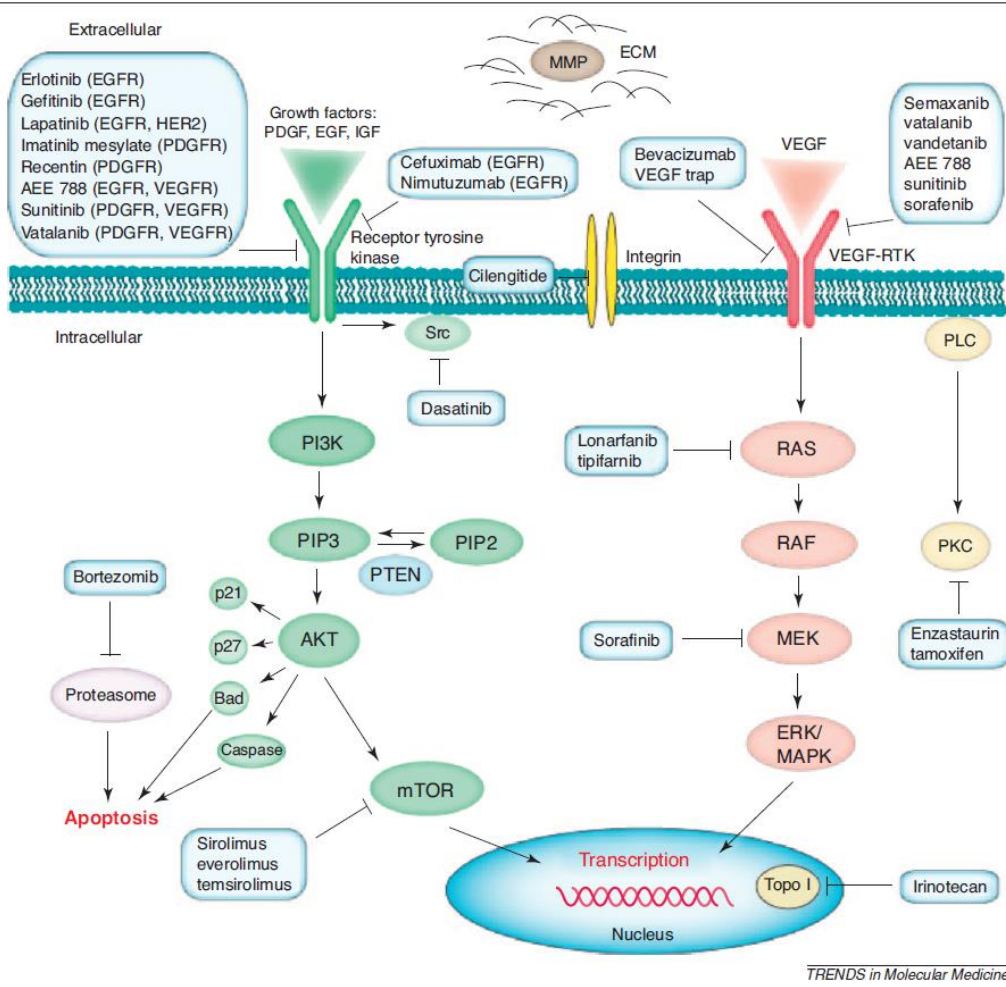
Origem das alterações:

- Mutações gênicas
- Aberrações cromossômicas
- Alterações epigenéticas
- Alterações metabólicas

Circunstâncias que favorecem as alterações:

- Exposição a carcinógenos (químicos, físicos)
- Infecção persistente/inflamação
- Dieta desbalanceada
- Mutações herdadas e adquiridas

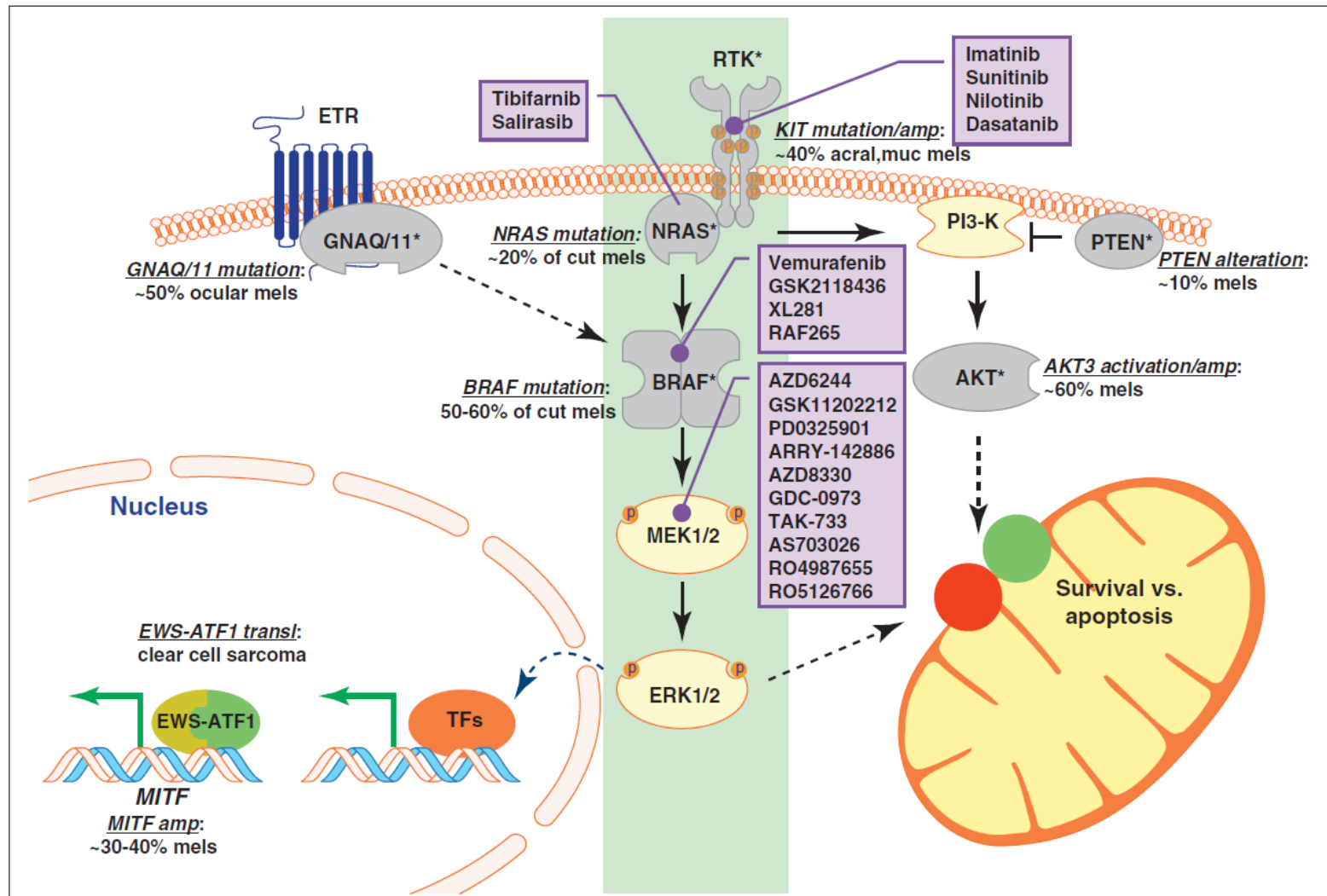
Exemplos de vias oncogênicas ativadas no câncer



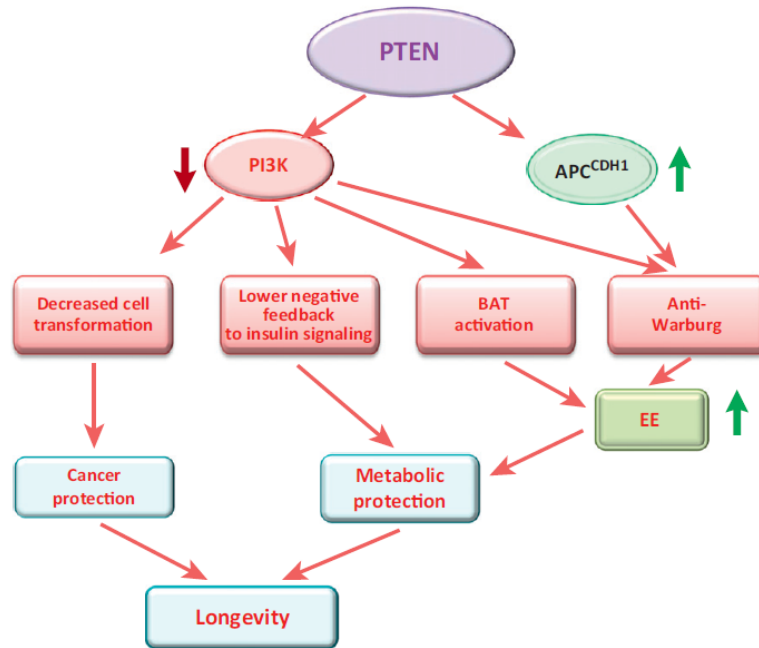
As células do câncer podem adquirir a capacidade de sustentar a sinalização proliferativa de várias formas alternativas:

- Produzindo fatores de crescimento
- Estimulando células normais do microambiente a fornecer fatores de crescimento
- Aumentando a expressão de receptores na superfície celular
- Induzindo alterações nos receptores que facilitam a sinalização independente de ligante
- Ativação constitutiva de componentes de vias de sinalização a jusante dos receptores

Exemplos de vias oncogênicas ativadas no câncer



Exemplos de supressores de tumor inativados no câncer



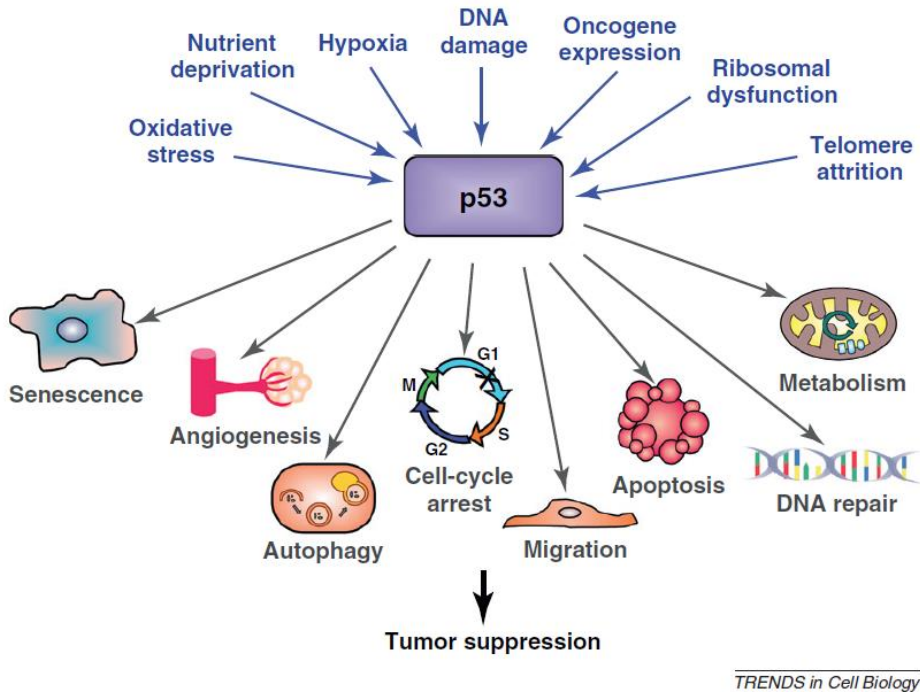
TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Supressores de tumor mantêm nossas células em equilíbrio adequado:

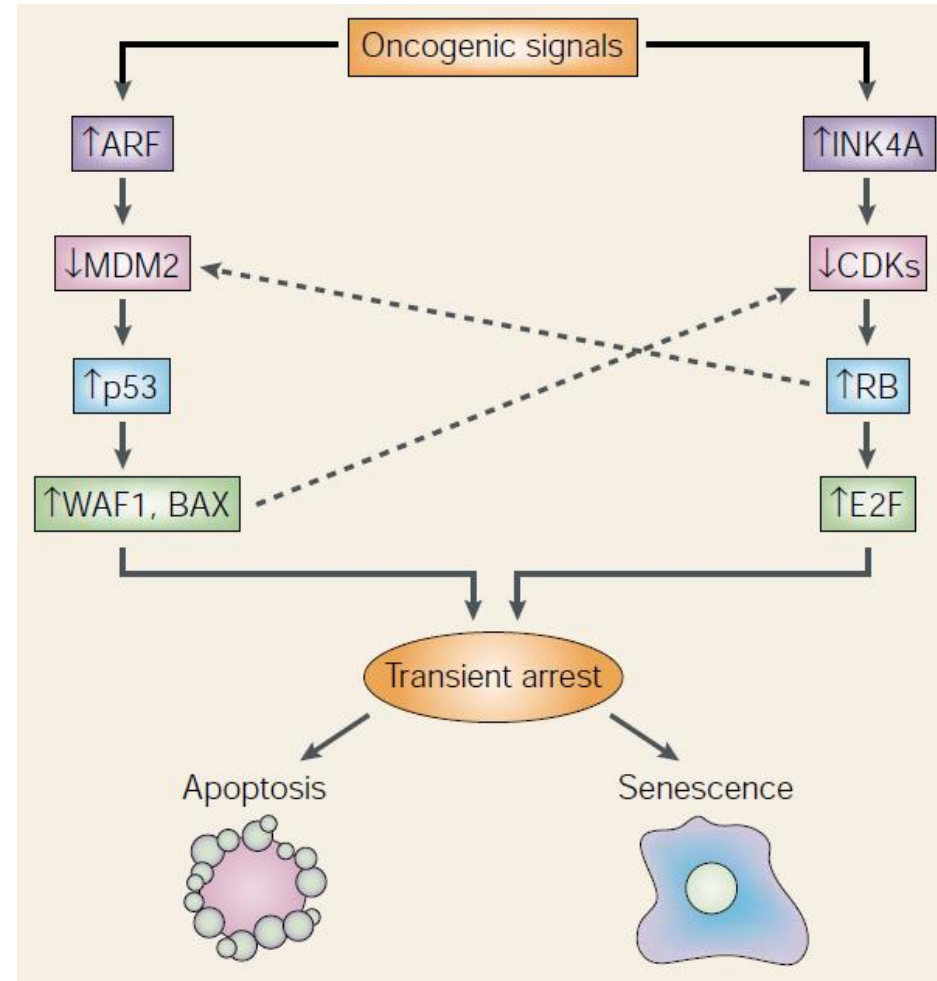
- restringindo crescimento e divisão celular inapropriados
- estimulando a morte celular
- favorecendo o reparo do DNA

Ortega-Molina and Serrano, 2013. PTEN in cancer, metabolism, and aging. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 24, 184-189.

