



# Mecanismos Moleculares das Neoplasias

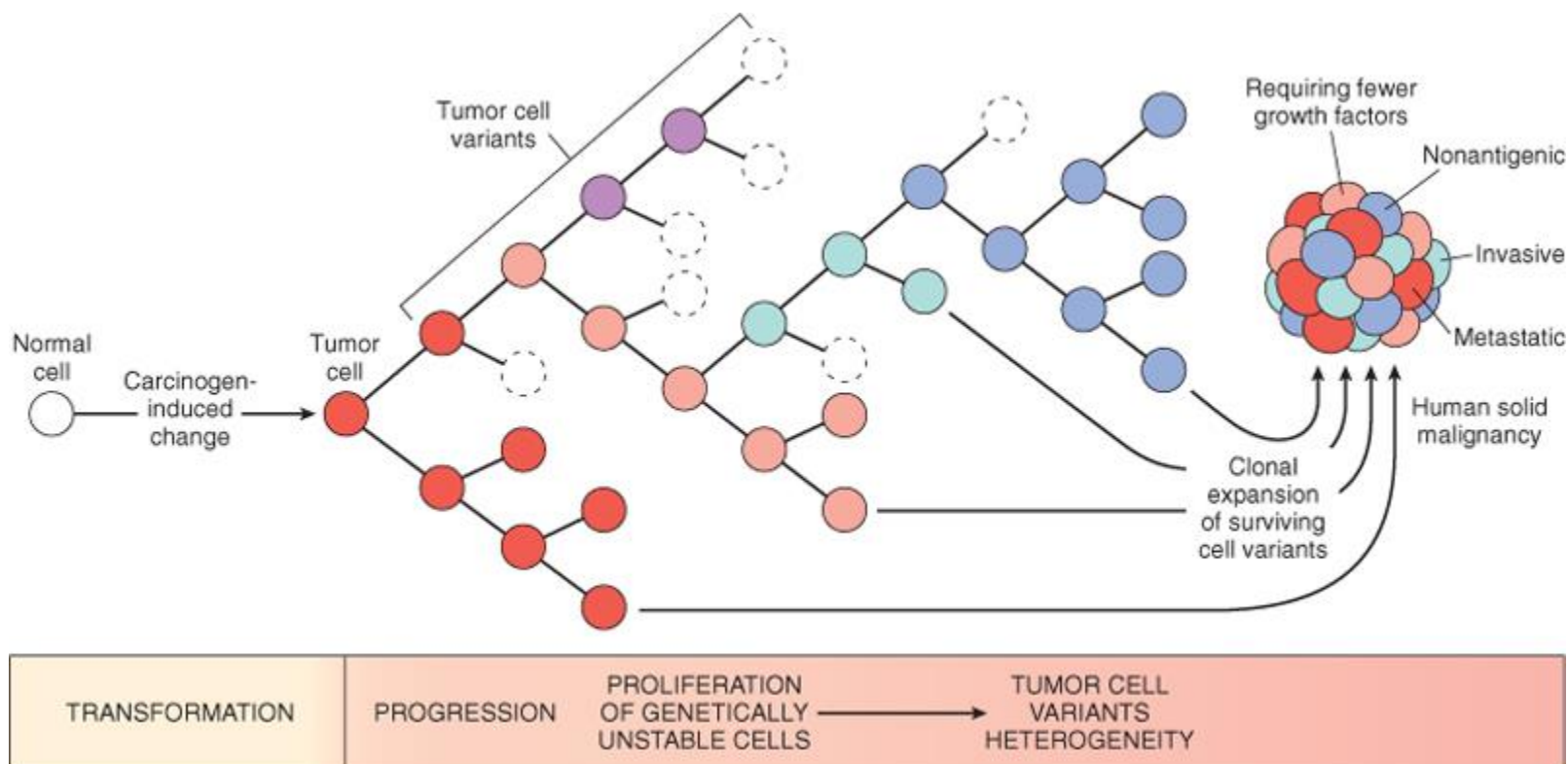
Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

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



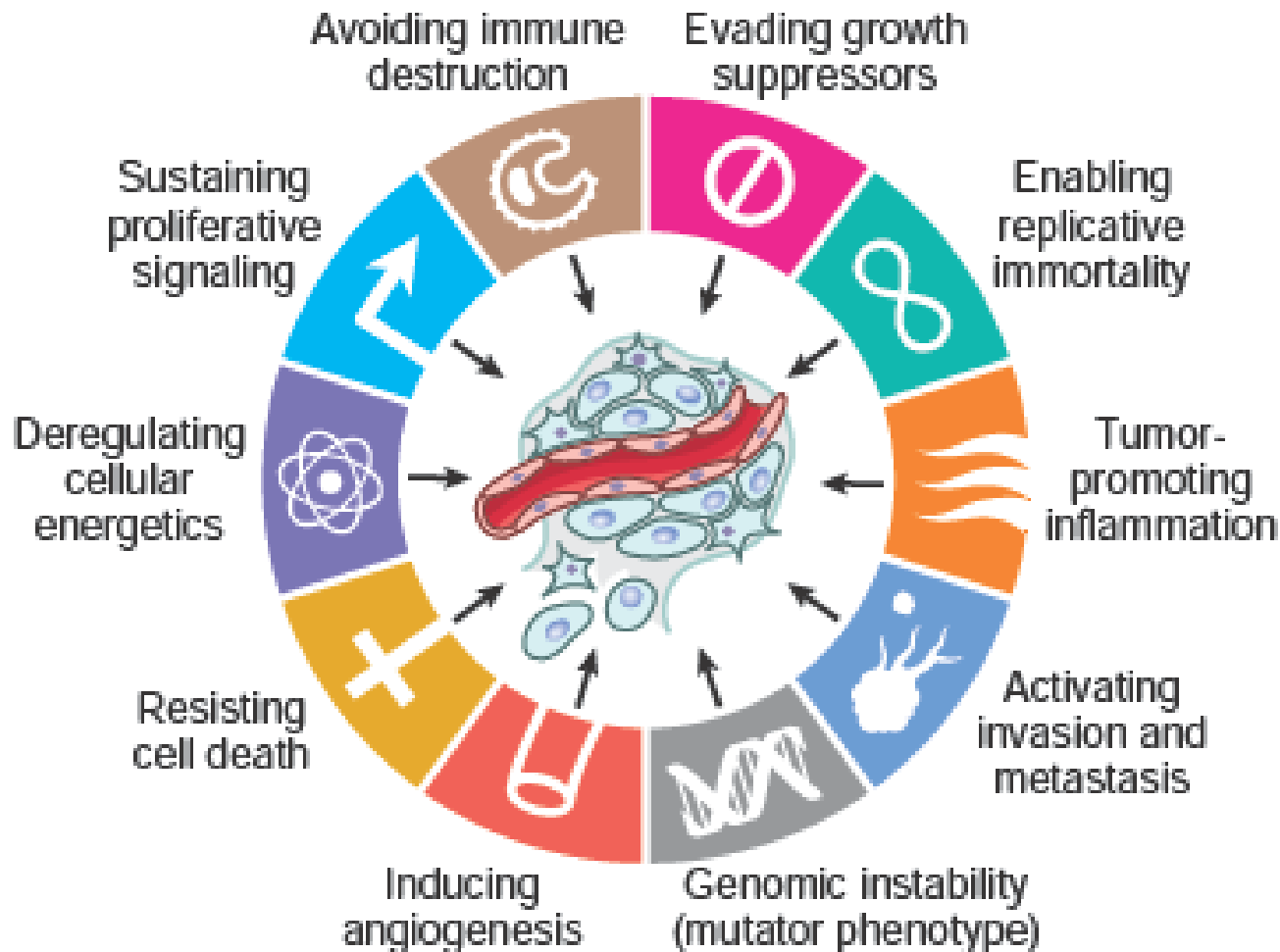
# Transformação – teorias de desenvolvimento

