



Agentes Carcinogênicos

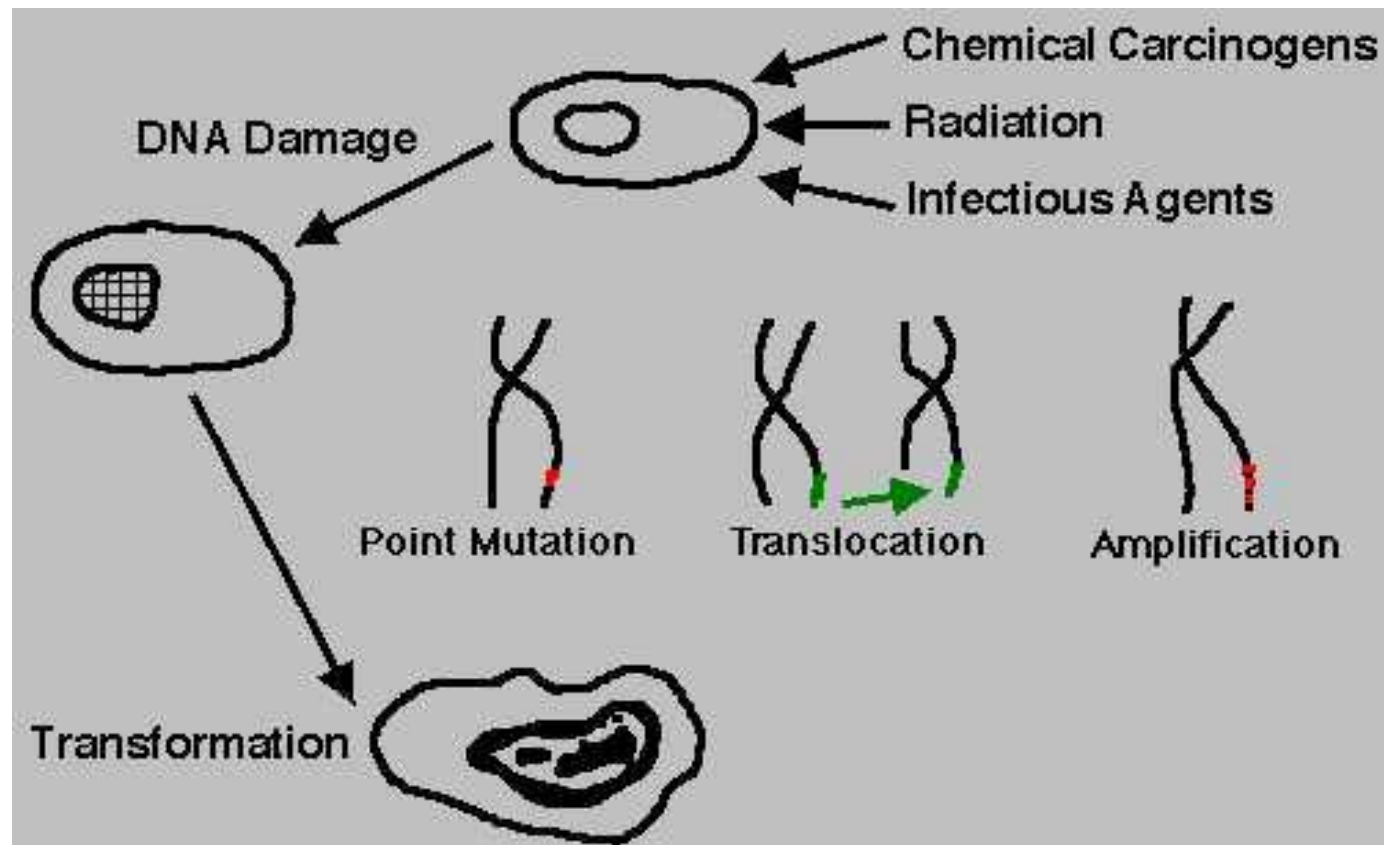
Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Depto de Patologia
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina



Papel de um carcinógeno

- Interação com DNA;
- Ativação por enzimas celulares:
 - Iniciação
 - Promoção

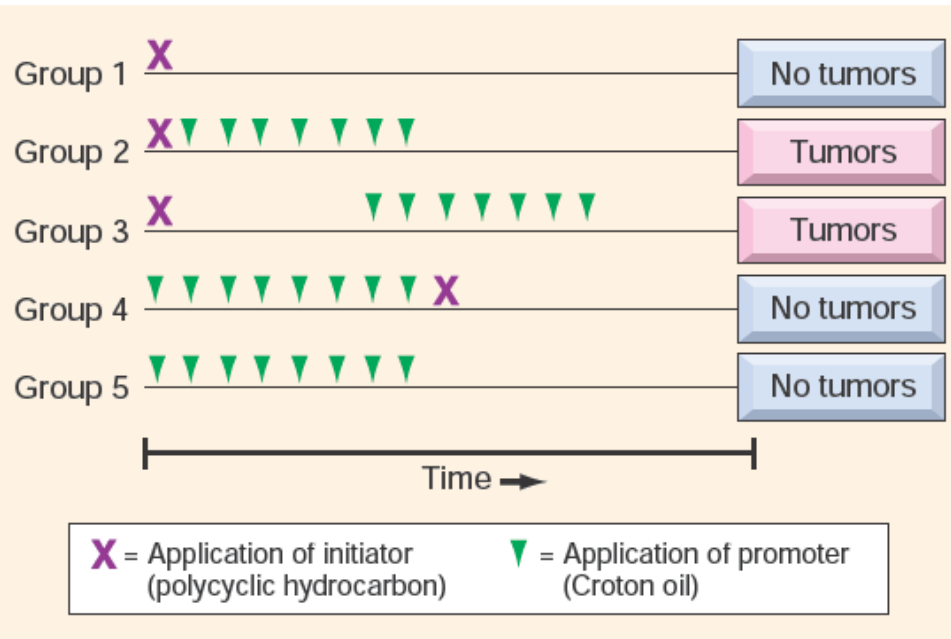


Carcinogênese Química

- Sir Percival Pott - 1775
- Indústria química
- Produção experimental de tumores cutâneos
- Estágios da carcinogênese:
 - Iniciação
 - Promoção