Exemplos de supressores de tumor inativados no câncer



Biegging and Attardi, 2012 Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression. *Trends in Cell Biology* 22, 97-106.



Campisi, 2003 Cancer and ageing: rival demons? *Nature Reviews Cancer* 3, 339-349.

Telômeros

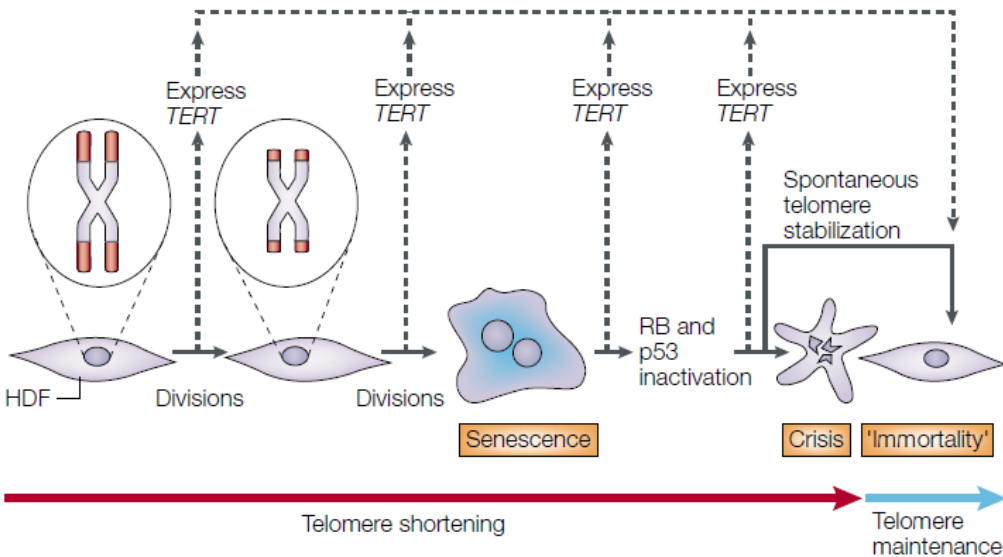


Figure 1 | **Telomere shortening determines the proliferative lifespan of human diploid fibroblasts.** After 60–80 population doublings in culture, short telomeres in human diploid fibroblasts (HDFs) trigger a damage response that leads to senescence. Overcoming senescence, by abrogation of the retinoblastoma (RB) and p53 tumour-suppressor pathways, allows continued division until critically short telomeres trigger crisis. Rare cells emerge from crisis by activating mechanisms for telomere stabilization. Exogenous expression of telomerase reverse transcriptase (*TERT*) at any stage in the replicative history allows immortalization of these cells.

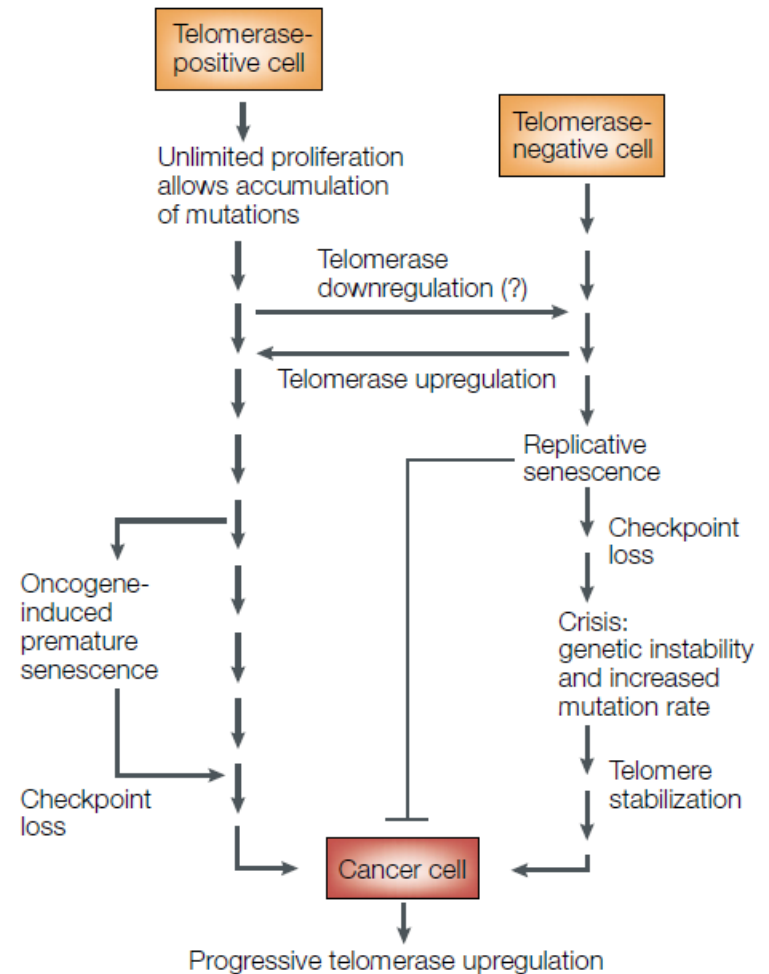
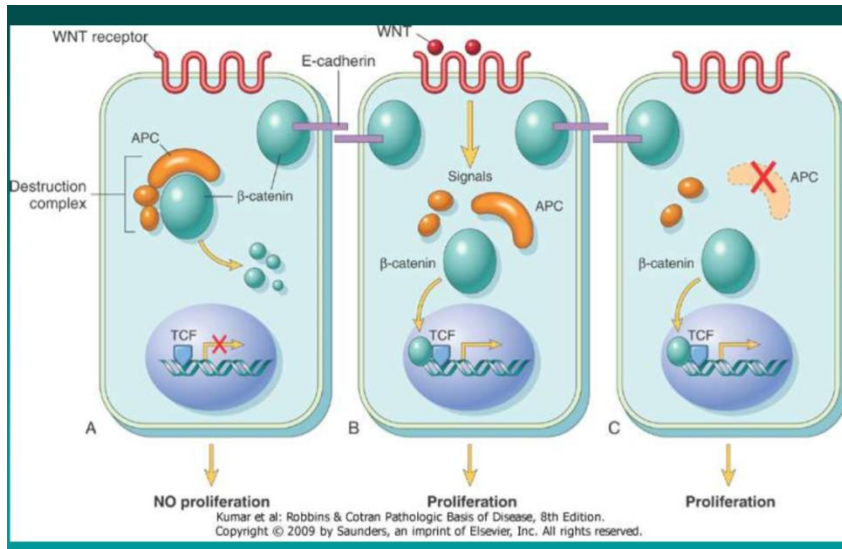
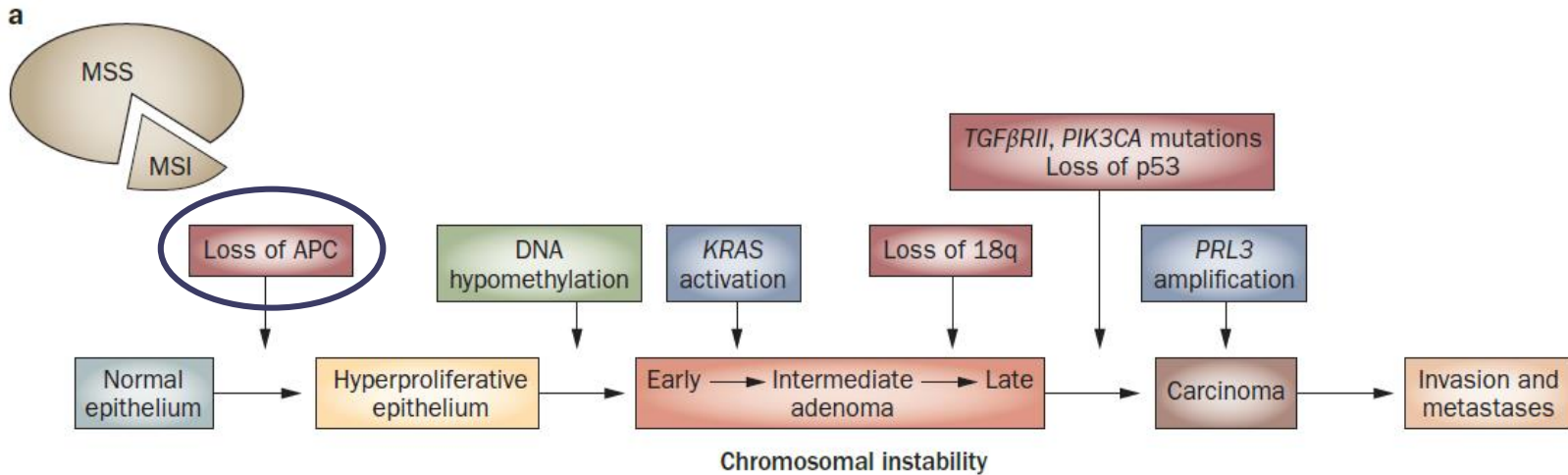


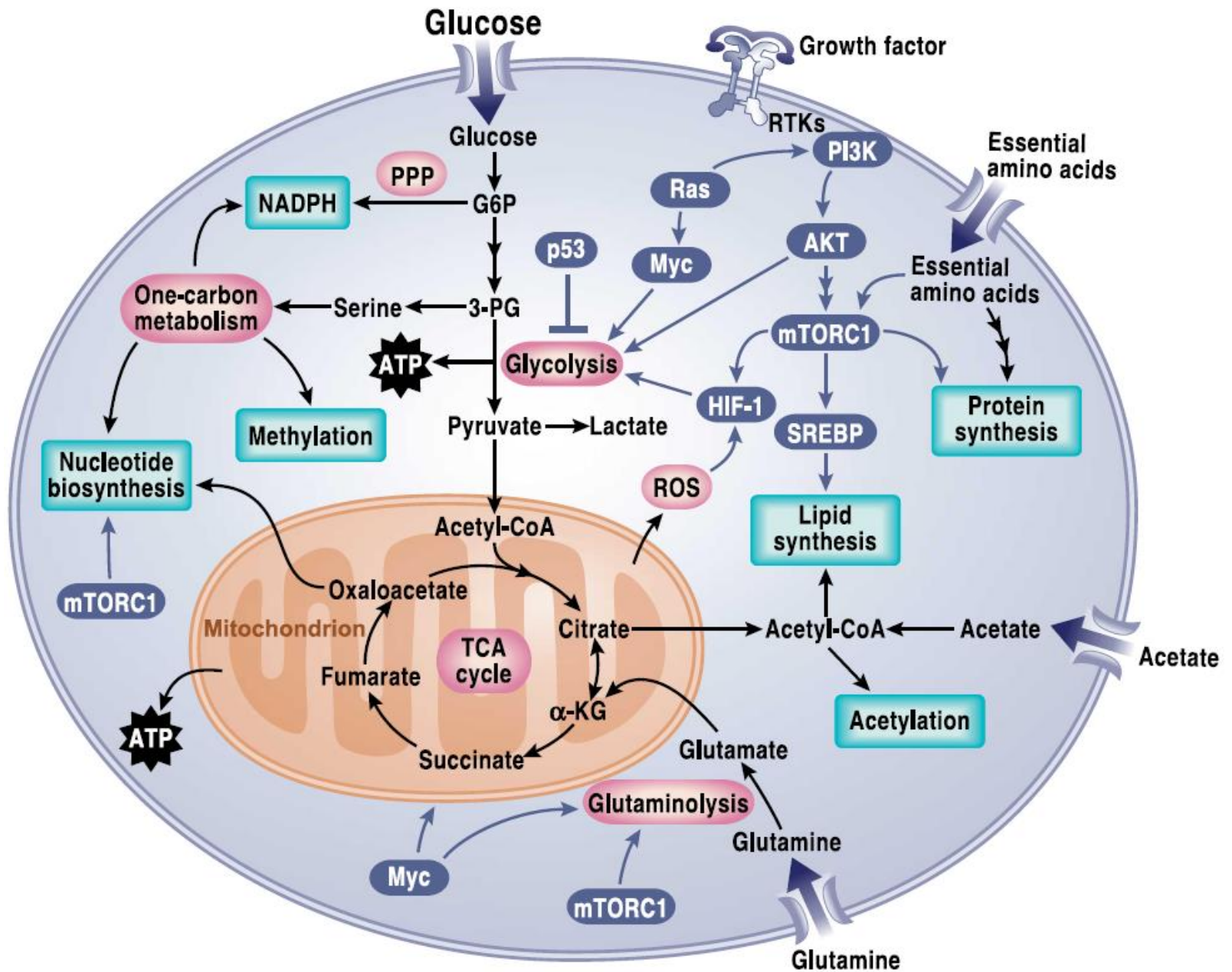
Figure 3 | **Telomerase regulation during tumorigenesis.**

Mathon and Lloyd, 2001. Cell senescence and cancer. *Nature Reviews Cancer* 1, 203-213.

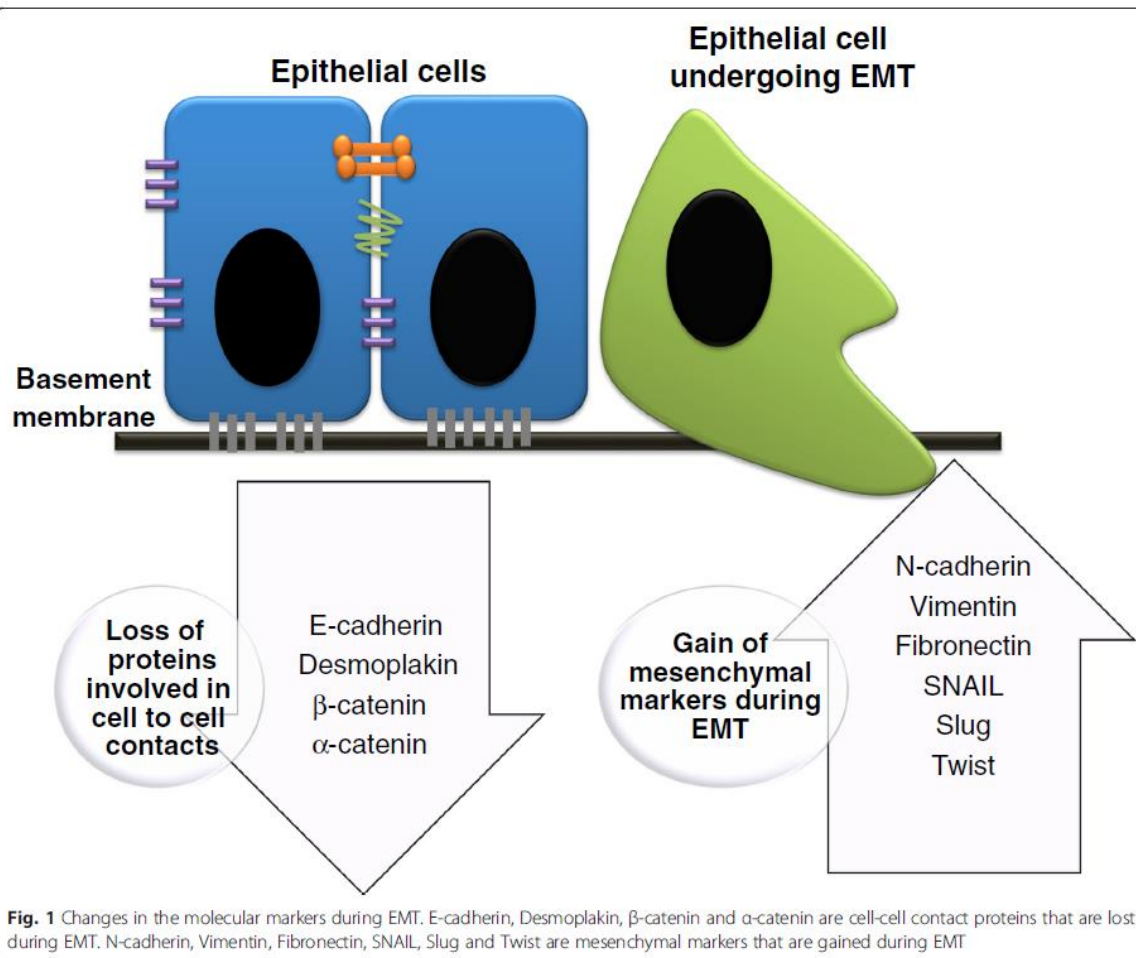
Exemplos de supressores de tumor inativados no câncer



Vilar and Gruber, 2010 Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nature Reviews Clinical Oncology* 7, 153-162.