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



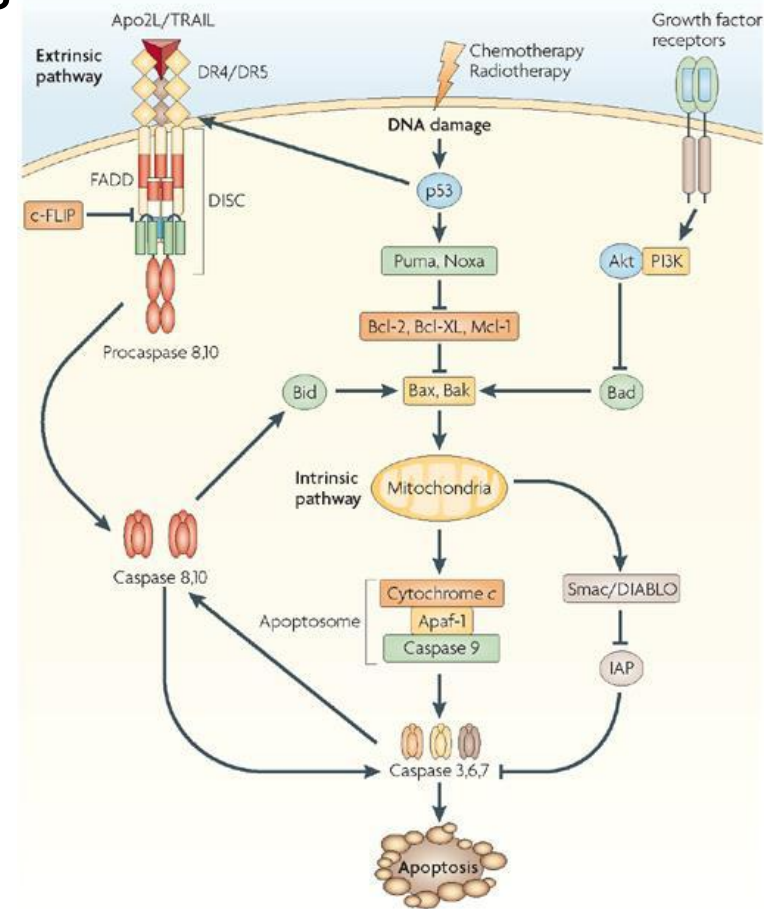
© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

# Transformação – teorias de desenvolvimento



# Evasão da Apoptose e Câncer

- Via Intrínseca
  - Mais desativada nas neoplasias
- Mecanismos
  - Inativação da TP53
  - Hiperexpressão de Bcl2
  - Hiperexpressão de MCL1



# Evasão da Apoptose e Câncer

- Exemplos

- Linfoma Folicular de Células B

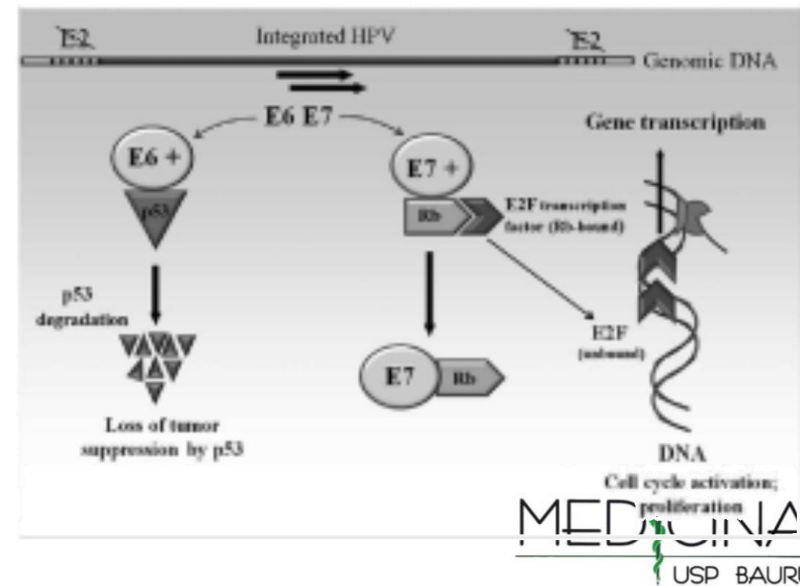
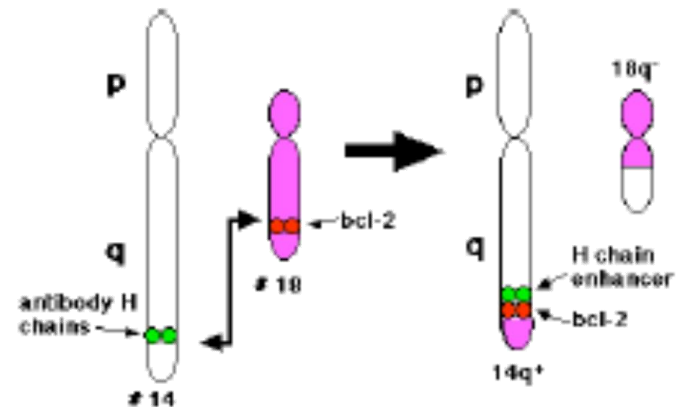
- Proteção das células linfoides contra apoptose