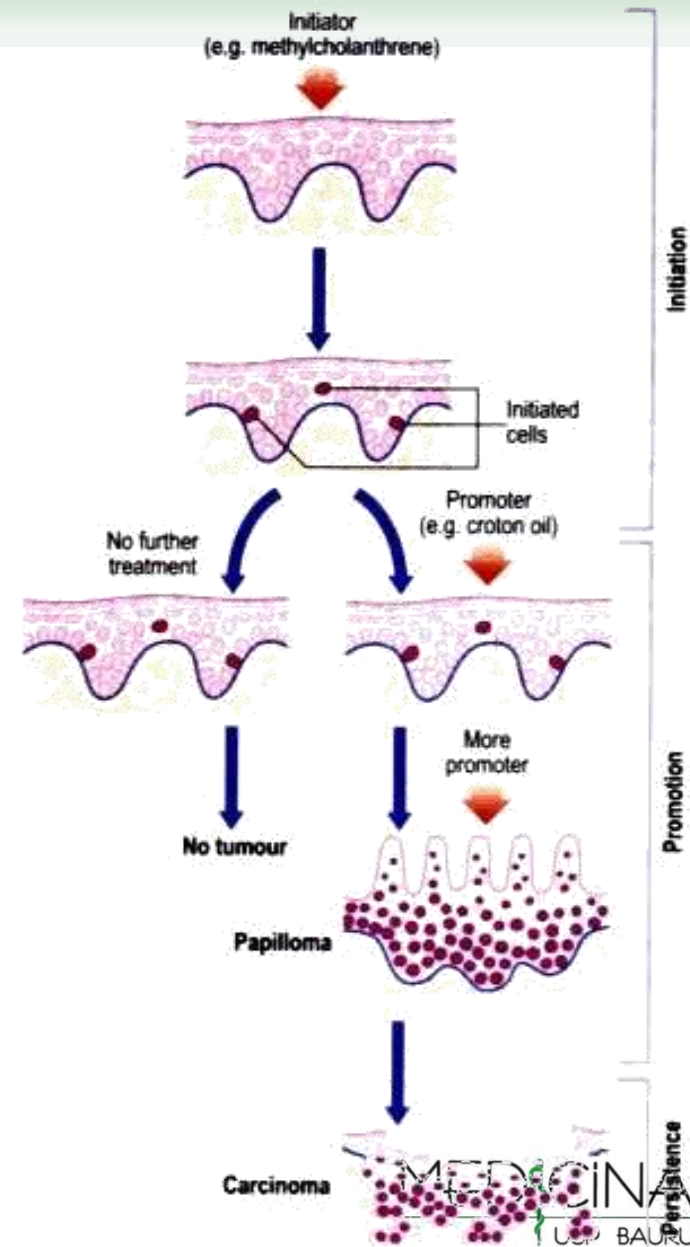


Carcinogênese Química



Carcinogênese Química

- Iniciação
 - Dano ao DNA
- Promoção
 - Alterações histológicas (displasia)
- Transformação maligna:
 - Formação de tumor visível

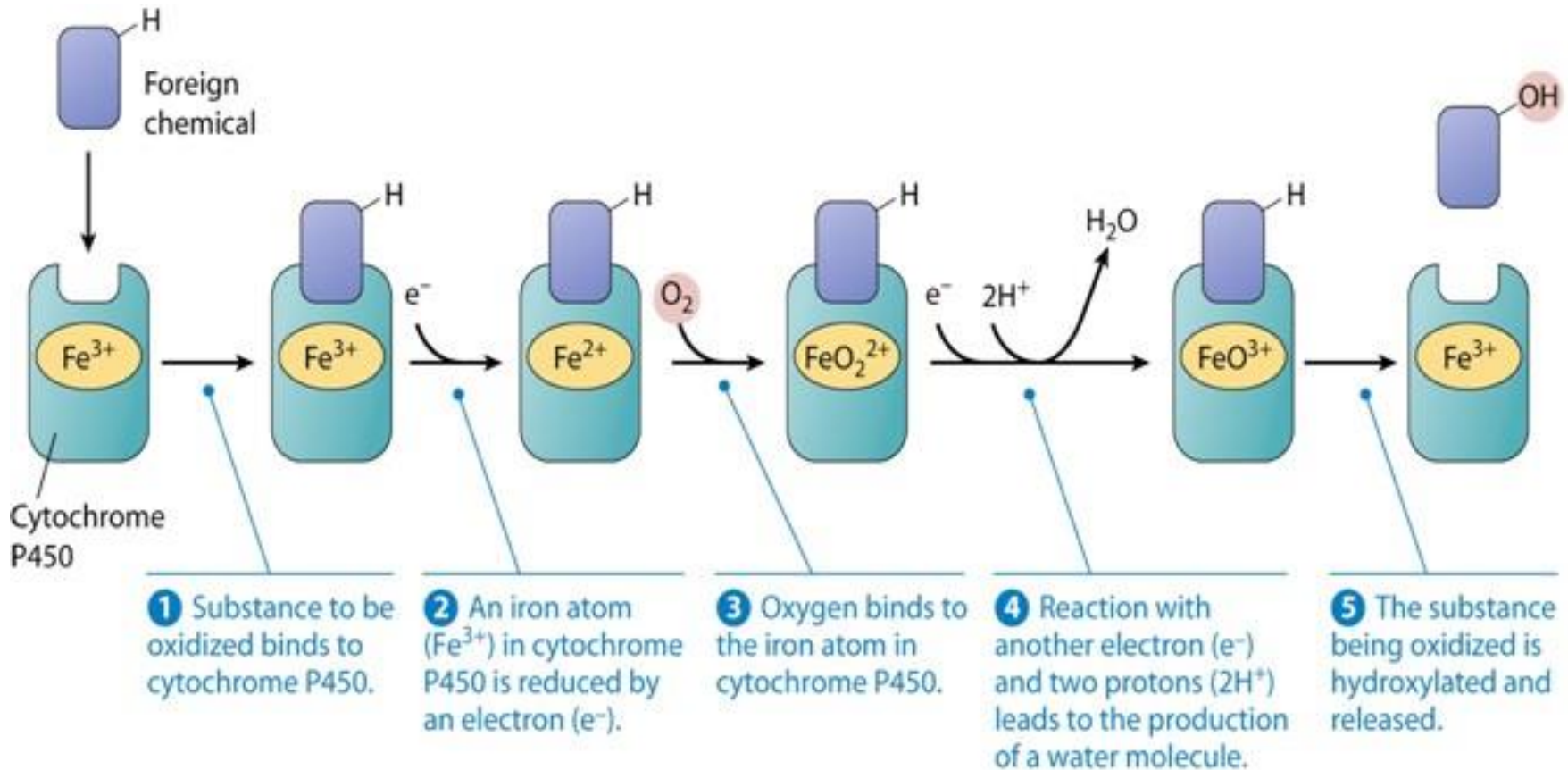


Carcinogênese Química

- Iniciação
 - Exposição a agente iniciador
 - Célula “iniciada” (lesão irreversível do DNA, mutação), com potencial de originar tumor
 - Iniciação da carcinogênese não é suficiente para formação de tumor
- Promoção
 - Promotores – indução de tumores em células iniciadas, não são tumorigênicos sozinhos
 - Não promovem lesão do DNA
 - Aumentam a proliferação de células iniciadas
 - Células suscetíveis a novas mutações