Evasão da inibição por contato → Invasão



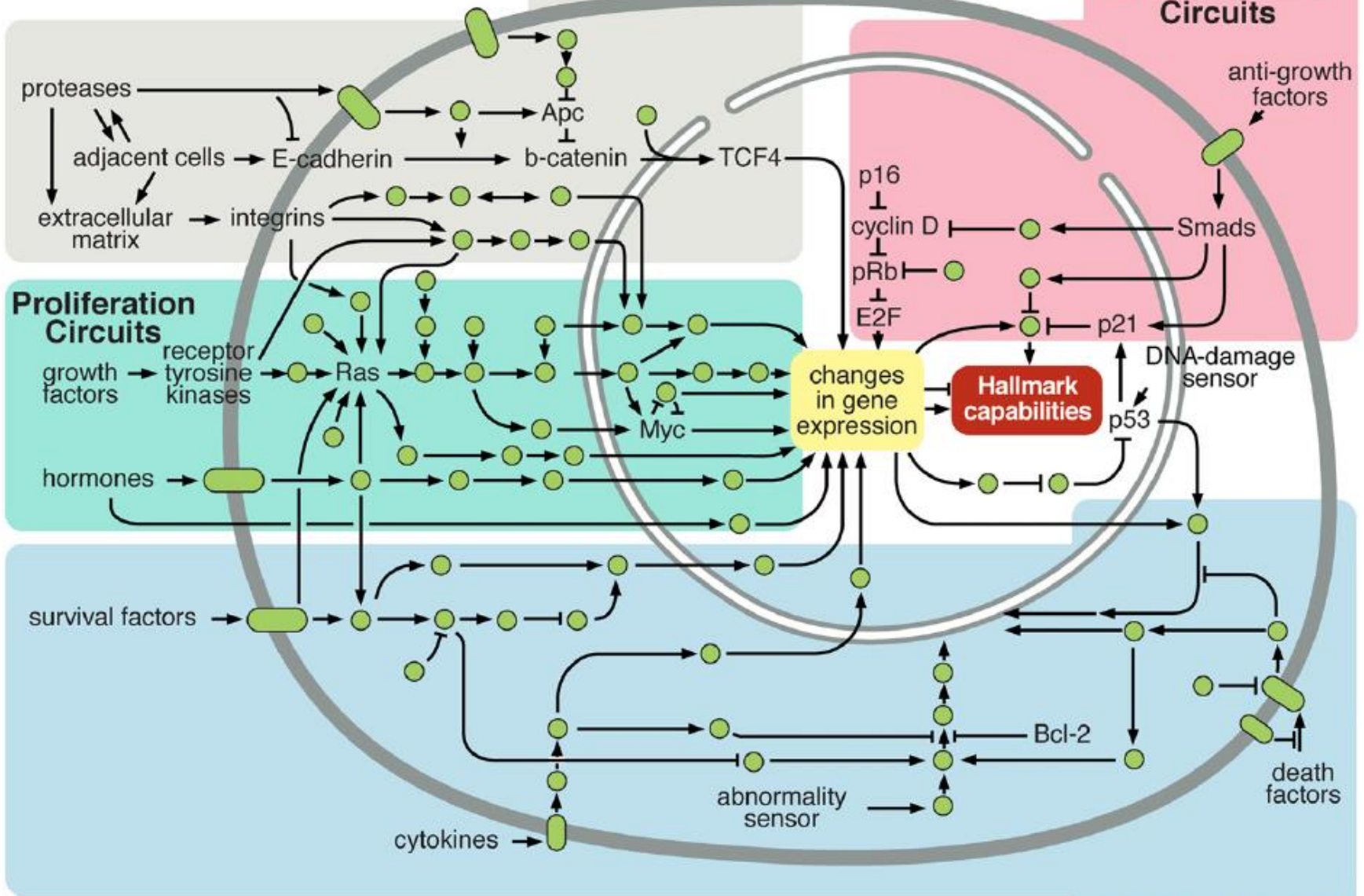
Transição epitélio-mesênquimal (EMT)

“Processo biológico no qual células epiteliais não-móveis, polarizadas, sofrem alterações bioquímicas e tornam-se células mesenquimais móveis não-polarizadas, com capacidade invasiva, resistência à apoptose e biossíntese alterada de componentes da matriz extracelular.”

“Ativado por múltiplas vias de sinalização, modificações epigenéticas e pós-traducionais.”

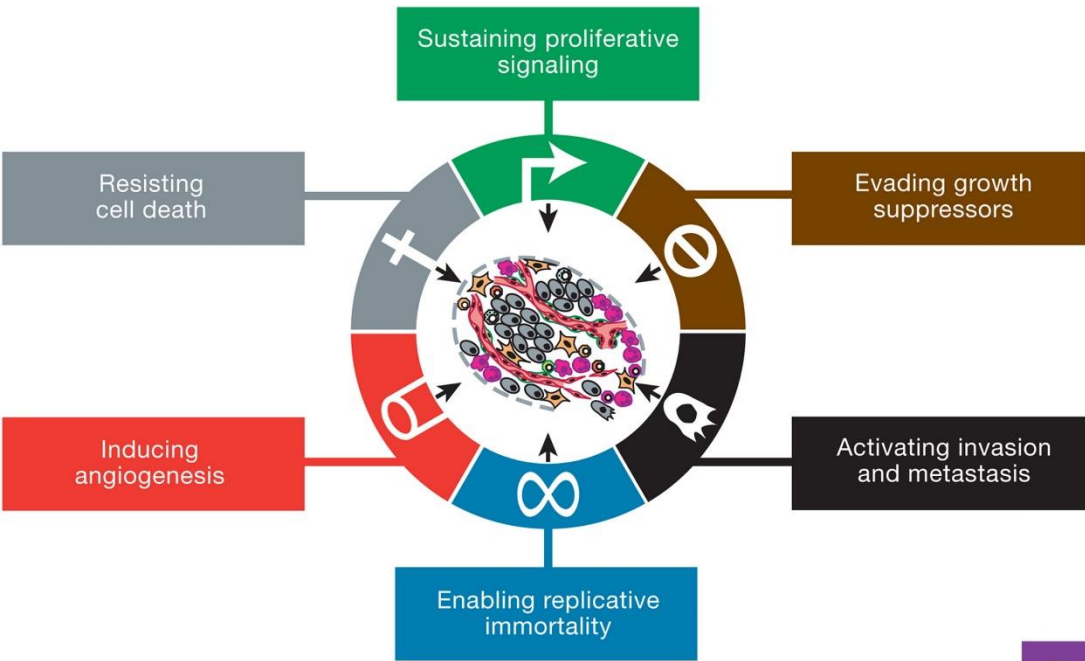
Motility Circuits

Cytostasis and Differentiation Circuits

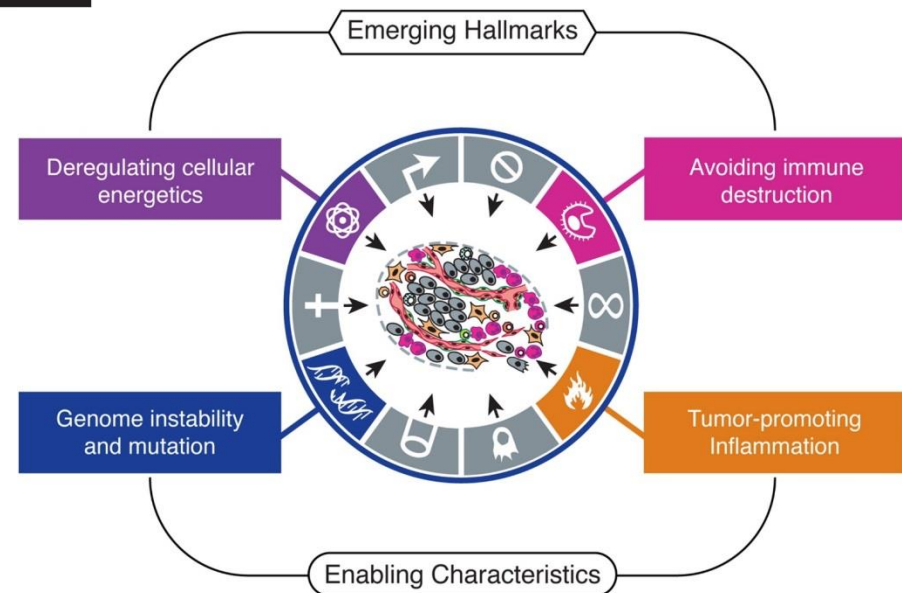


Viability Circuits

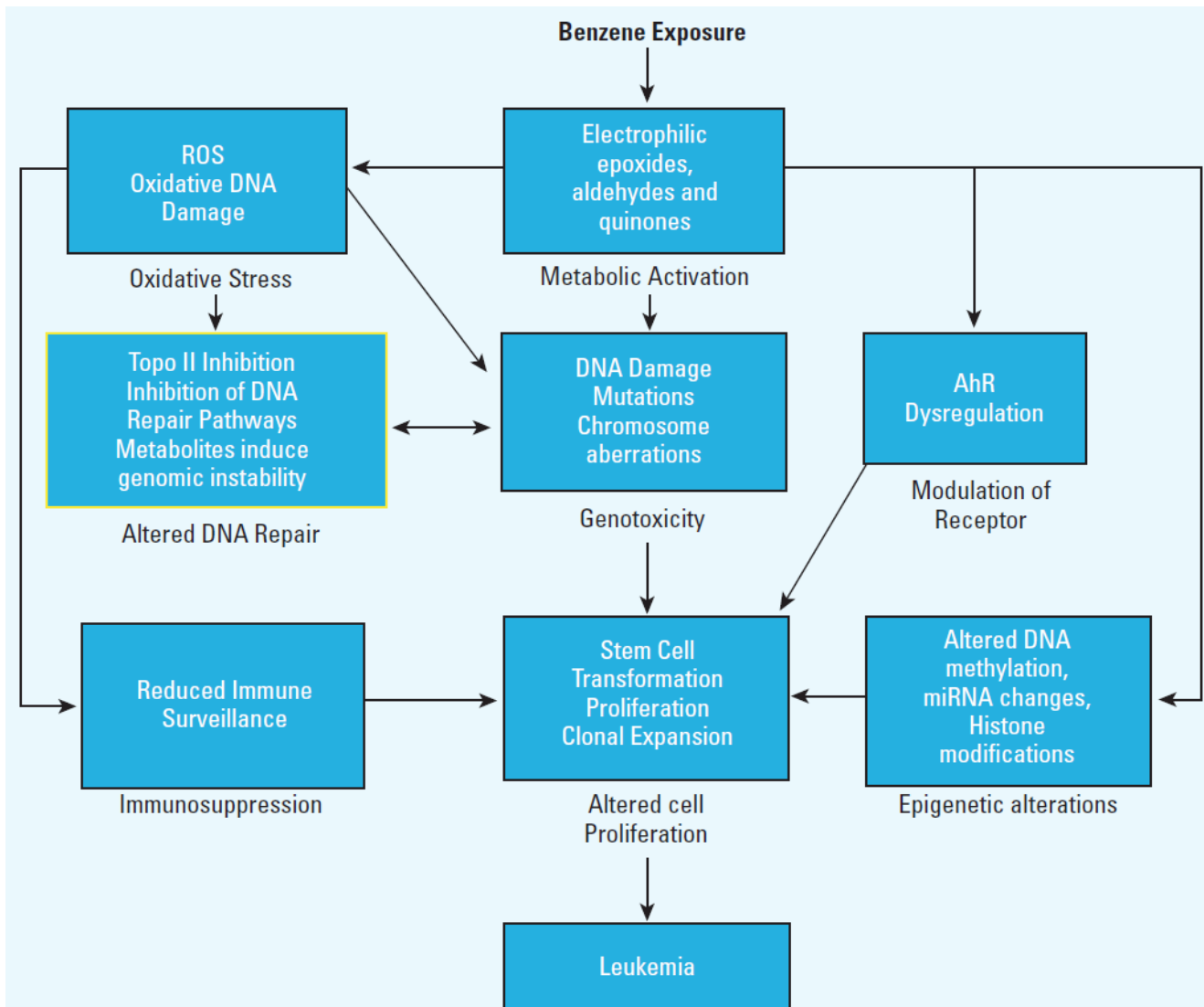
Cancer hallmarks, emerging hallmarks, enabling characteristics (Hanahan and Weinberg, 2011)



Hallmarks: características adquiridas pelas células para gerar um câncer. Características ou alterações essenciais, capacidades ou programas adquiridos.