- Bcl2

- Carcinoma do colo uterino

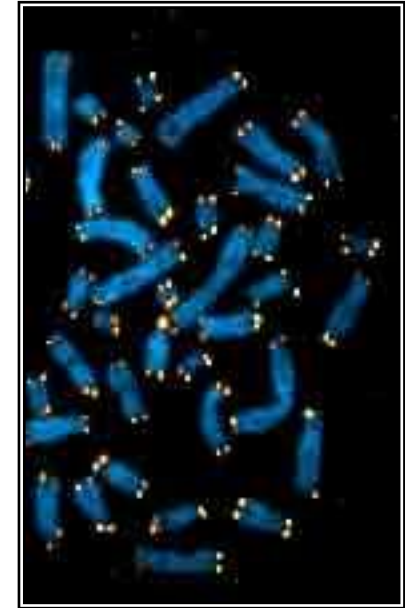
- Relação com HPV – E6

- Degradação do TP53

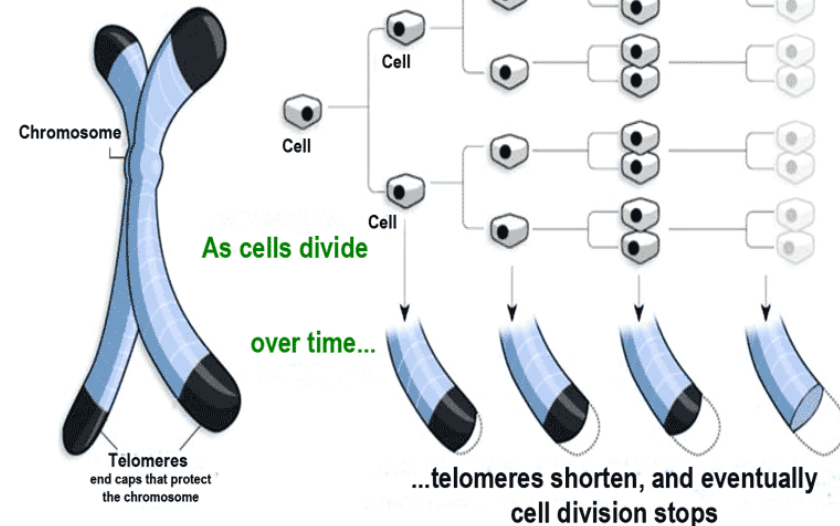


# Telômeros

- Estrutura e características
  - Estrutura de heterocromatina
  - Porção terminal do cromossomo
  - Estabilidade
- Células Germinativas
  - Telômero Longo + Telomerase
- Nascimento
  - Telômeros relativamente curto
- Por que encurta?
  - DNA Polimerase não replica
  - Encurta a cada replicação



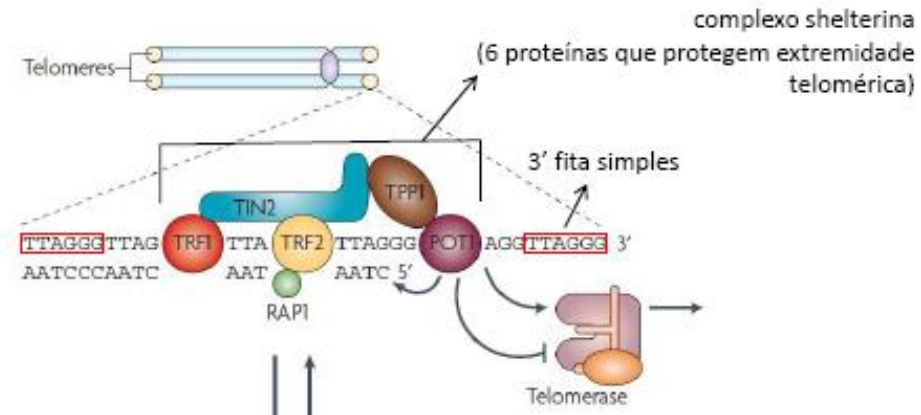
## What We Lose With Age



# Telômeros

- Estrutura

- TTAGGG
- Complexo de proteínas
- 8-12 Kb ao Nascimento
- Perda de 2 a 4 Kb durante a vida