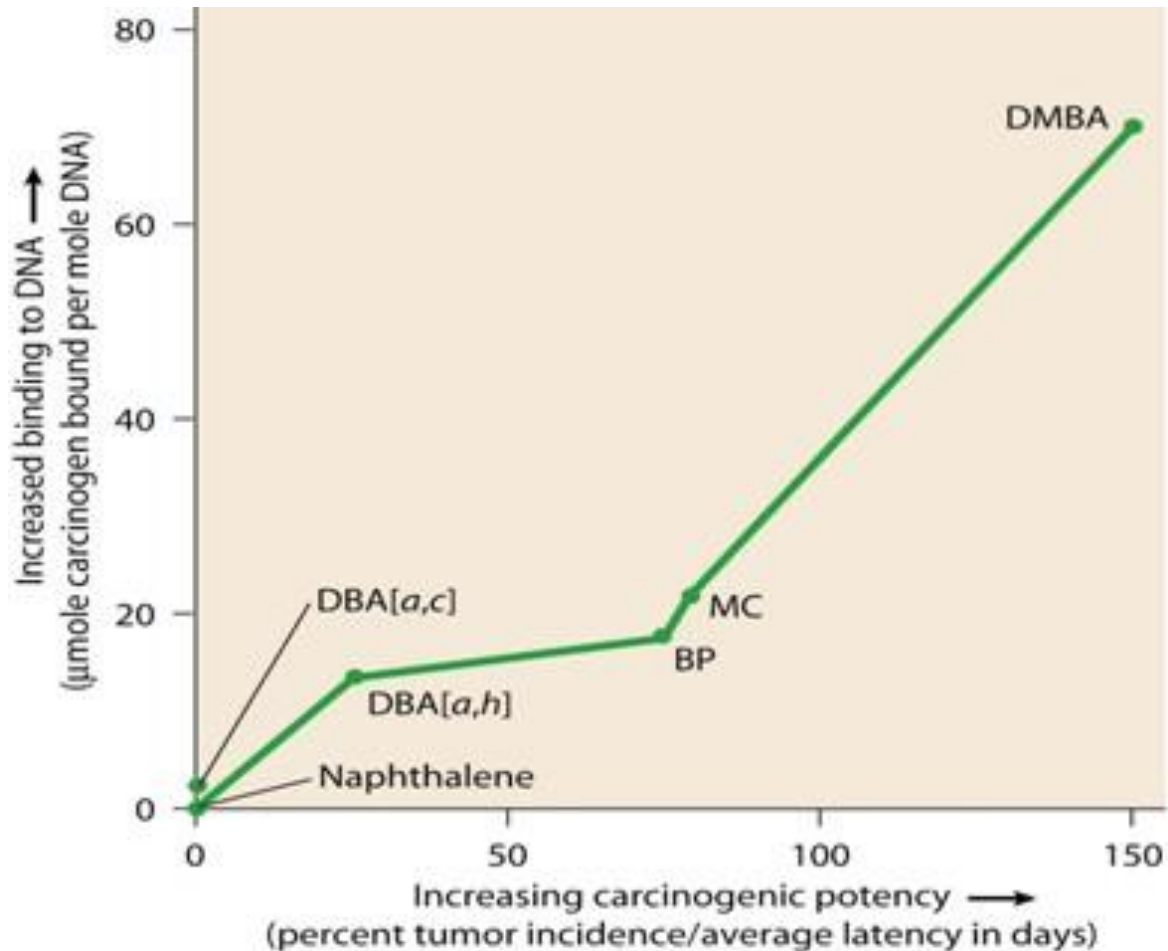
Carcinogênese Química - Iniciação

- Ligação eletrofílica

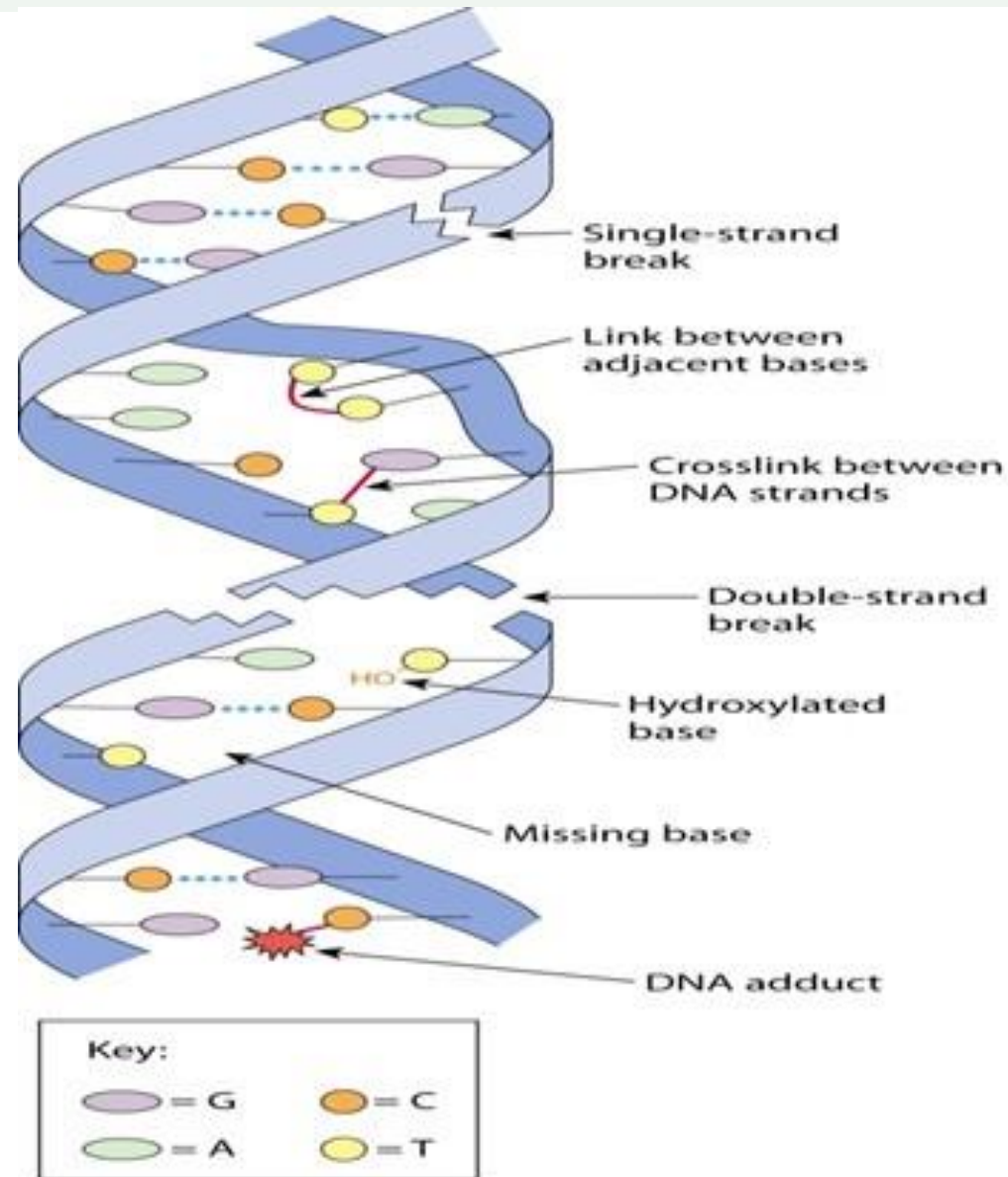


Carcinogênese Química - Iniciação

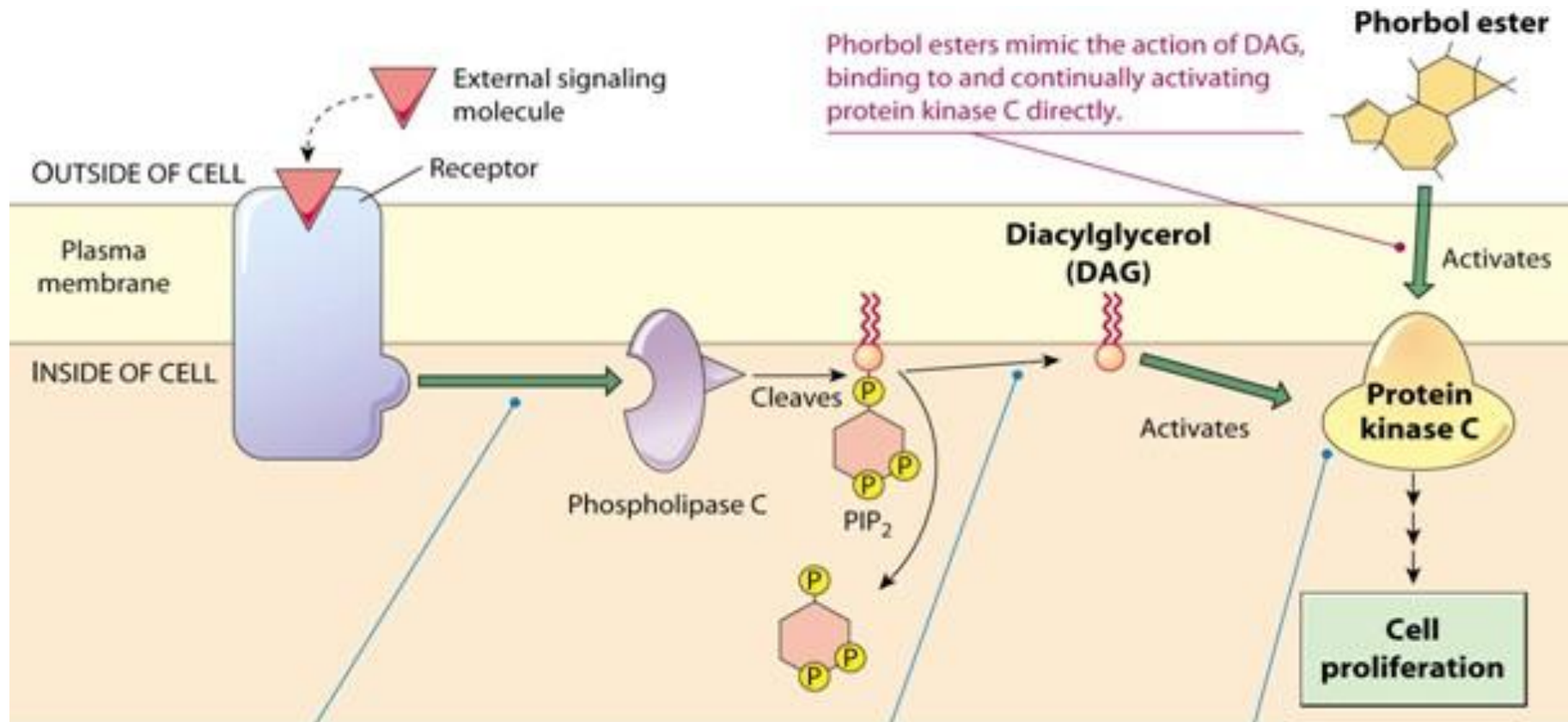
- Ligação eletrofílica



Carcinogênese Química - Iniciação



Carcinogênese Química - Promoção

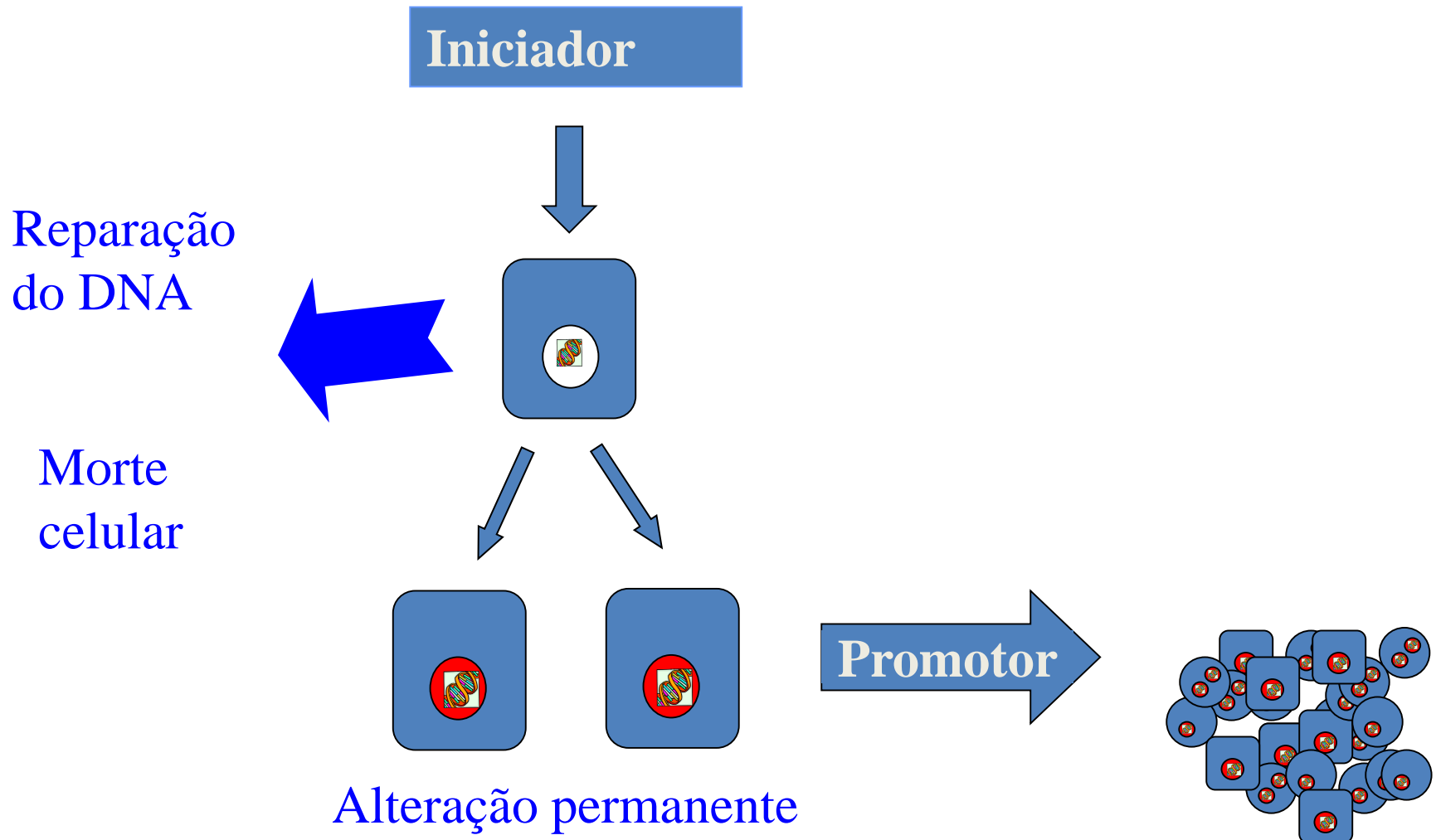