Substâncias carcinogênicas agem por diferentes vias que potencializam o desenvolvimento de câncer



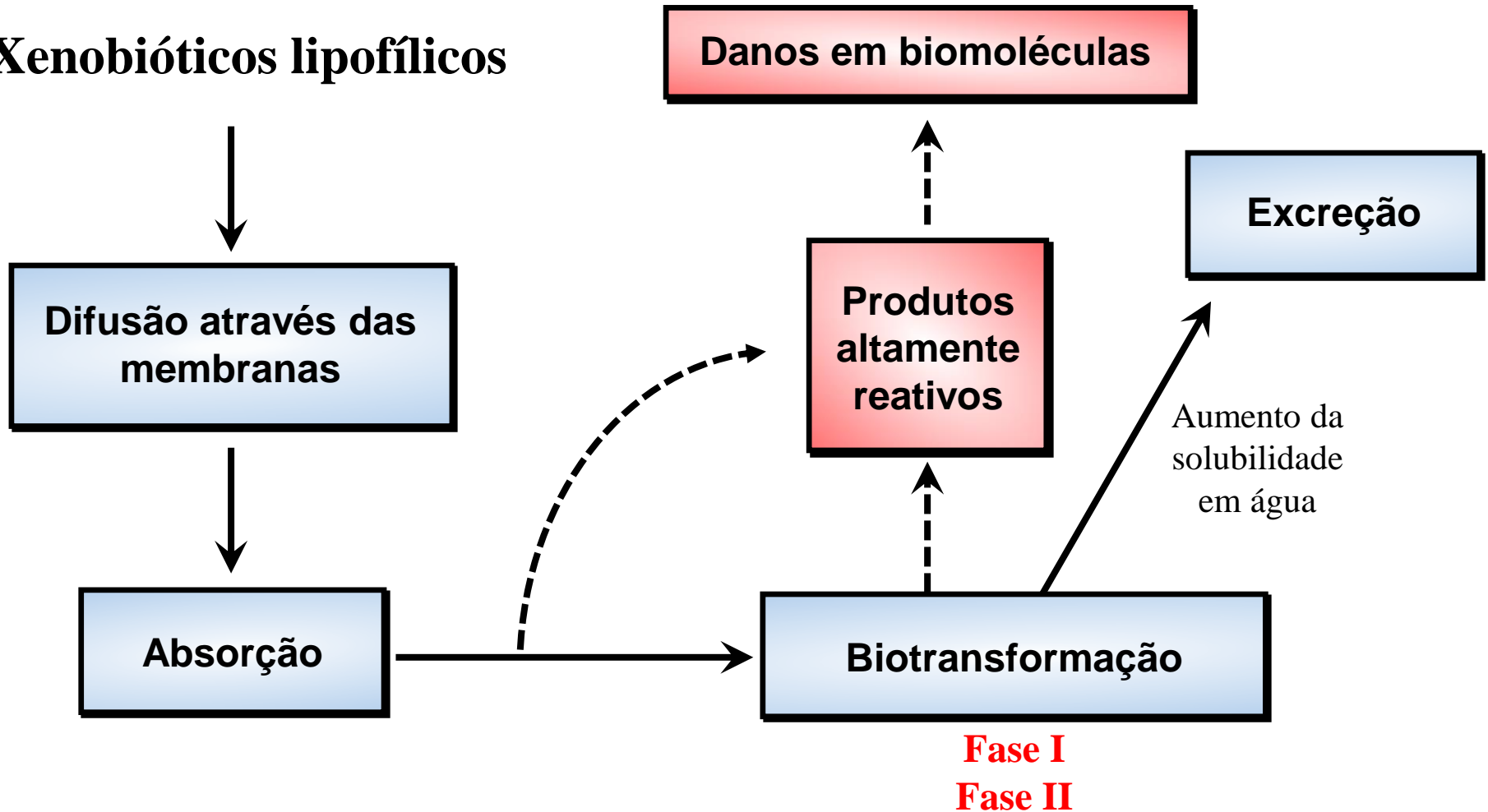
Smith et al., 2016 Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis *Environmental Health Perspectives* 124, 713-721.