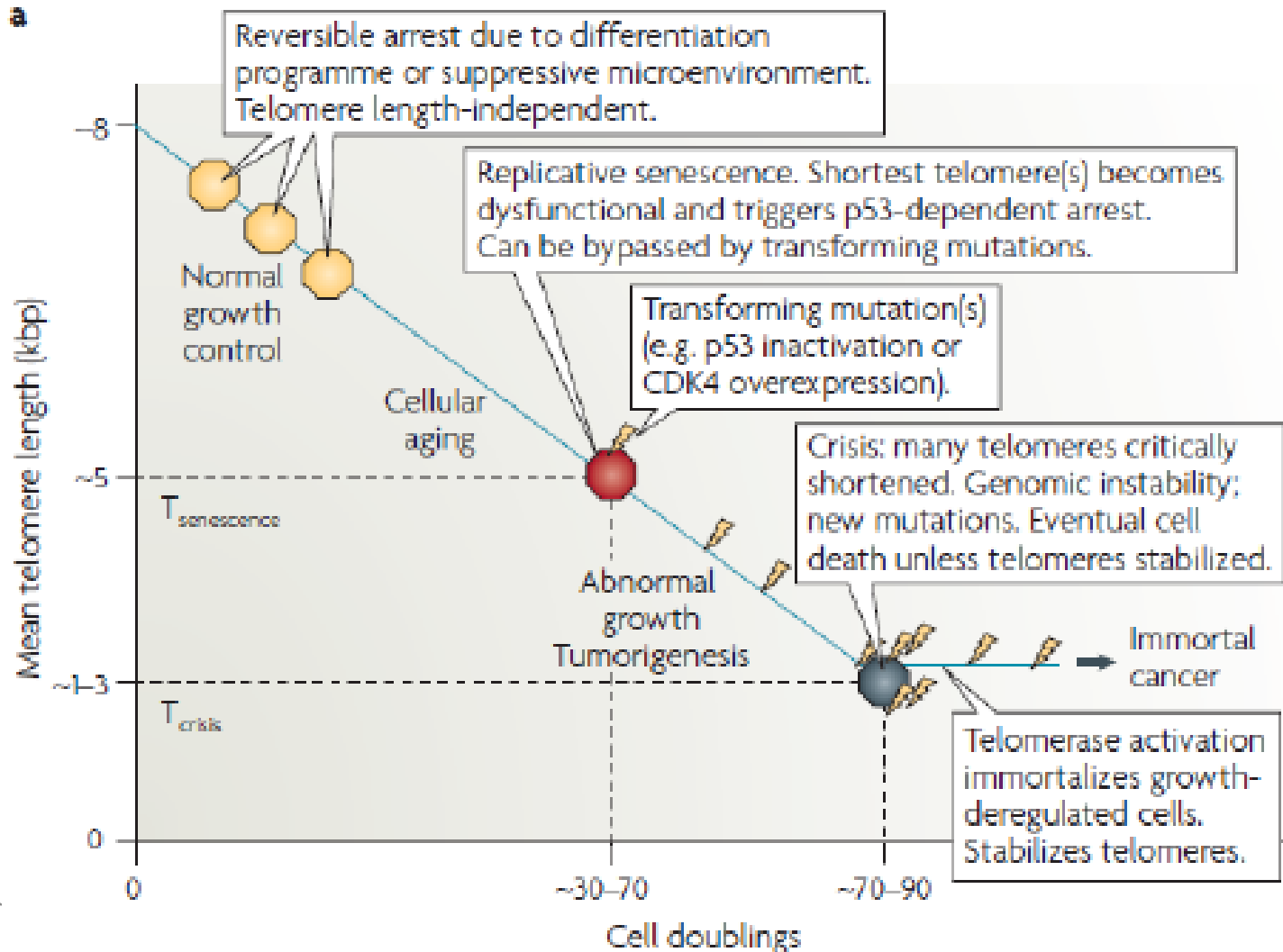


- Telomerase

- Ribonucleoproteína
- Ligação DNA c/ Telomerase
- Adição de 6 nucleotídeos pela fita molde – Alongamento
- Dobra da fita criada – Translocação → liberação p/ novo ciclo
- Dissociação → Finalização do processo

# Telômeros

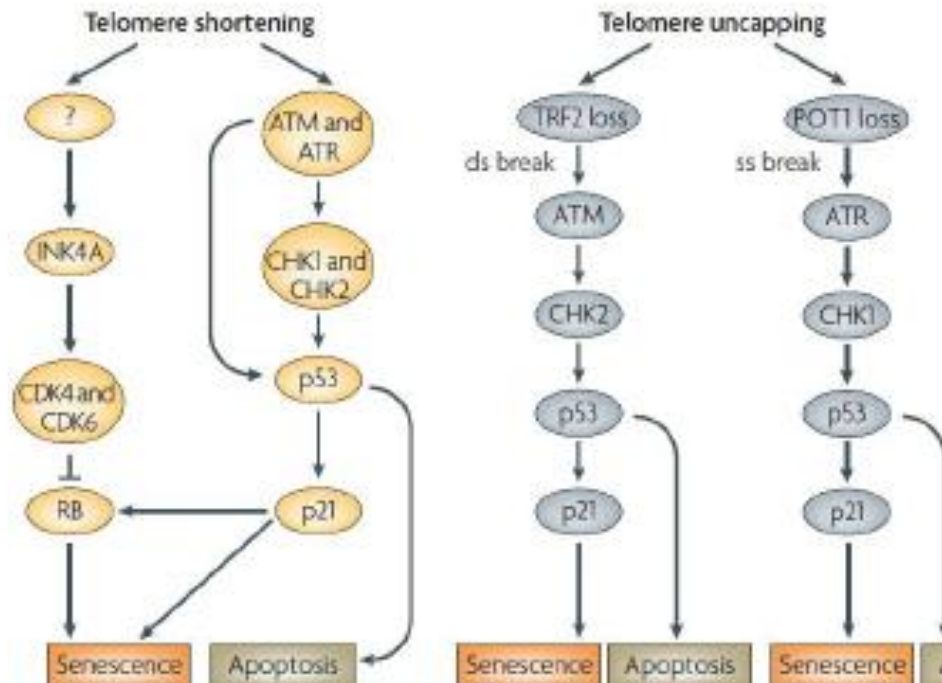
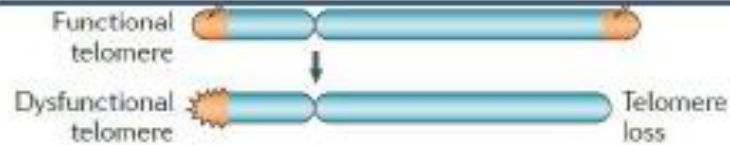
- Capacidade de Duplicação das células – 60 a 70 Ciclos