1 The binding of external signaling molecules to certain receptors leads to activation of phospholipase C.

2 Phospholipase C cleaves the membrane lipid PIP₂ to produce diacylglycerol (DAG).

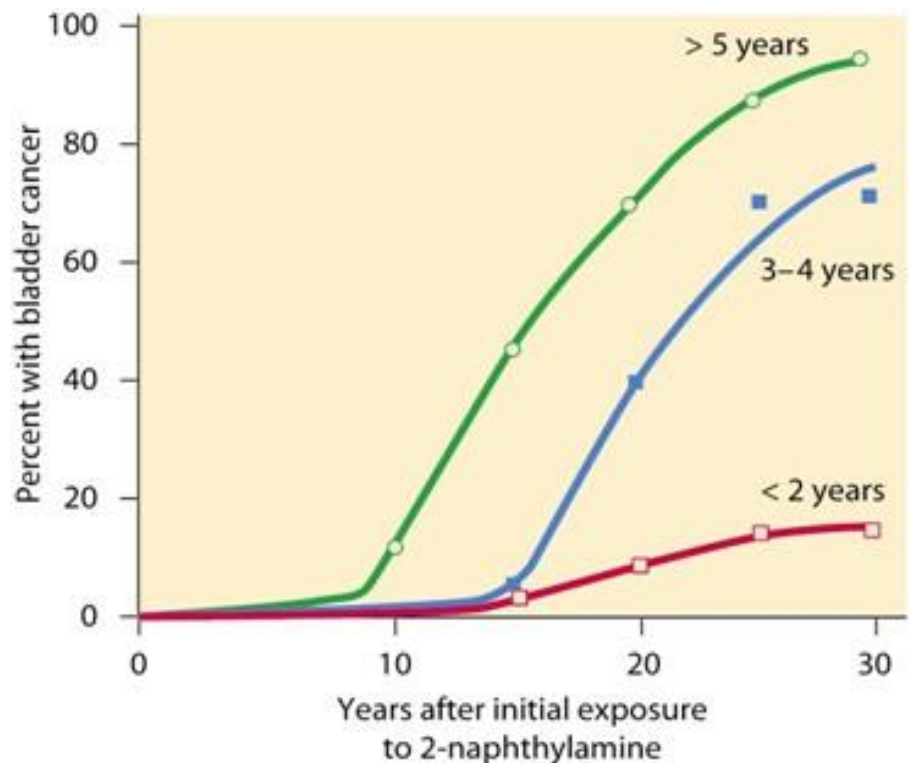
3 DAG activates protein kinase C, which triggers events leading to cell division.

Carcinogênese Química



Carcinogênese Química

- Princípios da Carcinogênese Química
 - Dose dependência
 - Tempo de desenvolvimento
 - Especificidade de órgão



Carcinogênese Química

- Carcinógenos de ação direta:
 - Agentes alquilantes: Ciclofosfamida
- Pró-carcinógenos (ativação)
 - Hidrocarbonetos policíclicos – Benzopireno
 - Aminas aromáticas, corantes - Benzidina
 - Produtos naturais: Aflatoxinas
 - Outros: Cloreto de vinil, turpentina etc