Parte 3



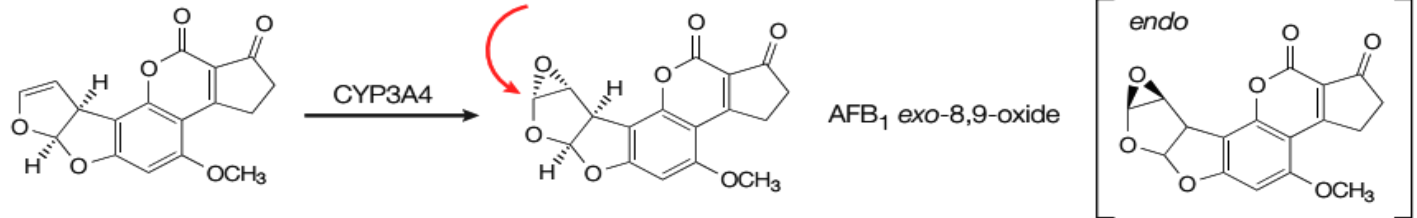
BIOTRANSFORMAÇÃO X ATIVAÇÃO DE XENOBIÓTICOS

Xenobióticos lipofílicos

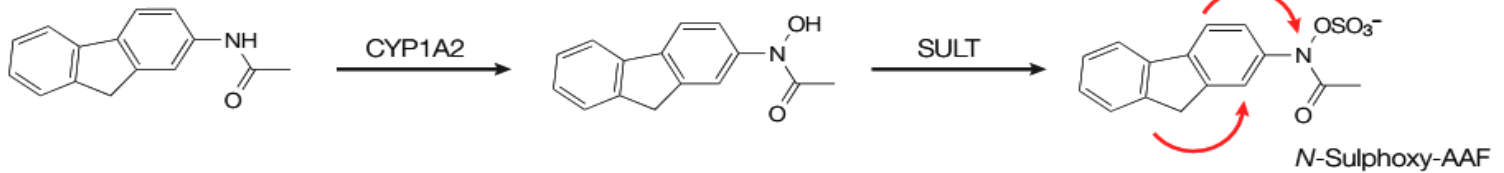


BIOATIVAÇÃO DE XENOBIÓTICOS

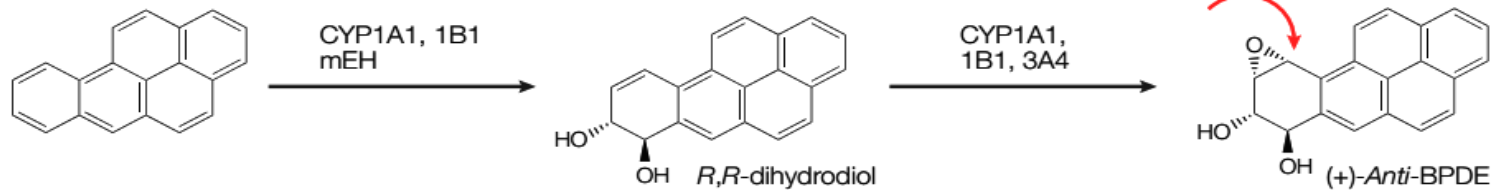
Aflatoxin B₁



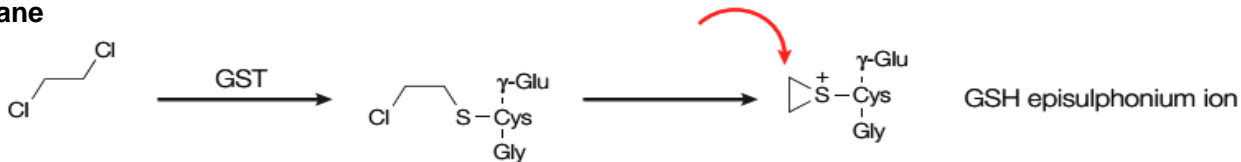
Acetylaminofluorene



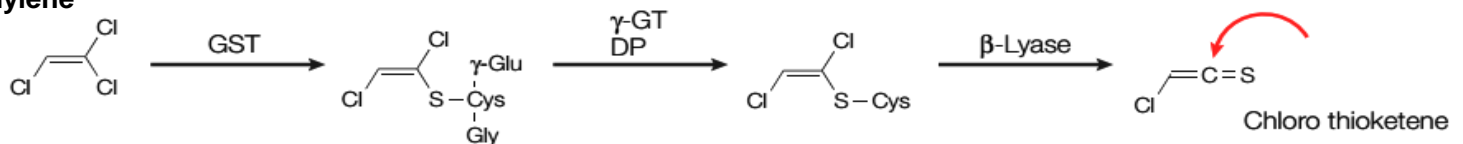
Benzo[a]pyrene



Dichloroethane

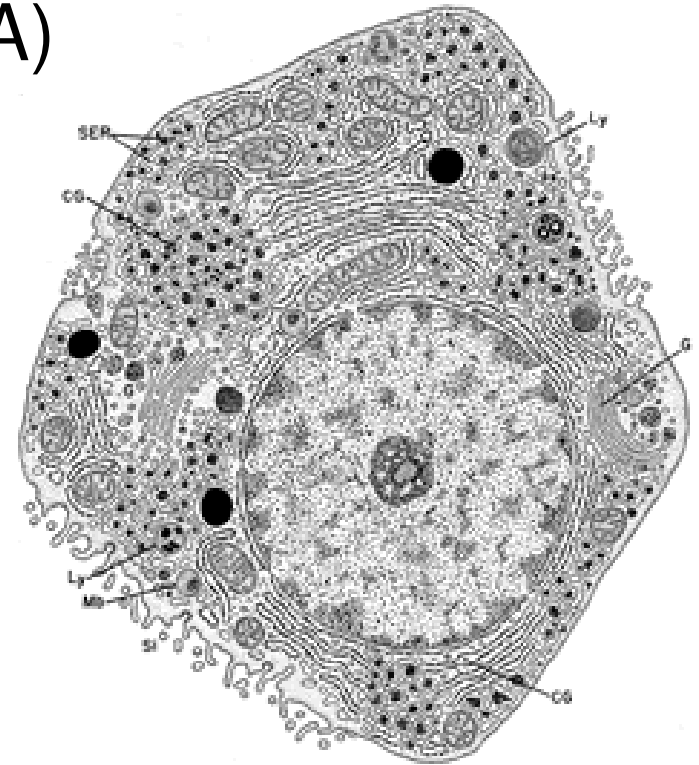


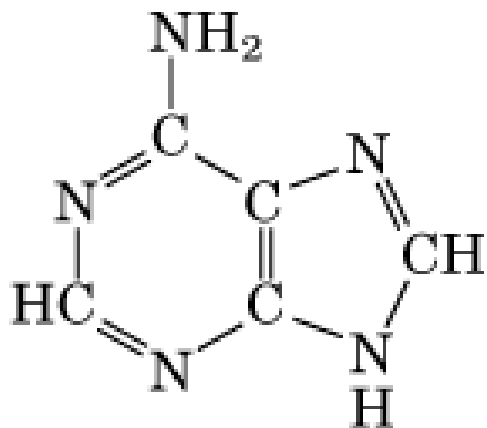
Trichloroethylene



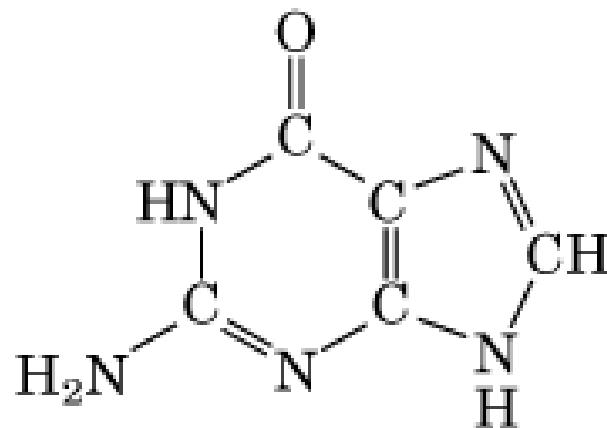
Lesões em Biomoléculas

- Ácidos nucleicos (DNA, RNA)
- Proteínas
- Lipídios



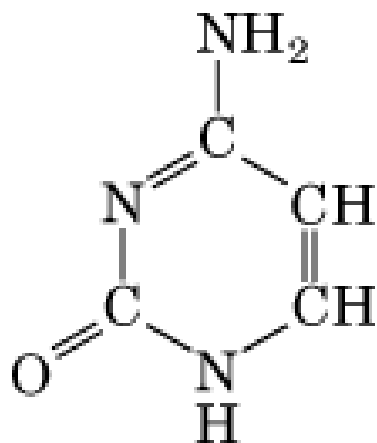


Adenine

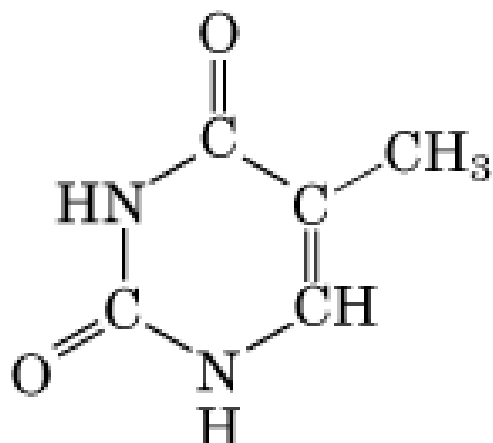


Guanine

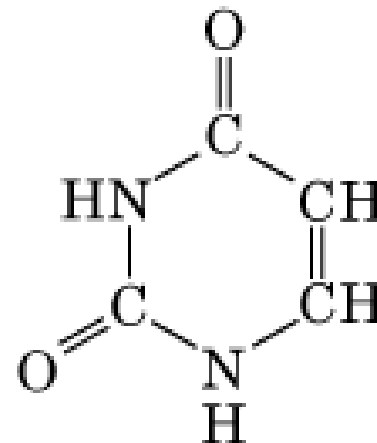
Purines



Cytosine

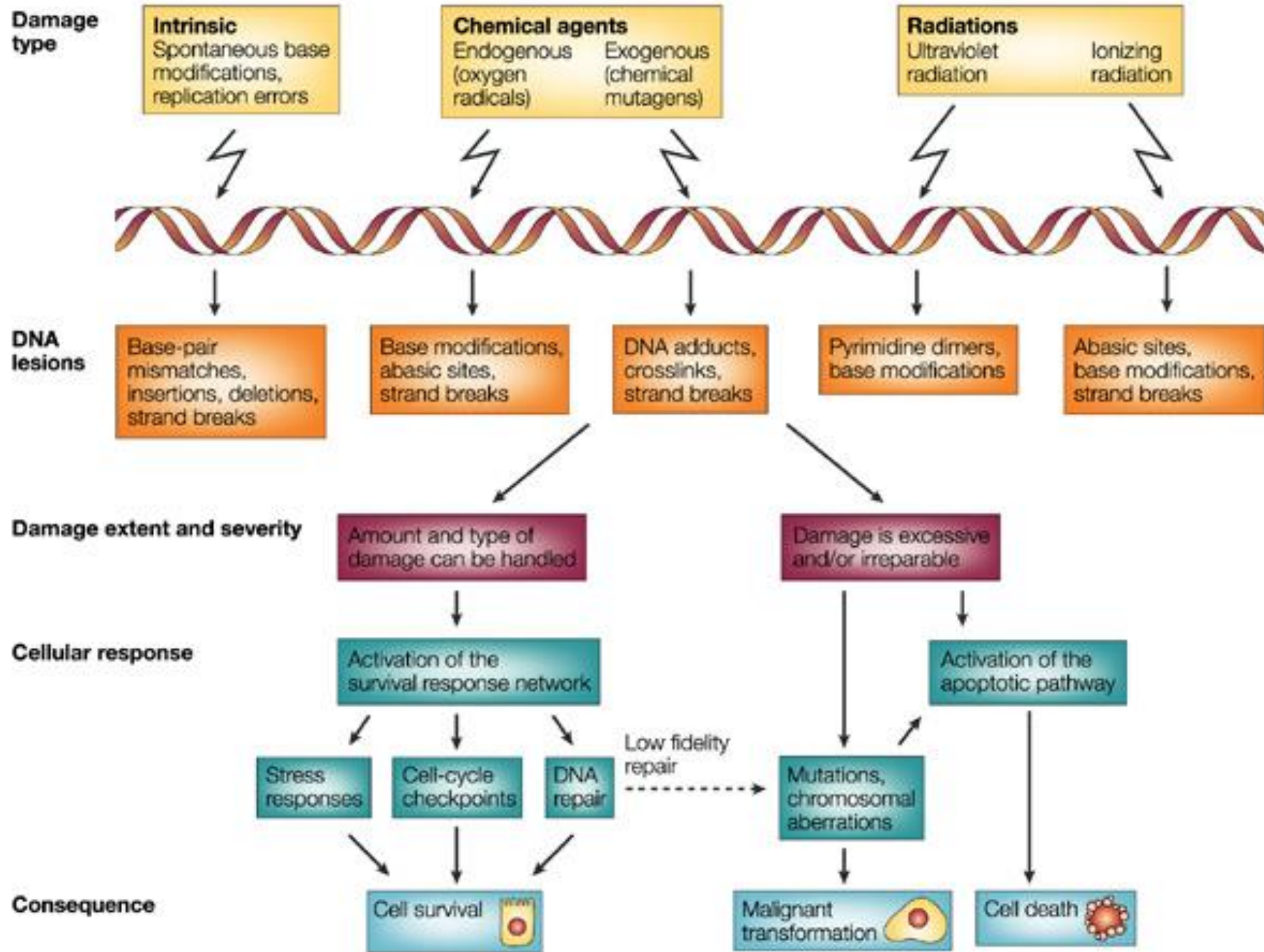


Thymine
(DNA)

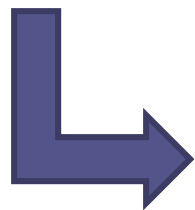


Uracil
(RNA)

Pyrimidines



- O conhecimento da genotoxicidade de uma substância é uma das necessidades primárias da Toxicologia Regulatória

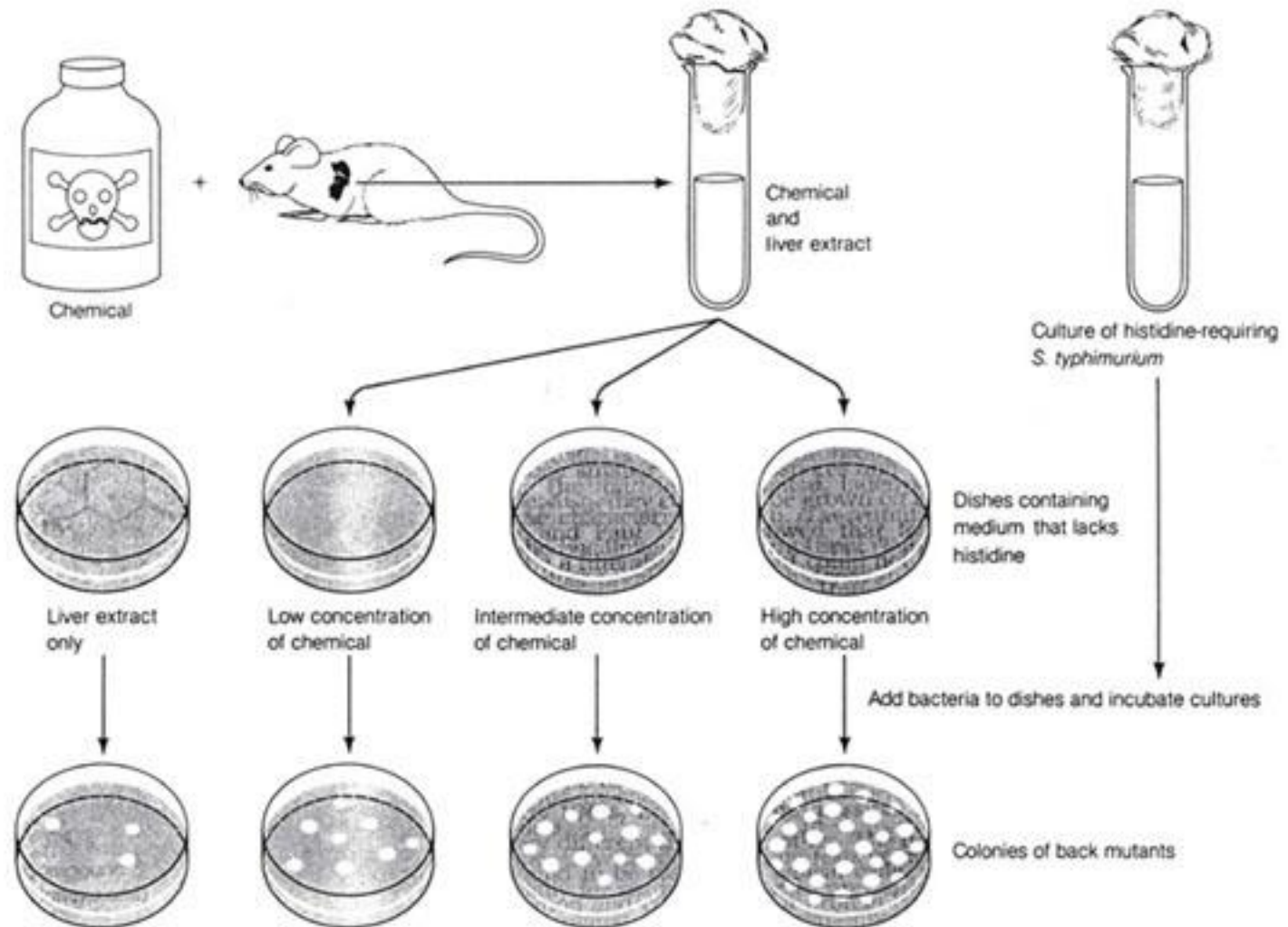


Alertas estruturais e química mecanística associada à indução de lesões em DNA



Conhecimento importante para atender à legislação atual sobre manufatura e uso de substâncias com perfil apropriado de segurança toxicológica

Ensaio de Genotoxicidade



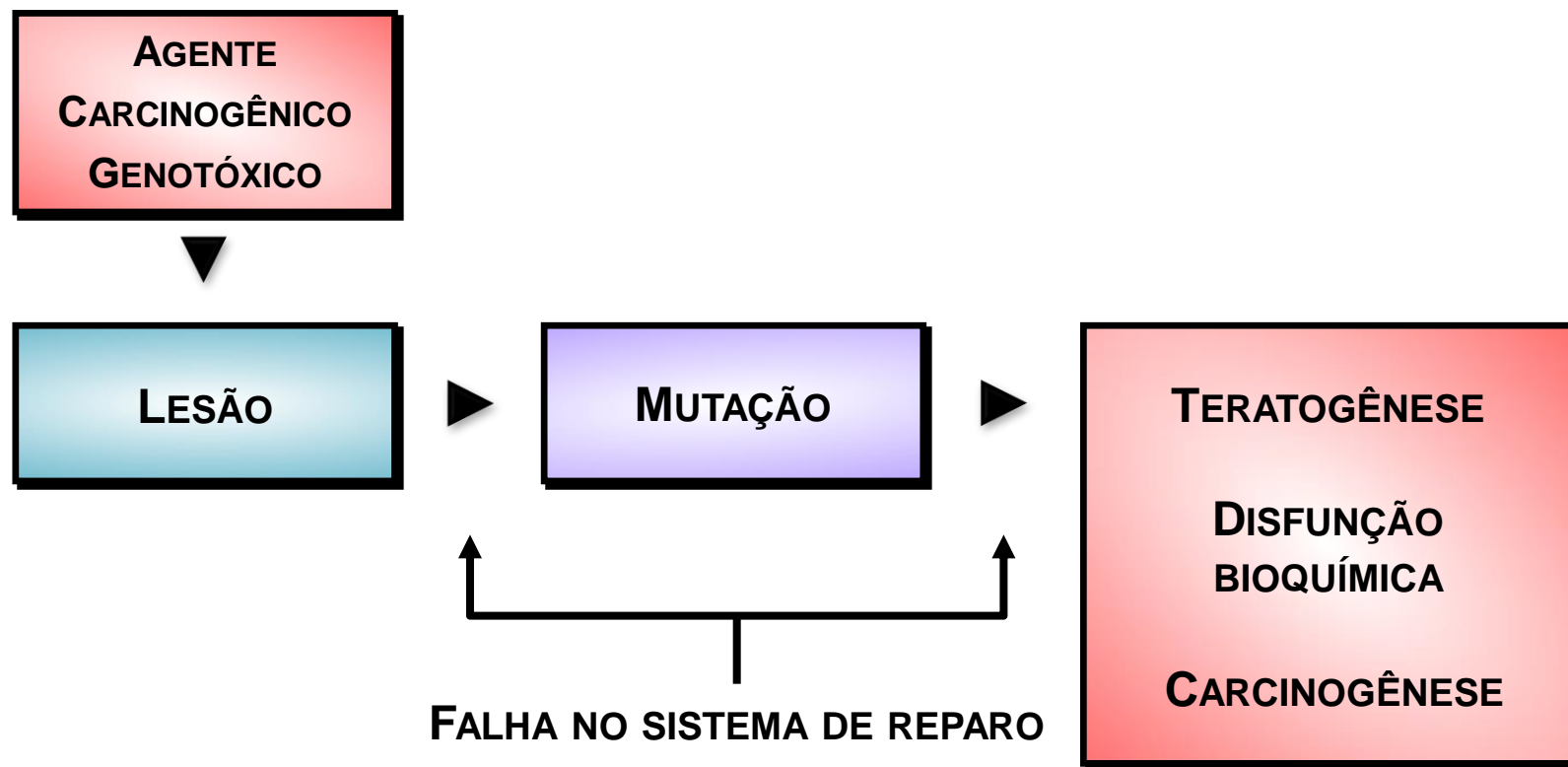
Teste de Ames: método de triagem mais utilizado para detectar substâncias carcinogênicas genotóxicas, sendo validado em larga escala por diversos laboratórios

Teste de Ames

Utilizado também para submissão de dados para agências reguladoras com a finalidade de registro ou aceite de muitas substâncias. Diretrizes internacionais foram desenvolvidas para assegurar a uniformidade dos procedimentos

Mortelmans e Zeiger (2000)
Mutat. Res. 455, 29-60

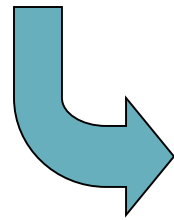
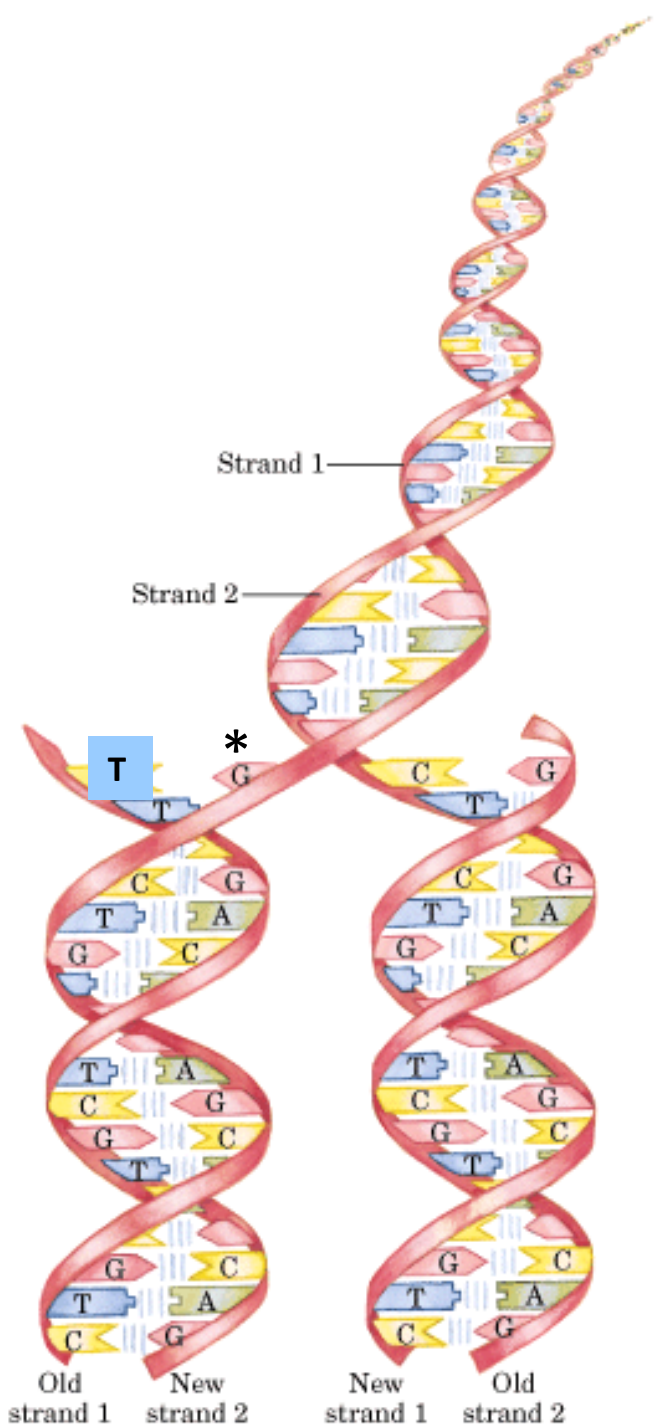
Lesão ≠ Mutação



Mutações espontâneas:

1-10/100 000 000

1-10/100 000 000 000

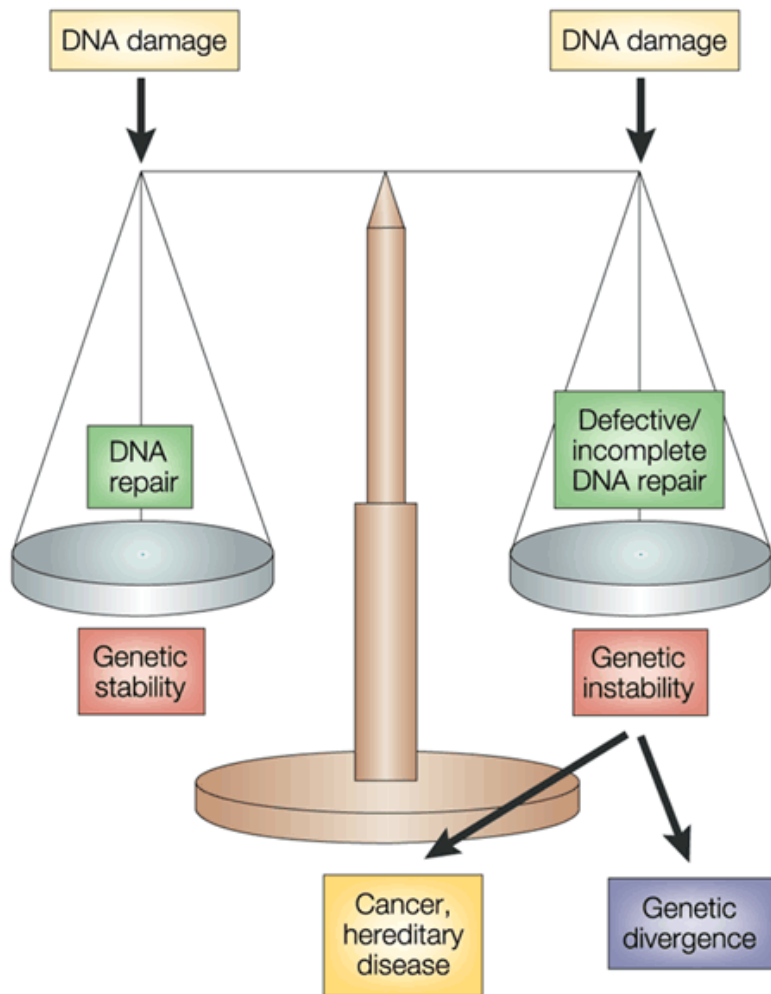


Fidelidade das DNA polimerases e proteínas acessórias juntamente com a atividade corretora.