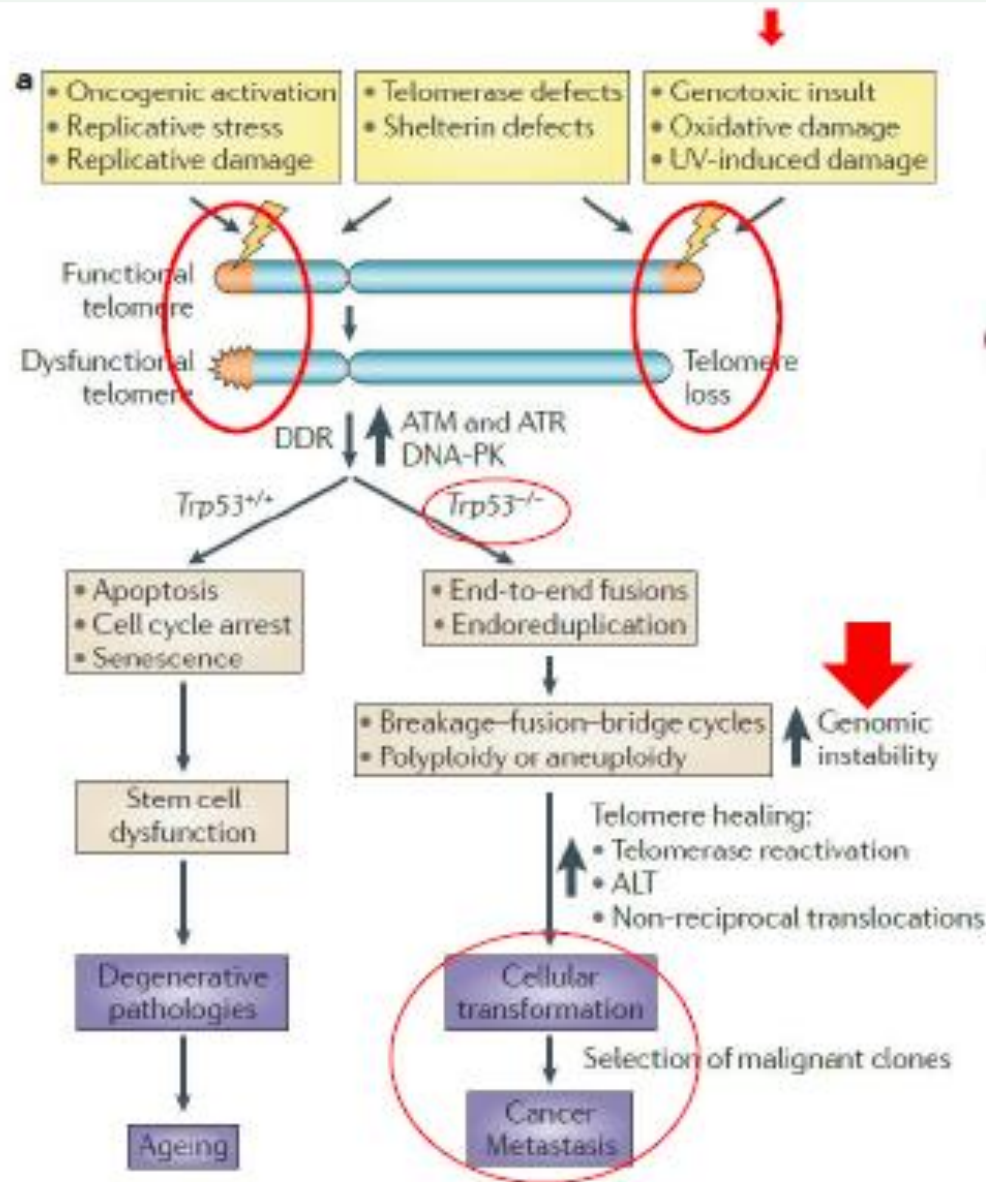


# Telômeros

Alteração do telômero  
ativa via de TP53 e pRB

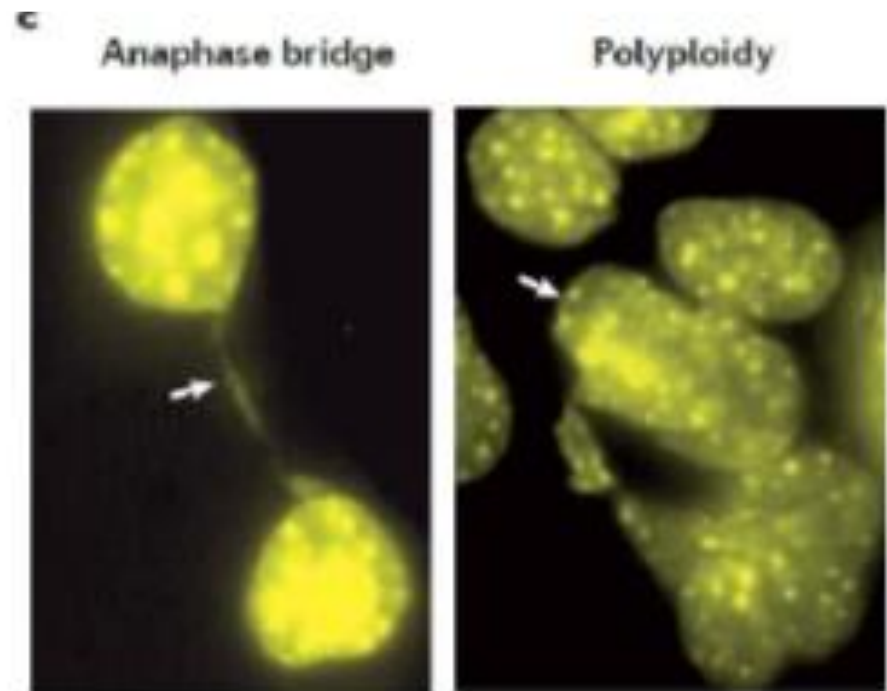


# Telômeros



# Telômeros

- Como Causa Instabilidade Cromossômica
  - Fusão de Cromossomos
  - Fusão de cromátides irmãs
    - Pontes de Anafase
  - Poliploidia
  - Pleomorfismo nuclear



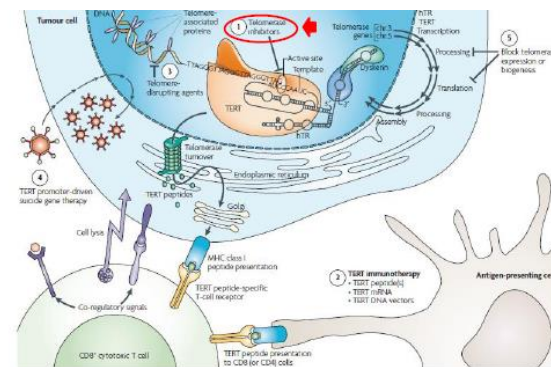
# Telomerase

- Potencial Uso Terapêutico?

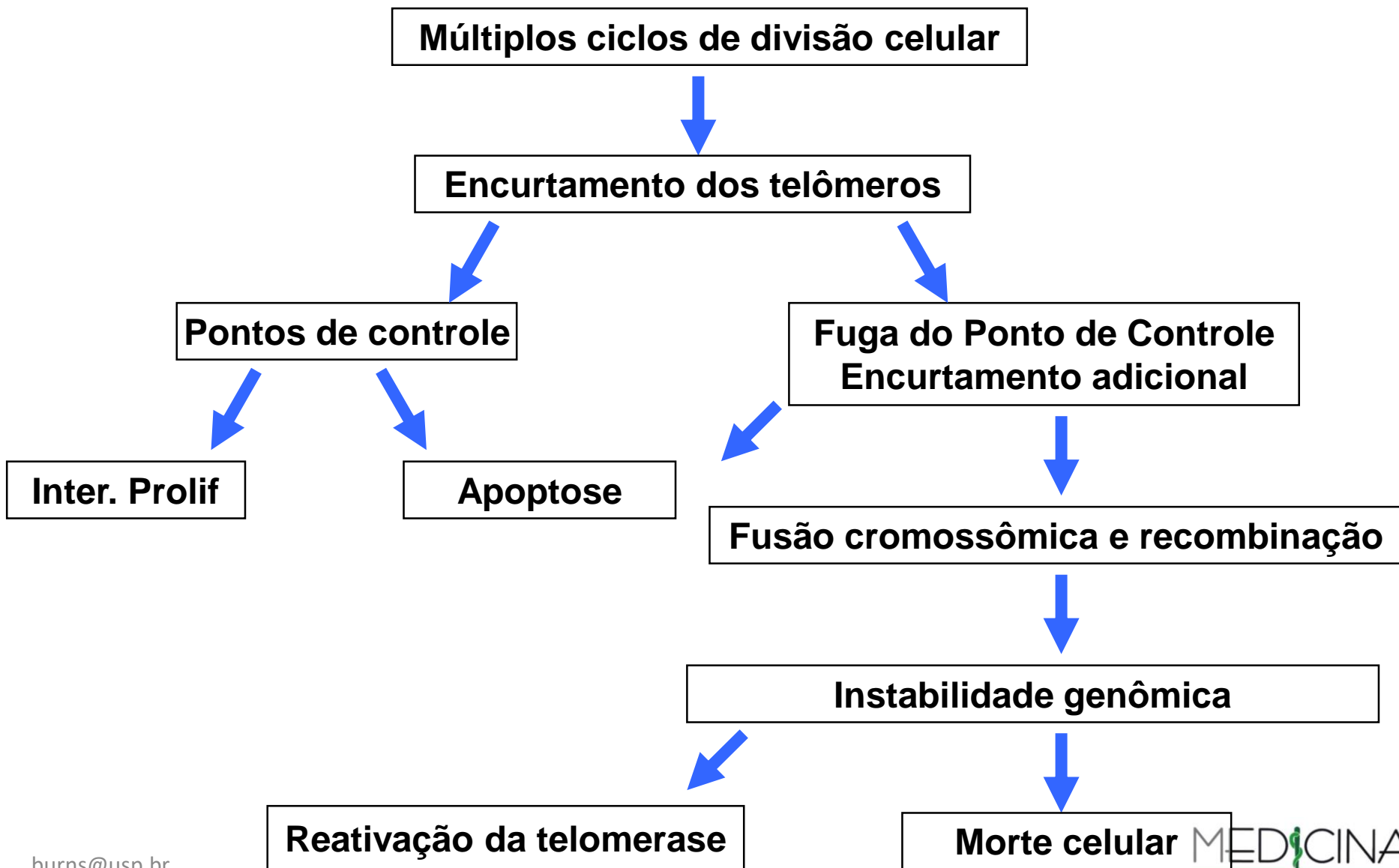
- Expressão em 85-95% das neoplasias malignas
- Imortalidade é crucial para a progressão tumoral
- Telomerase codificada por gene único
- Expressão baixa ou ausente em tecidos normais → Especificidade