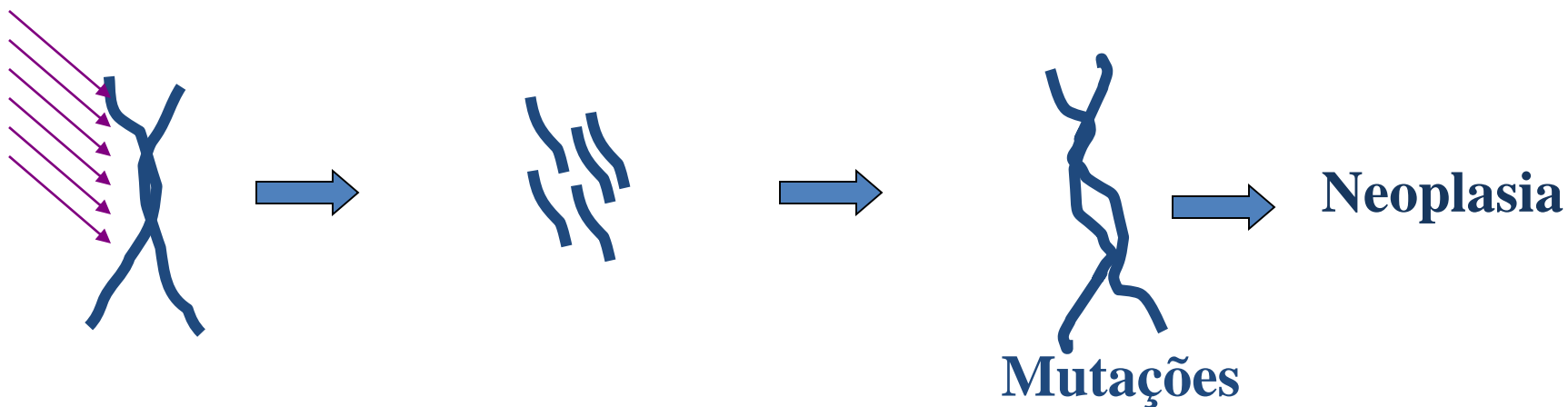
Carcinogênese Química

- Aflatoxina
 - Produzida por *Aspergillus flavus*, endêmicos em regiões de clima quente e úmido



Carcinogênese por Radiação

- Radiação ionizante → disjunção → fusão aleatória → mutação

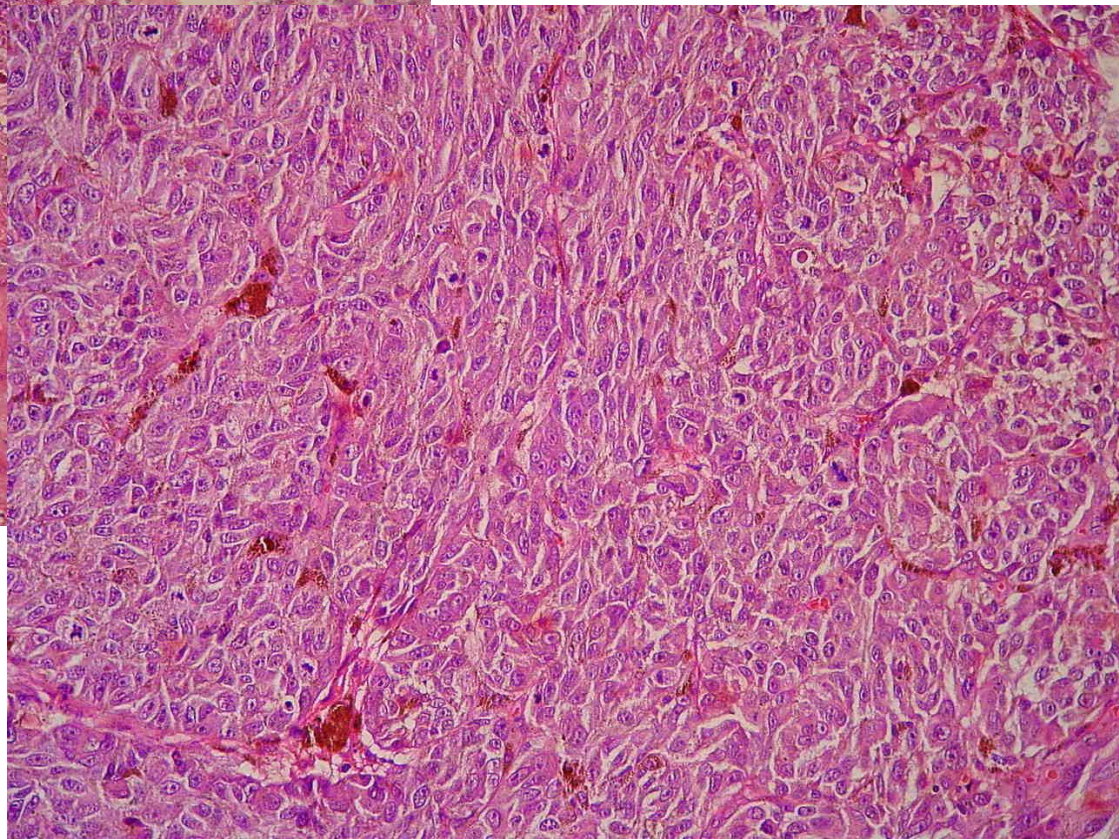
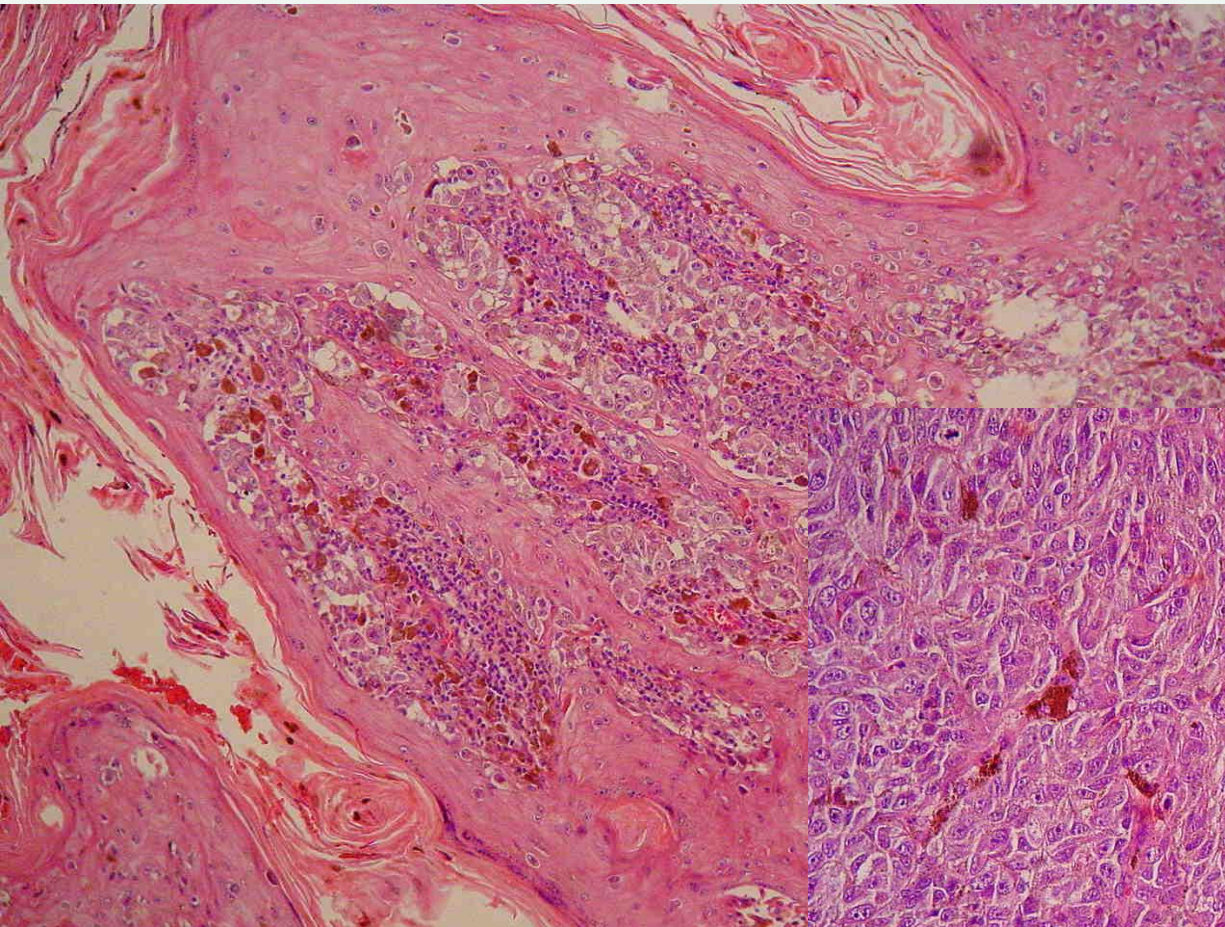