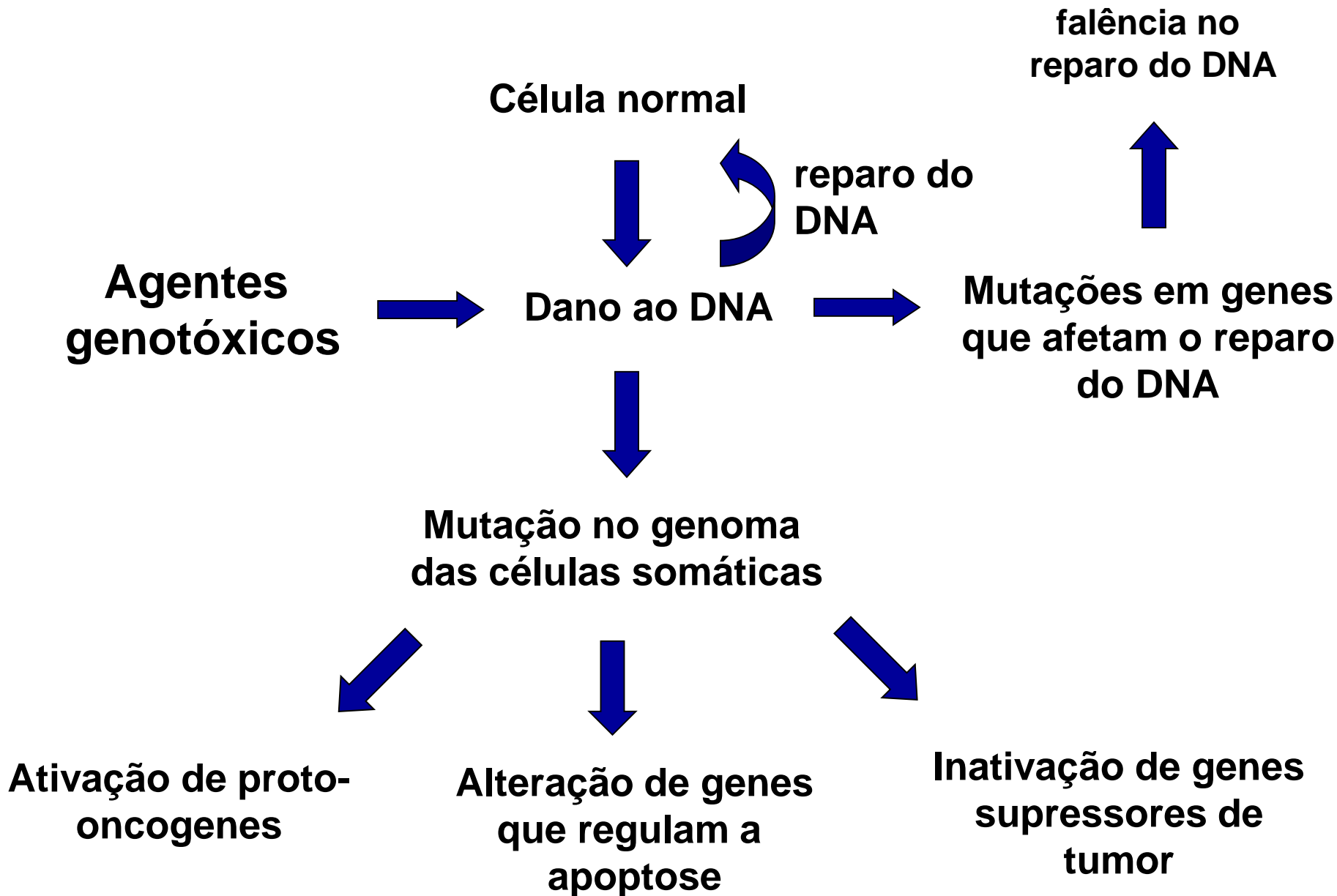
Mutação → alteração da sequência de bases do DNA que é transmitida para as células filhas.

Lesões X Reparo

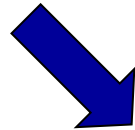
Defesas celulares contra lesões em seu material genético



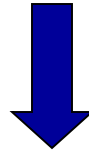
DNA REPAIR PATHWAYS	
<i>BER</i>	<i>base excision repair</i>
<i>HR</i>	<i>homologous recombination</i>
<i>MMR</i>	<i>mismatch repair</i>
<i>NER</i>	<i>nucleotide excision repair</i>
<i>NHEJ</i>	<i>non-homologous end-joining</i>



Ativação de proto-oncogenes



Alteração de genes que regulam a apoptose



Inativação de genes supressores do tumor



Expressão de produtos de genes alterados e perda dos produtos de genes regulatórios



**Expansão clonal
Mutações adicionais
(progressão)**

câncer

Parte 4



Carcinógenos não genotóxicos

Carcinógenos NÃO genotóxicos podem levar à alteração da expressão de genes que participam da regulação do ciclo celular. Células se reproduzem anormalmente, mas a causa primária não é lesão no DNA (agentes não são diretamente mutagênicos)

Mecanismos não genotóxicos

Table 8-10

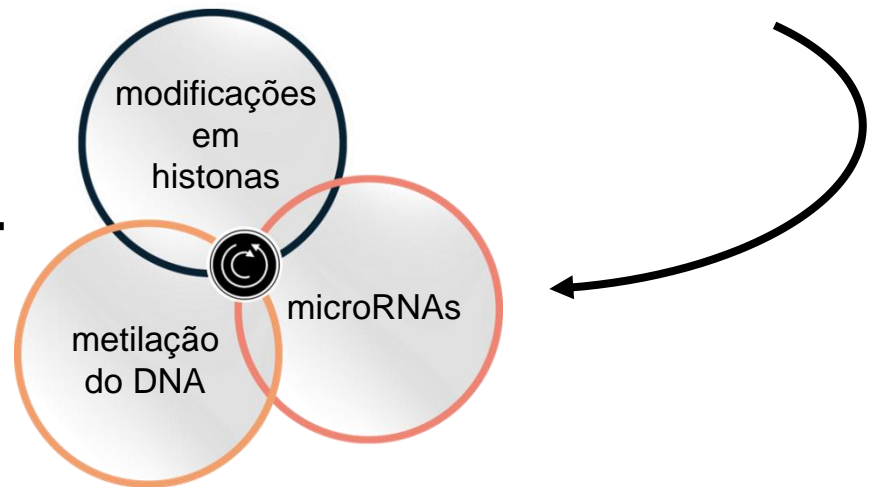
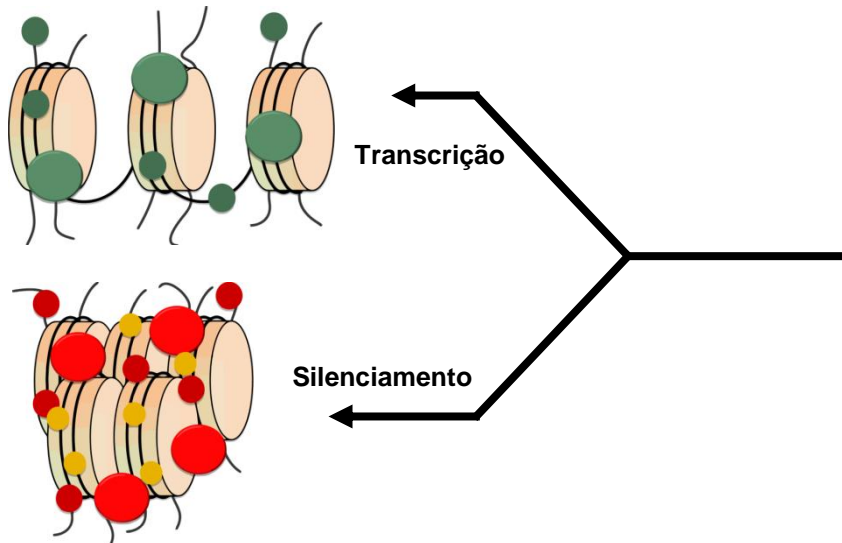
Proposed Modes of Action for Selected Nongenotoxic Chemical Carcinogens

MODE OF ACTION	EXAMPLE
<i>Cytotoxicity</i>	Chloroform Melamine
<i>α_{2u}-Globulin-binding</i>	D-limonene, 1,4-dichlorobenzene
<i>Receptor mediated CAR</i> <i>PPARα</i>	Phenobarbital Trichloroethylene Perchloroethylene Diethylhexylphthalate Fibrates (e.g., clofibrate)
<i>AhR</i>	TCDD Polychlorinated biphenyls (PCBs) Polybrominated biphenyls (PBBs)
<i>Hormonal</i>	Biogenic amines Steroid and peptide hormones DES Phytoestrogens (bisphenol-A) Tamoxifen
<i>Altered methylation</i>	Phenobarbital Choline deficiency Diethanolamine
<i>Oxidative stress inducers</i>	Ethanol TCDD Lindane Dieldrin Acrylonitrile

Alterações epigenéticas



“qualquer mudança potencialmente estável e hereditária na expressão dos genes que ocorre sem uma alteração na sequência de DNA”



Mecanismos de carcinogênese do B[a]P

➤ Alterações epigenéticas

- Alterações do perfil de metilação genômica: sítios hipermetilados e hipometilados foram observados em diferentes células epiteliais brônquicas humanas expostas a B[a]P (Jiang *et al.*, 2017, *Oncotarget* 8, 1369-1391)
- Hipo e hipermetilação de sítios específicos, incluindo hipometilação de repetições genômicas, foram detectados em linhagens de células de câncer de mama expostas a B[a]P (Sadikovic and Rodenhiser, 2006, *Toxicology and Applied Pharmacology* 216, 458-468)
- Alterações do perfil de acetilação de histonas foram observadas na linhagem de carcinoma de mama MCF-7 exposta a B[a]P (Sadikovic *et al.*, 2008, *J. Biol. Chem.* 283, 4051-4060)
- Células epiteliais brônquicas humanas (BEAS-2B) expostas ao condensado de fumaça de cigarro por 1 mês mostraram silenciamento epigenético de 130 genes, incluindo E-caderina, e transição epitélio-mesenquimal (Veljkovic *et al.*, 2011, *Toxicol. In Vitro* 25:446-53)