- Estratégias

- Inibição direta da enzima
- Imunoterapia ativa – destruição de células que expressam
- Agentes que alteram estrutura do telômero – inibição da ligação



# Telômeros e Evasão da Apoptose



# Dano ao DNA e Reparo

## Fontes de dano ao DNA

1 Endogenous or environmental

## Dano ao DNA

2 Lesion n lesões/célula/dia

## Vias de Reparo ao DNA

3 Repair pathway

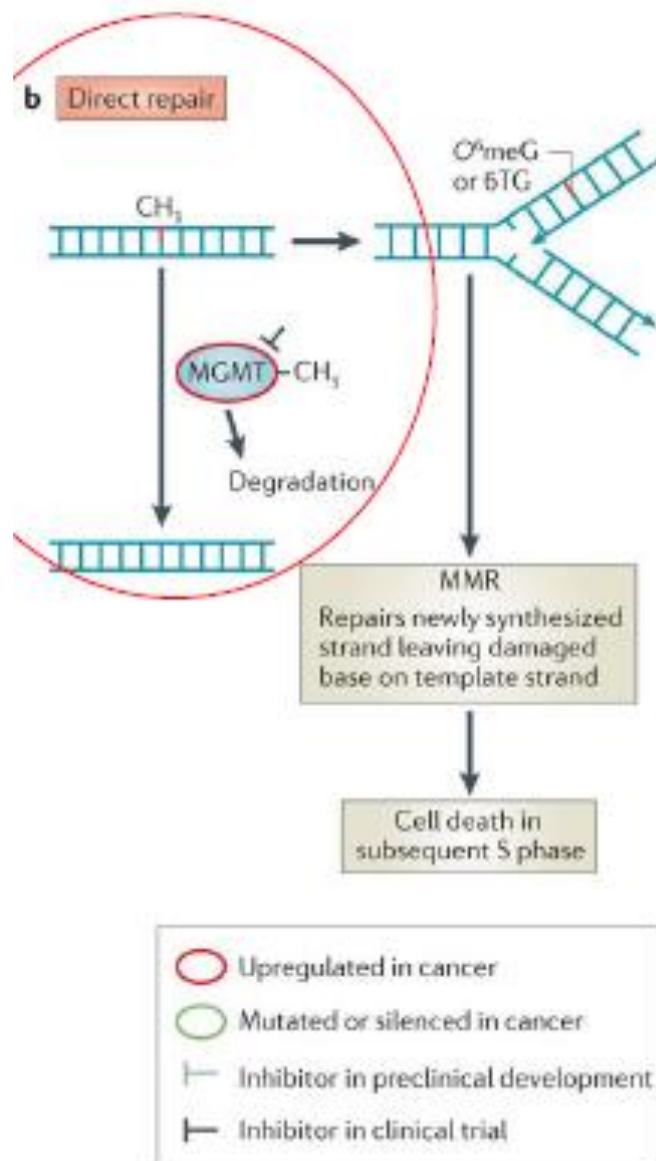


# Vias de Reparo do DNA

- Reparo Direto
- Reparo por Excisão de Bases (BER)
- Reparo por Excisão de Nucleotídeos (NER)
- Reparo de Mismatch (MMR)
- Reparo de Quebra de dupla fita
  - Ligação de terminação não homologa / junção não homologa de extremidades (NHEJ)
  - Recombinação Homóloga (HHR)