- Operadores de raio X – Leucemia
- Rádio-isótopos – Carcinoma de tireóide
- Explosão atômica – Câncer de pele, leucemia

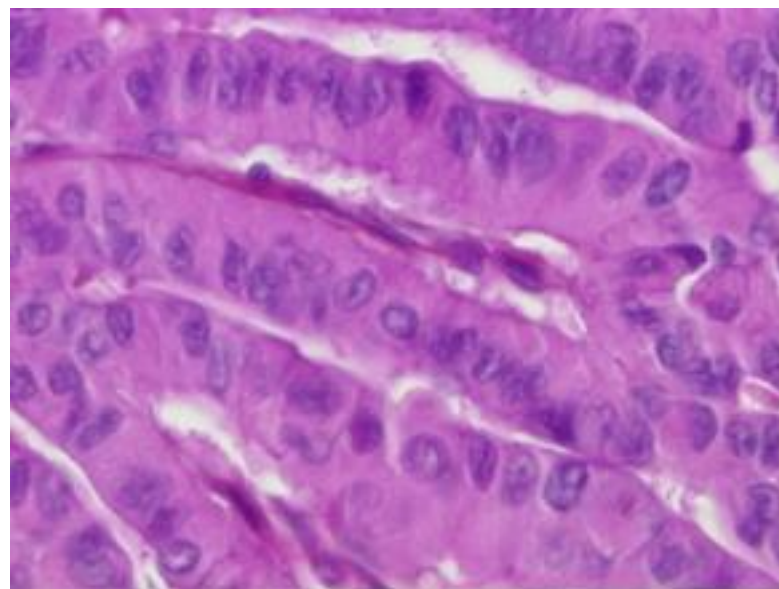
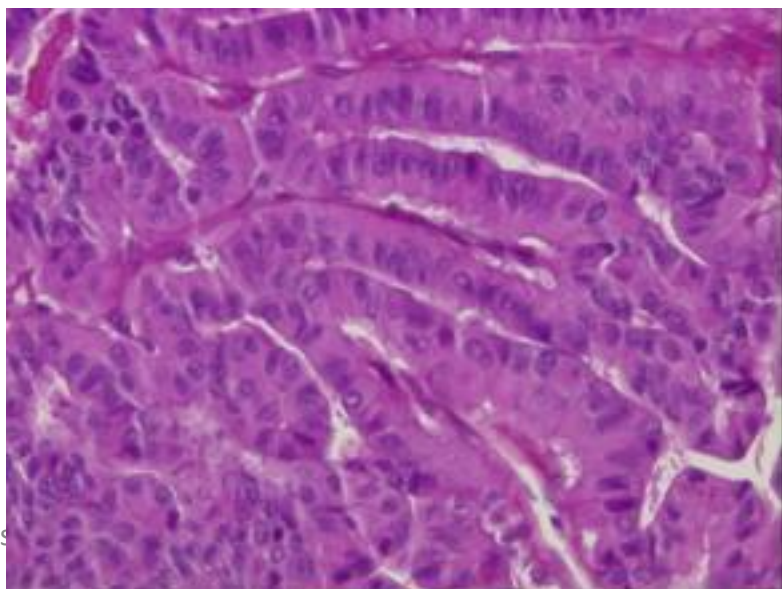
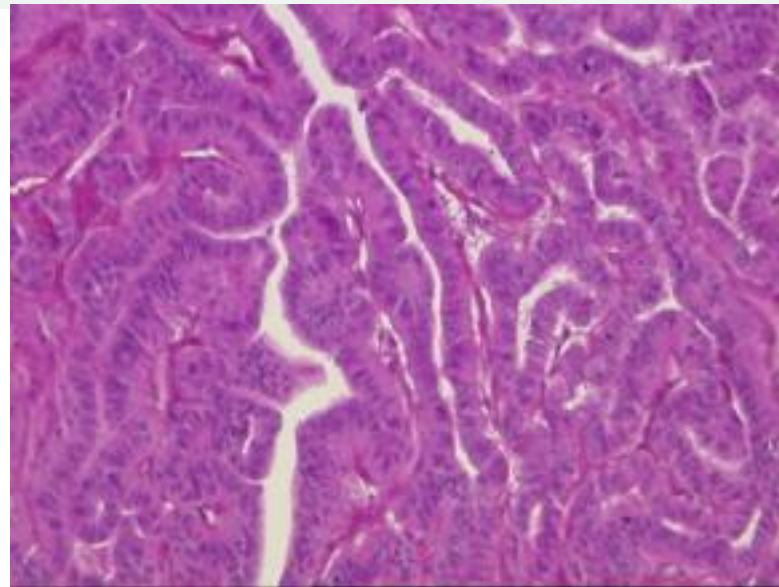
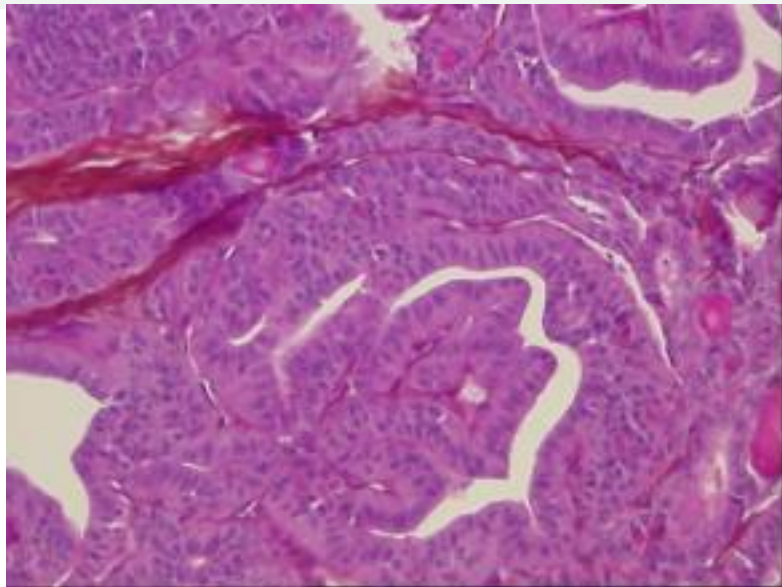
Carcinogênese por Radiação