Interferência no balanço hormonal

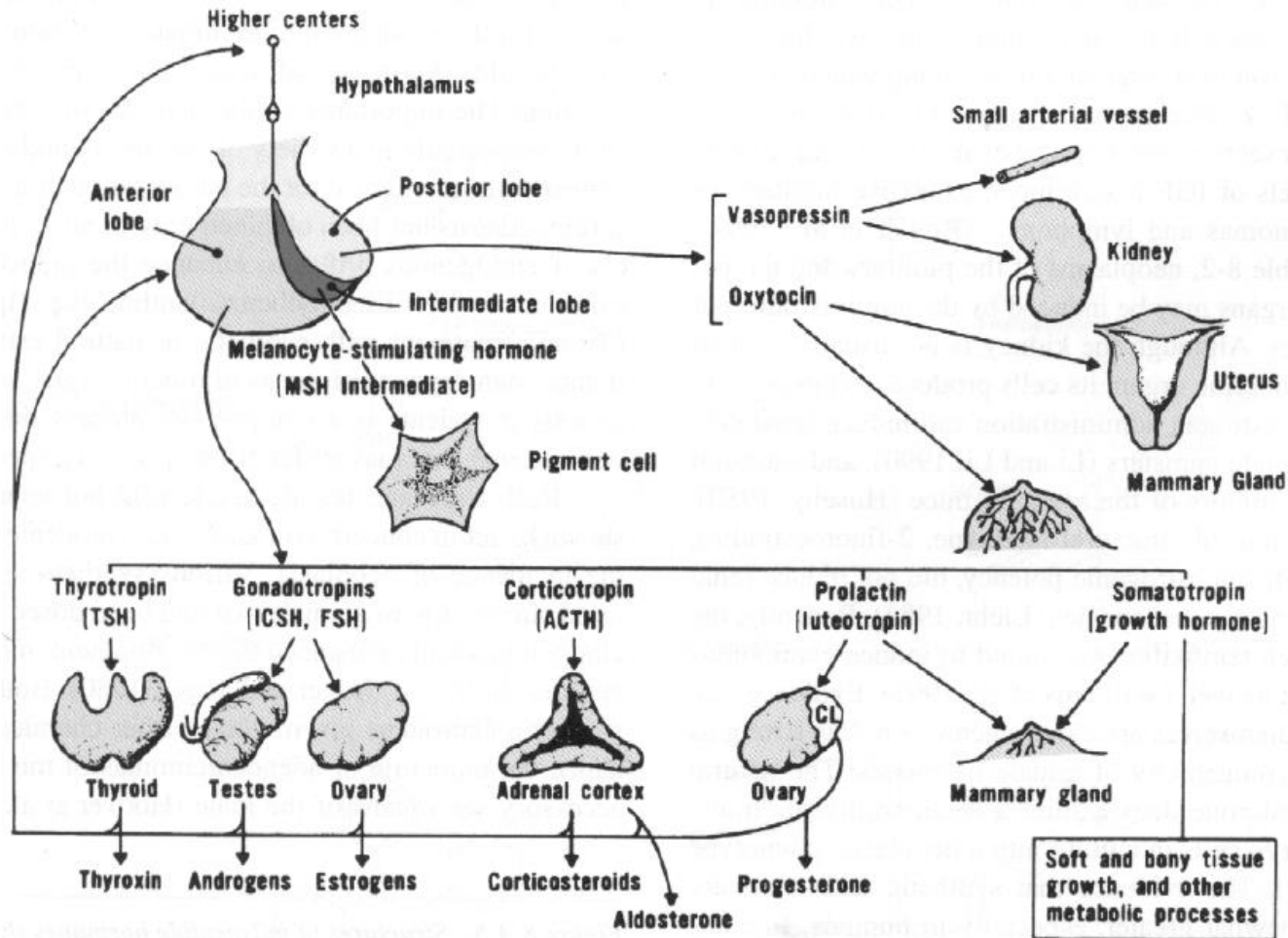
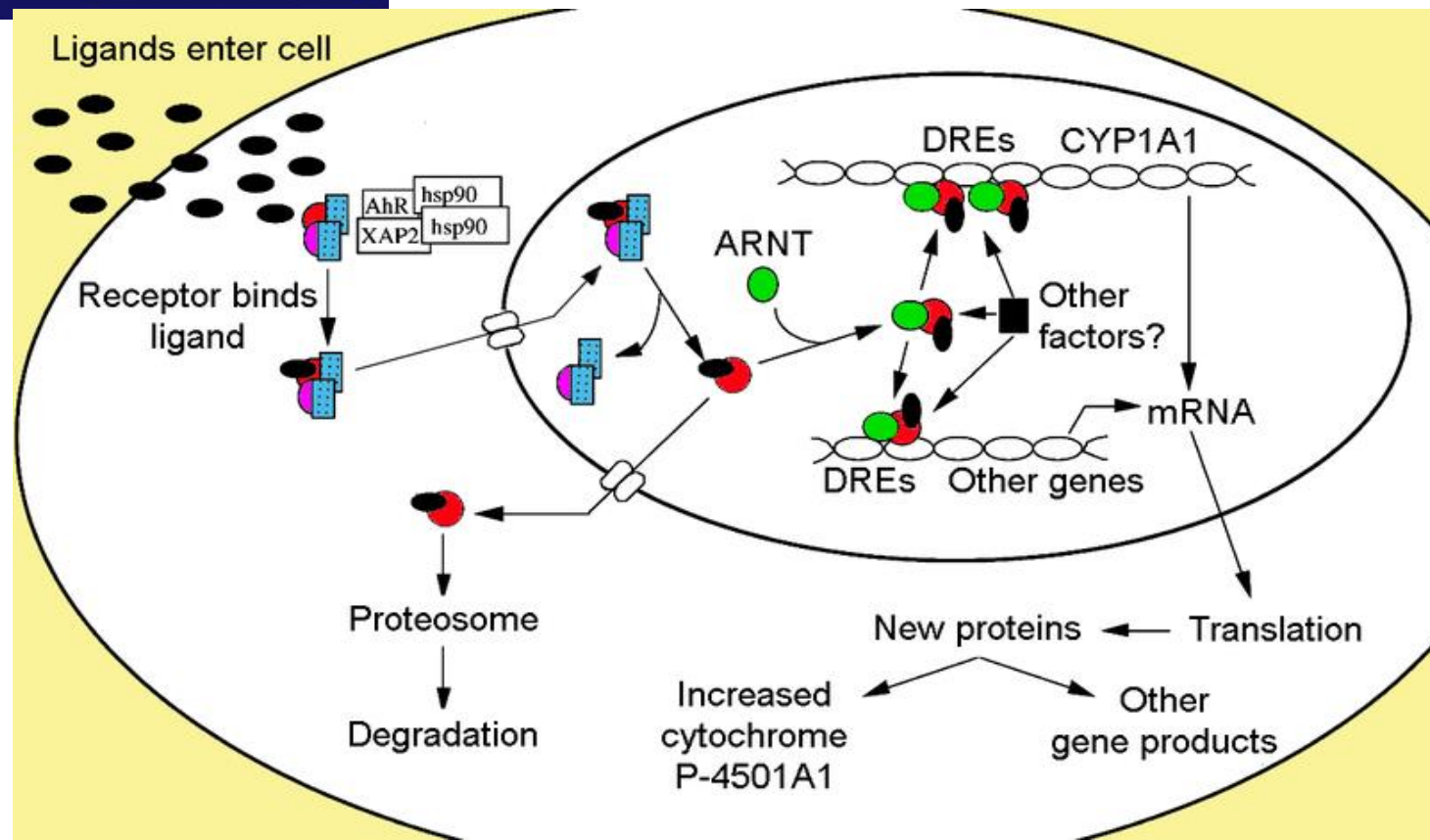
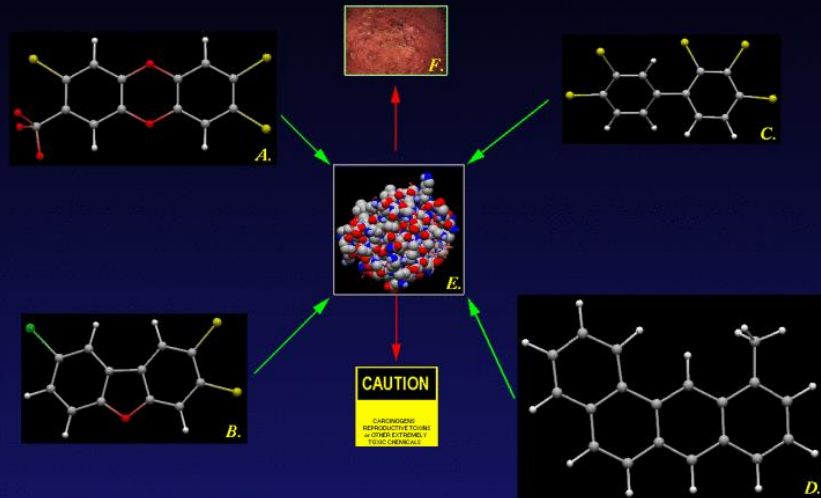


Figure 8-3. Cybernetic relations of the pituitary gland (anterior, intermediate, posterior lobes) with the hypothalamus, other endocrine organs, and tissues of the organism. [After Furth (1975), reproduced with the permission of the author and publisher.]

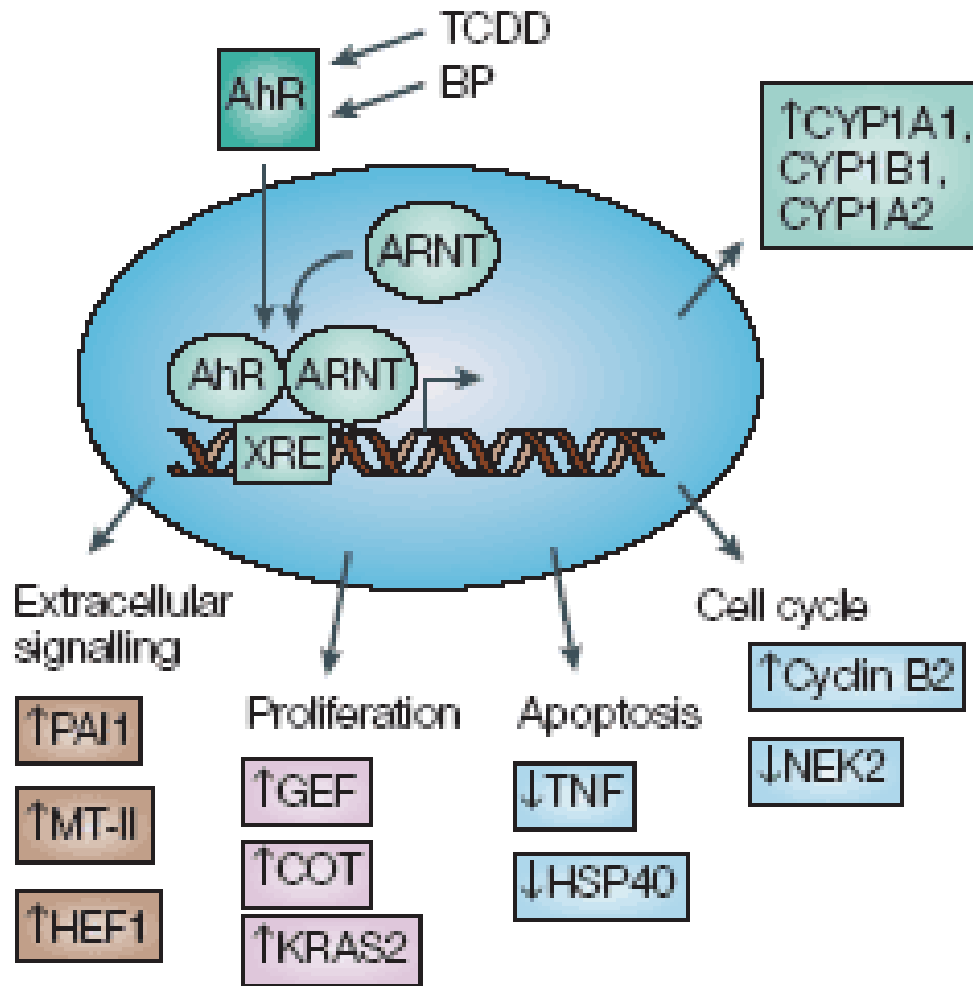
Interação com receptores

Receptor de hidrocarbonetos aromáticos

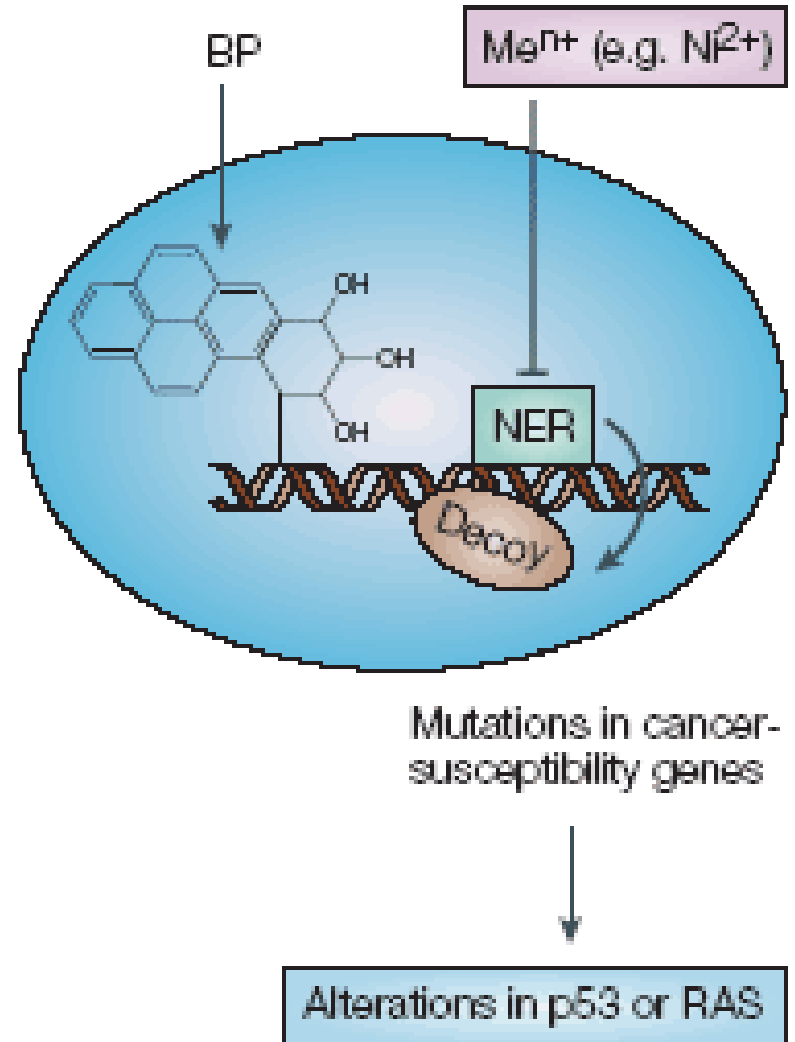
A toxicological case study: the Ah (dioxin) receptor