# Vias de Reparo do DNA

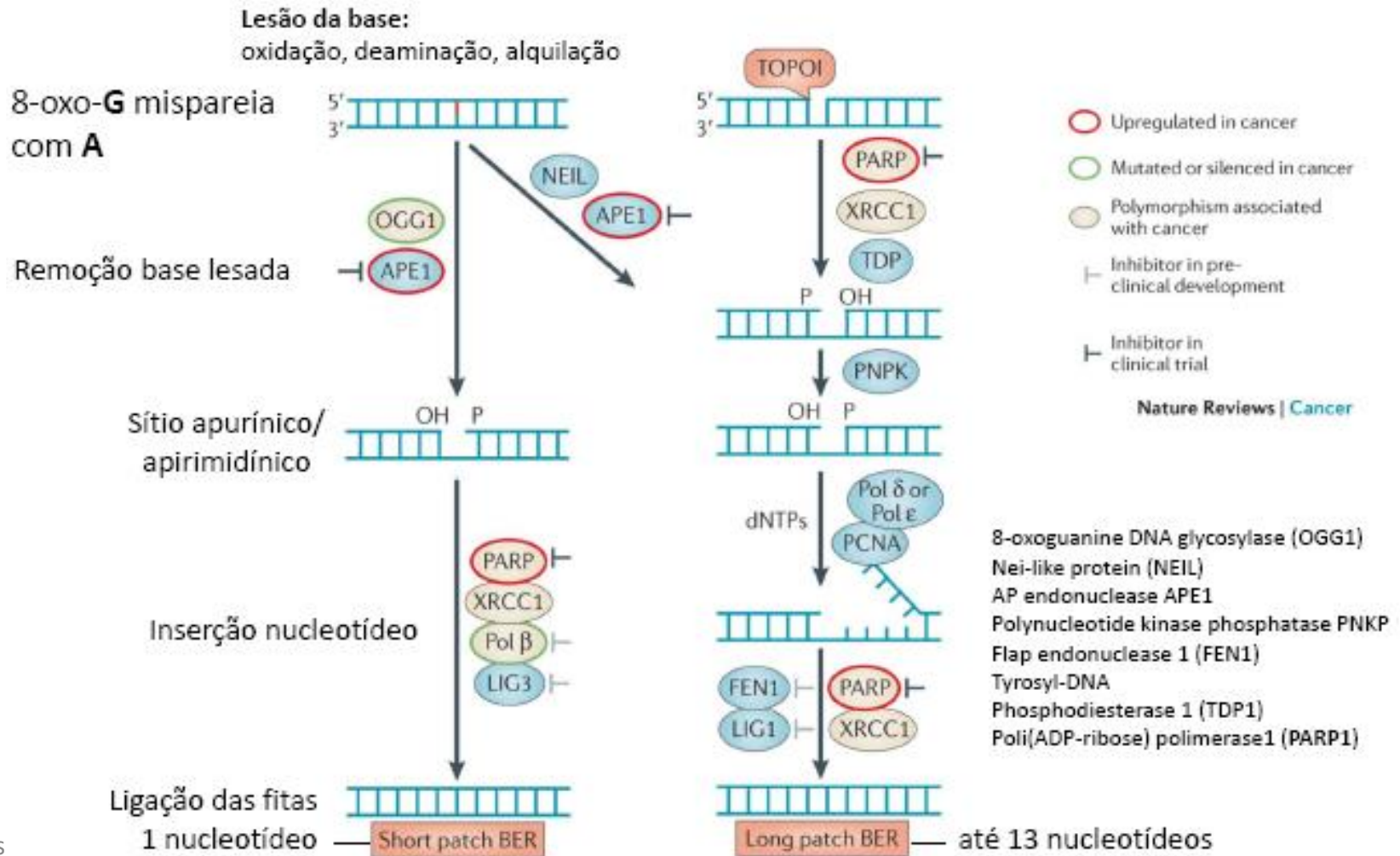
- Reparo Direto
  - Alquilação
  - MGMT - Enzima





# Vias de Reparo do DNA

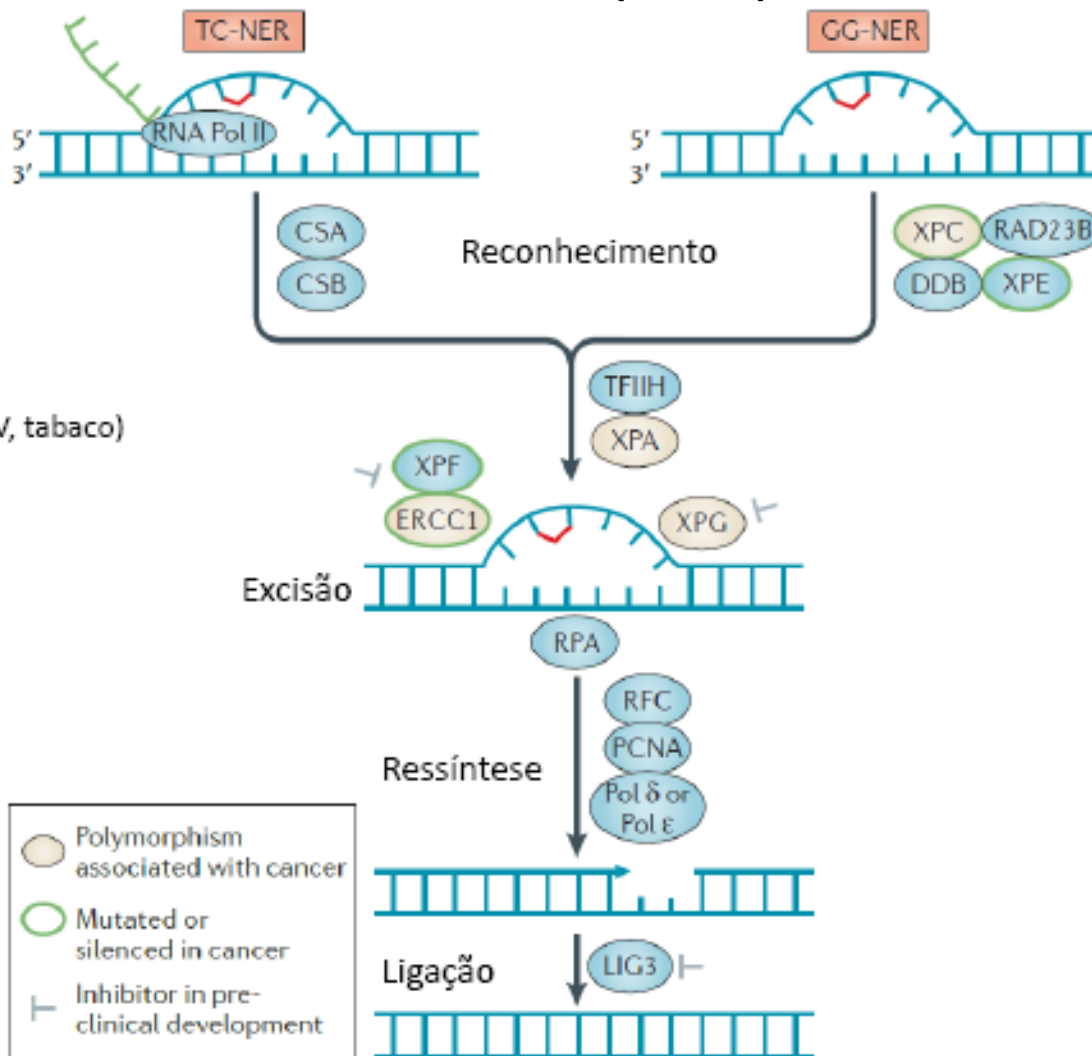
- Reparo por Excisão de Bases (BER)



# Vias de Reparo do DNA

- Reparo por Excisão de Nucleotídeos (NER)

TC-NER: Reparo de lesões que impedem a transcrição na fita codificadora



Lesões reparadas

- a) Adutos que distorcem a hélice (UV, tabaco)
- b) "crosslink" intrafita e interfitas

Cockayne syndrome WD repeat protein A(CSA)

Xeroderma pigmentosum group C-complementing protein (XPC)-RAD23B

DNA damage-binding protein (DDB)

Replication protein A (RPA)