- Raios Ultravioleta
 - Tipo de Raios UV – UVB
 - Intensidade de exposição
 - Tipos de pele
 - Mutações ras e p53
 - Exemplos:
 - Ca epidermóide, Ca basocelular e Melanoma
 - Ca papilífero de tireóide – Chernobyl e Goiânia

Carcinogênese por Radiação



Carcinogênese por Radiação



Agentes Carcinogênicos Biológicos

- DNA VÍRUS:
 - Papilomavírus (HPV)
 - Vírus da Hepatite B (HBV)
 - Vírus de Epstein-Barr (EBV)
 - Herpes Vírus do Sarcoma de Kaposi (KSHV-8)
- Integração de seqüências de DNA viral
 - Não completam ciclo viral = infecção latente
 - Só expressam genes transcritos no início do ciclo – Genes Precoces

Agentes Carcinogênicos Biológicos

RNA VÍRUS

- Vírus da Hepatite C (HCV)
 - Inflamação Crônica – Interleucinas/ Fatores de Crescimento
 - Proteínas Transformadoras
- Vírus da Leucemia de Células T Humana tipo 1 (HTLV-1)
 - Retrovírus Murinos – HTLV-1
 - Integração de c-DNA viral – Integração Clonal
 - v-oncogenes – gag, pol, env, TAX
 - Proximidade a c-oncogenes - Transcrição de genes de proliferação
 - c-FOS
 - Ciclina D1
 - p16Ink

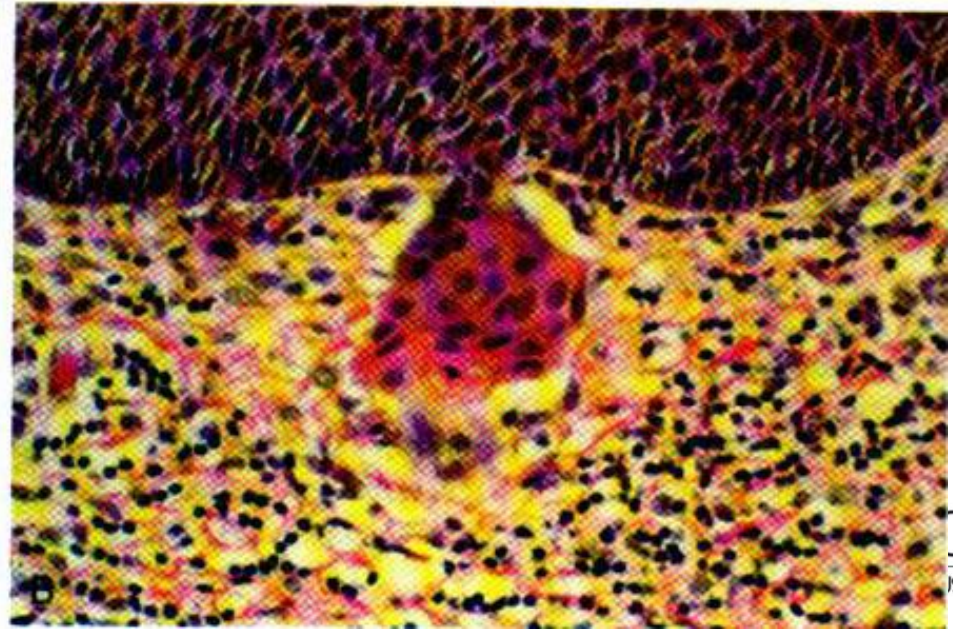
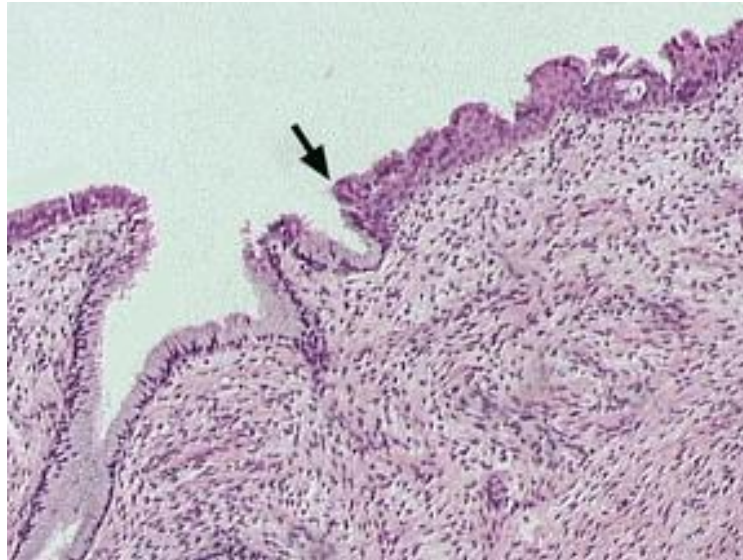
Agentes Carcinogênicos Biológicos

PAPILOMAVIRUS HUMANO - HPV

- Mais comum vírus de transmissão sexual
- DNA dupla hélice
- Mais de 100 tipos
- 35 tipos anogenitais
- 16 tipos podem induzir carcinogênese

- Presente em 15-20% das mulheres e em 99,7% dos carcinomas de colo uterino

Agentes Carcinogênicos Biológicos



burns(

Agentes Carcinogênicos Biológicos