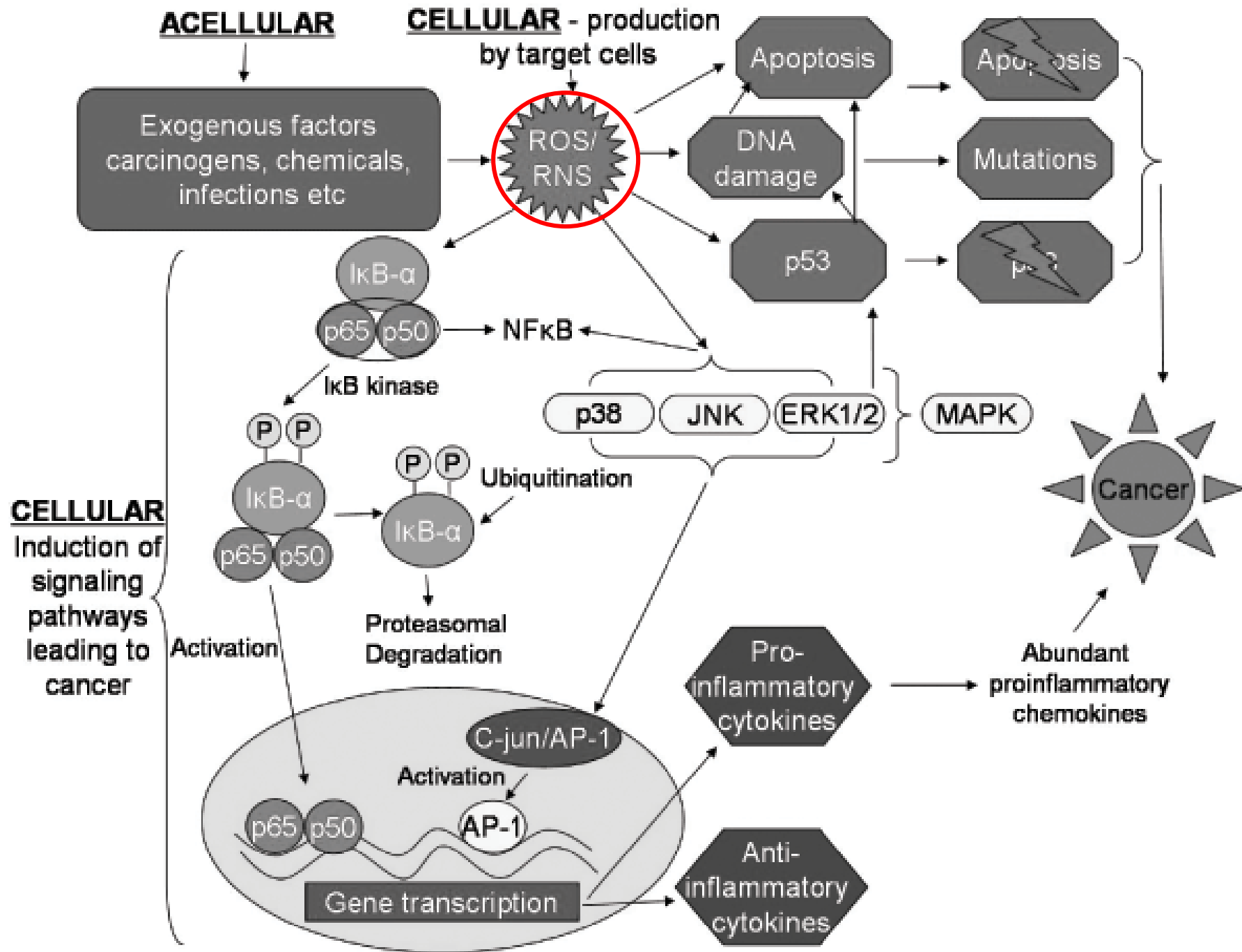


a Tumour promotion

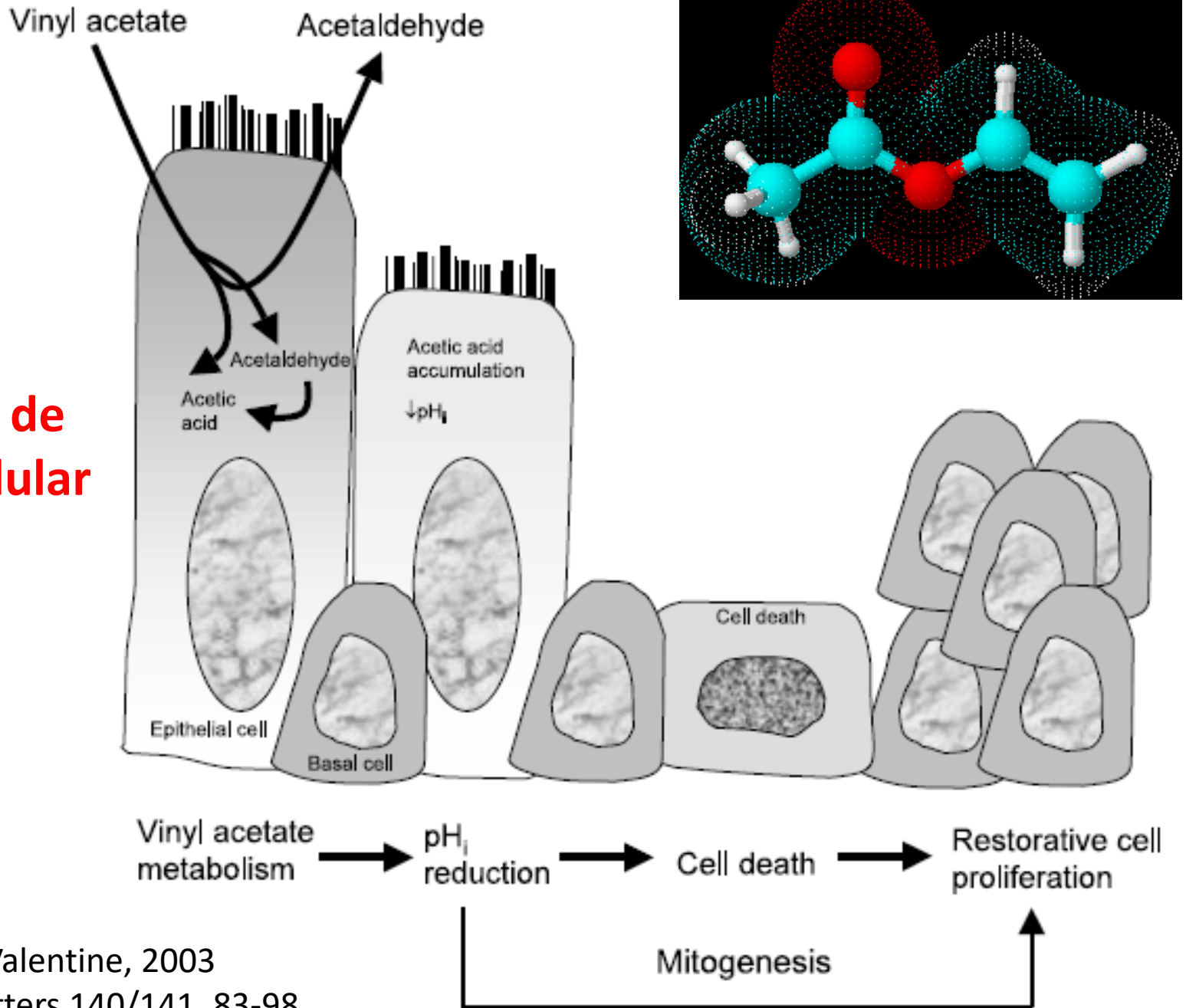


b Tumour initiation





Indução de morte celular



Bogdanffy e Valentine, 2003
Toxicology Letters 140/141, 83-98

Etapas da carcinogênese química

Iniciação

Promoção

Progressão

Manifestação

Lesão no
DNA
Mutação

↑
Proliferação
celular
↓
Apoptose

Aneuploidia

Sinais e
Sintomas

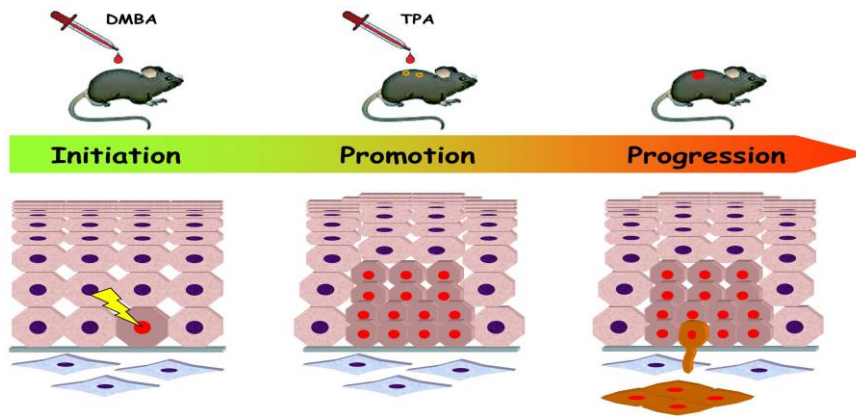


Tabela 1. Experimentos para a verificação de carcinogênese química, realizados na pele de camundongos.



Grupo 1	X																Sem tumores
Grupo 2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓									Sem tumores
Grupo 3	X	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓									Tumores
Grupo 4	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	X									Sem tumores
Grupo 5	X					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓					Tumores
Grupo 6	X		↓		↓		↓		↓		↓		↓		↓		Sem tumores

Legenda:

X: indica a aplicação de uma substância química genotóxica

↓: indica a aplicação de uma substância química promotora

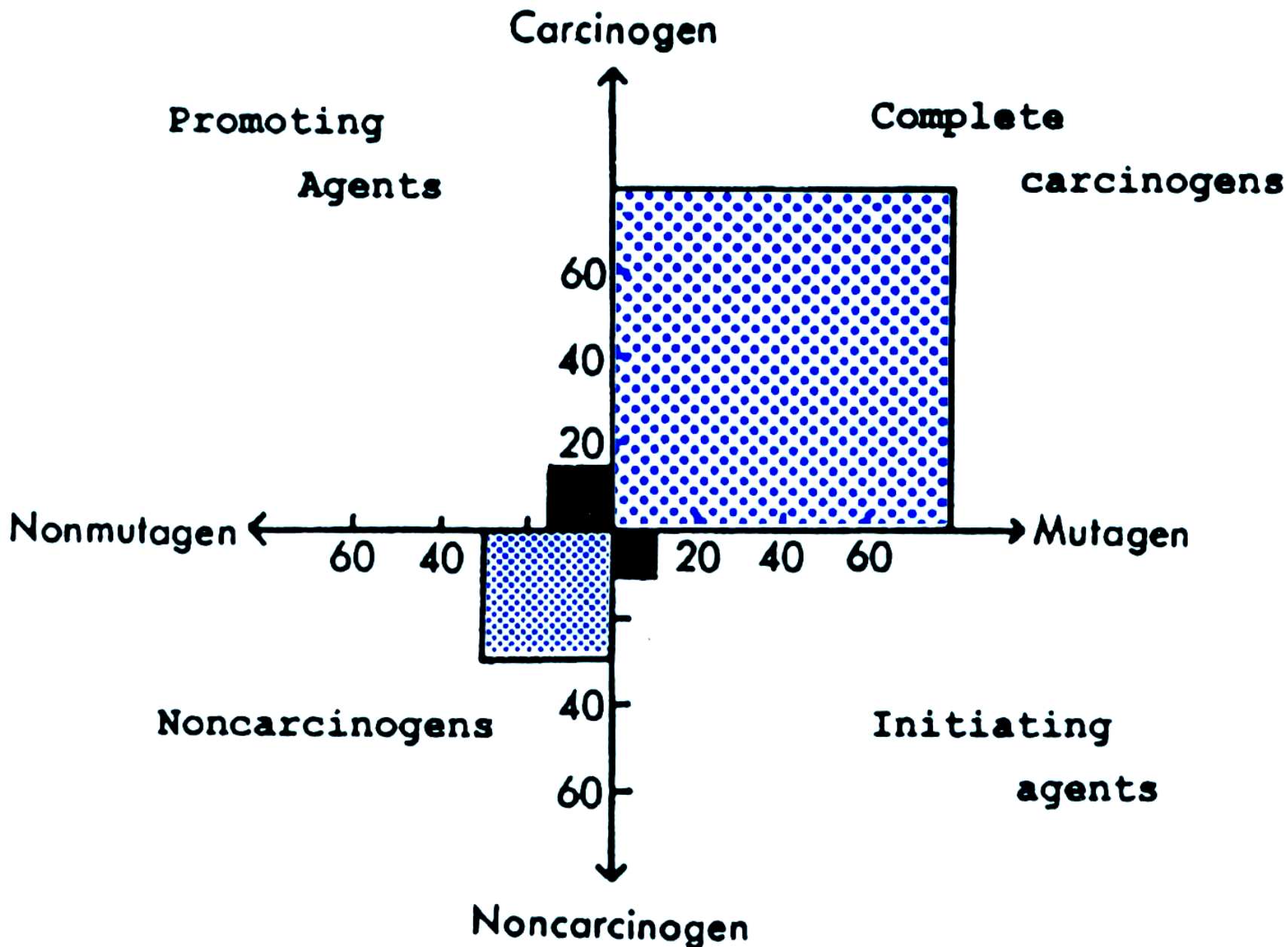
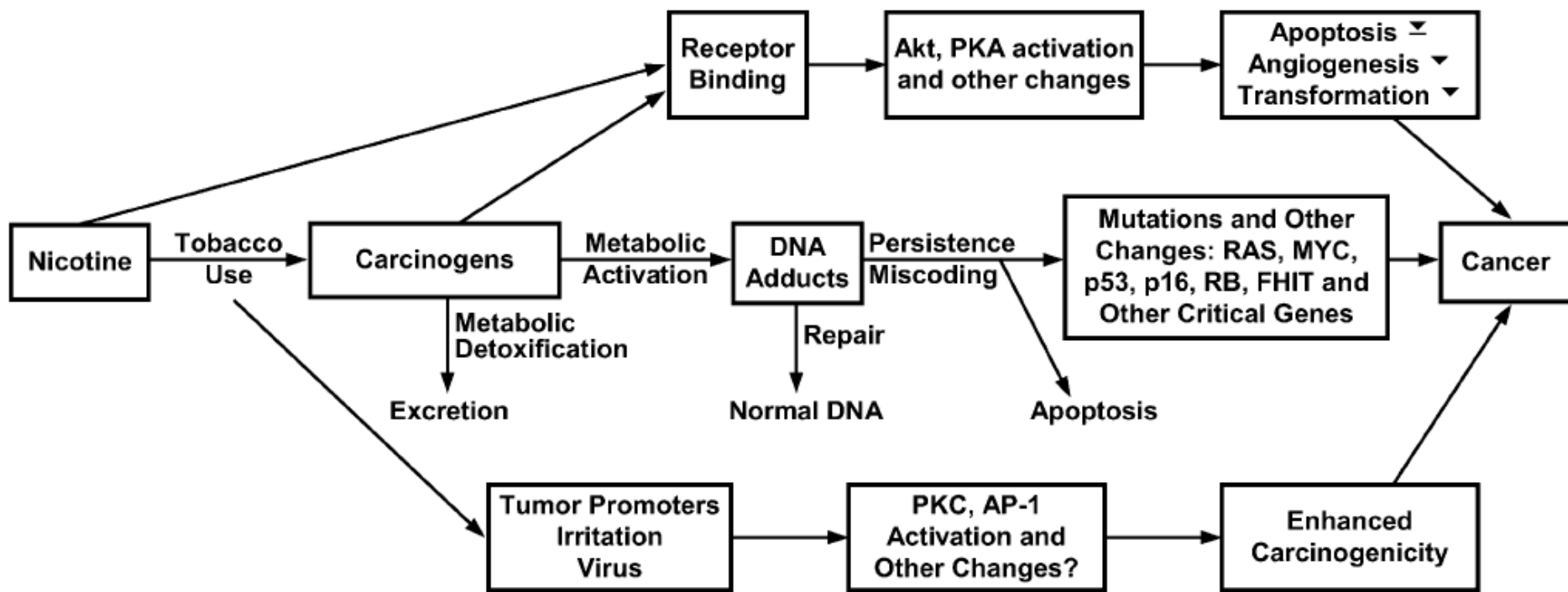


Figure 8-32. Graphic representation of mutagens and nonmutagens in relation to their known carcinogenicity.



Scheme 2. Scheme linking nicotine addiction and cancer via tobacco carcinogens.

Bibliografia

- Casarett e Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons, 2001, Cap. 8 e 9.
- Casarett e Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons, 2008, Cap. 8 e 9.
- Biologia Molecular da Célula, Alberts e col., 1997, Cap. 24.
- Mutagênese Ambiental, L.R. Ribeiro e col., 2003.
- Fundamentos de Toxicologia, Seizi Oga e col., 3ª edição, Cap. Mutagênese e Carcinogênese.
- Fundamentos de Toxicologia, Seizi Oga e col., 4ª edição, Cap. Mutagênese e Carcinogênese.