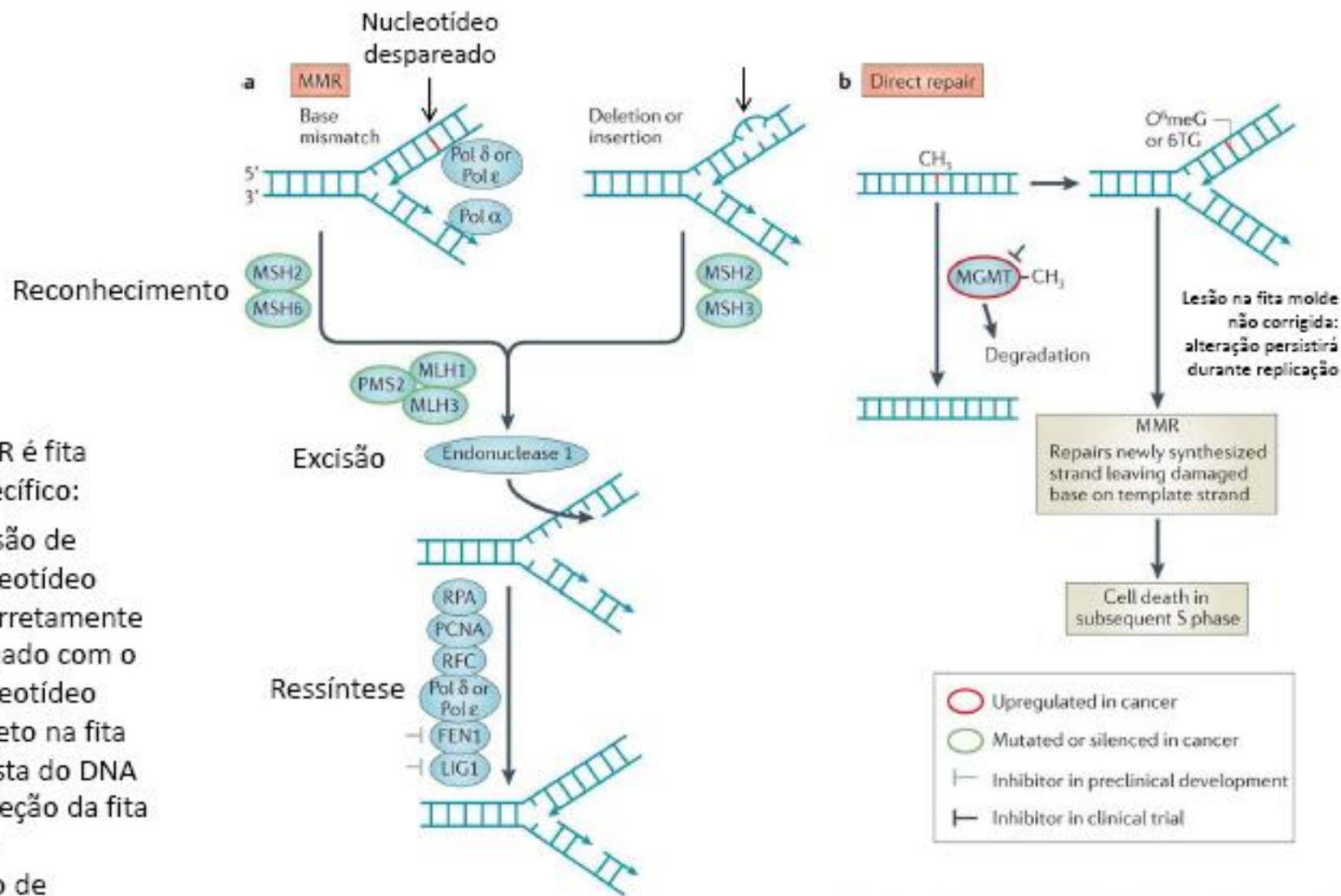
bu

	Polymorphism associated with cancer
	Mutated or silenced in cancer
	Inhibitor in pre-clinical development

Curtin. Nature Reviews Cancer - 12:801, 2012

# Vias de Reparo do DNA

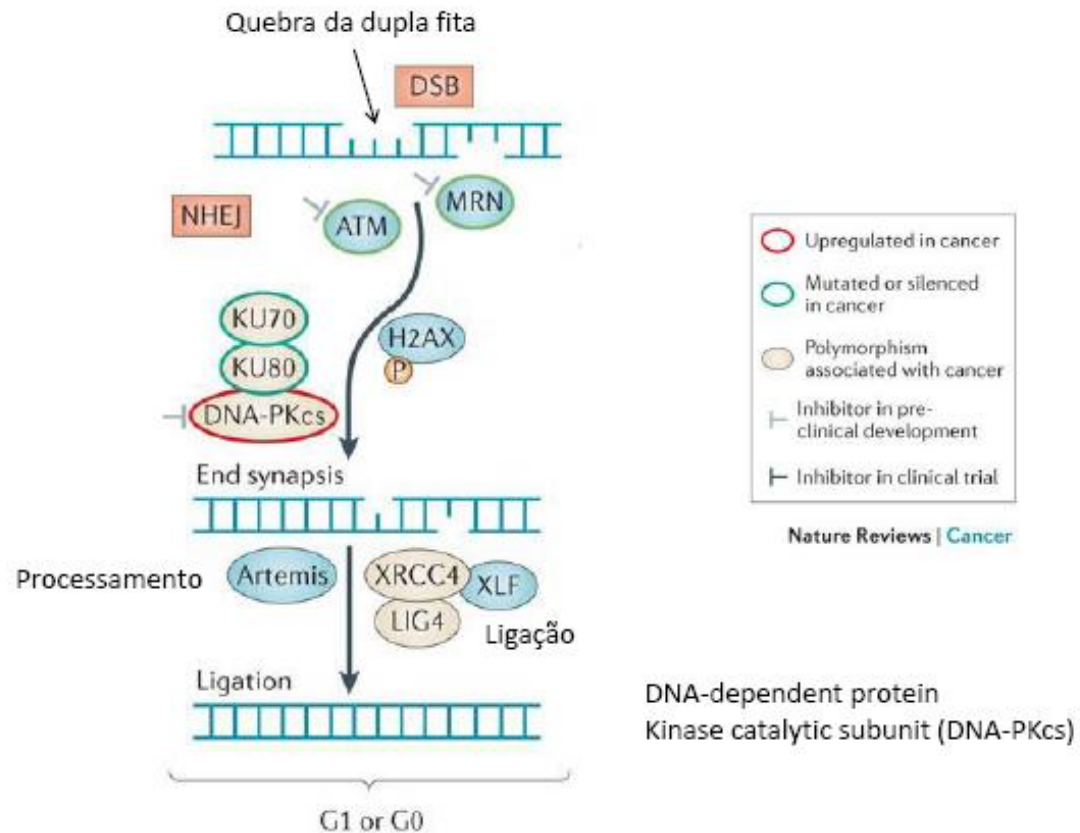
- Reparo de Mismatch (MMR)



MMR é fita específico:  
 Excisão de nucleotídeo incorretamente pareado com o nucleotídeo correto na fita oposta do DNA  
 Correção da fita filha  
 (erro de replicação)

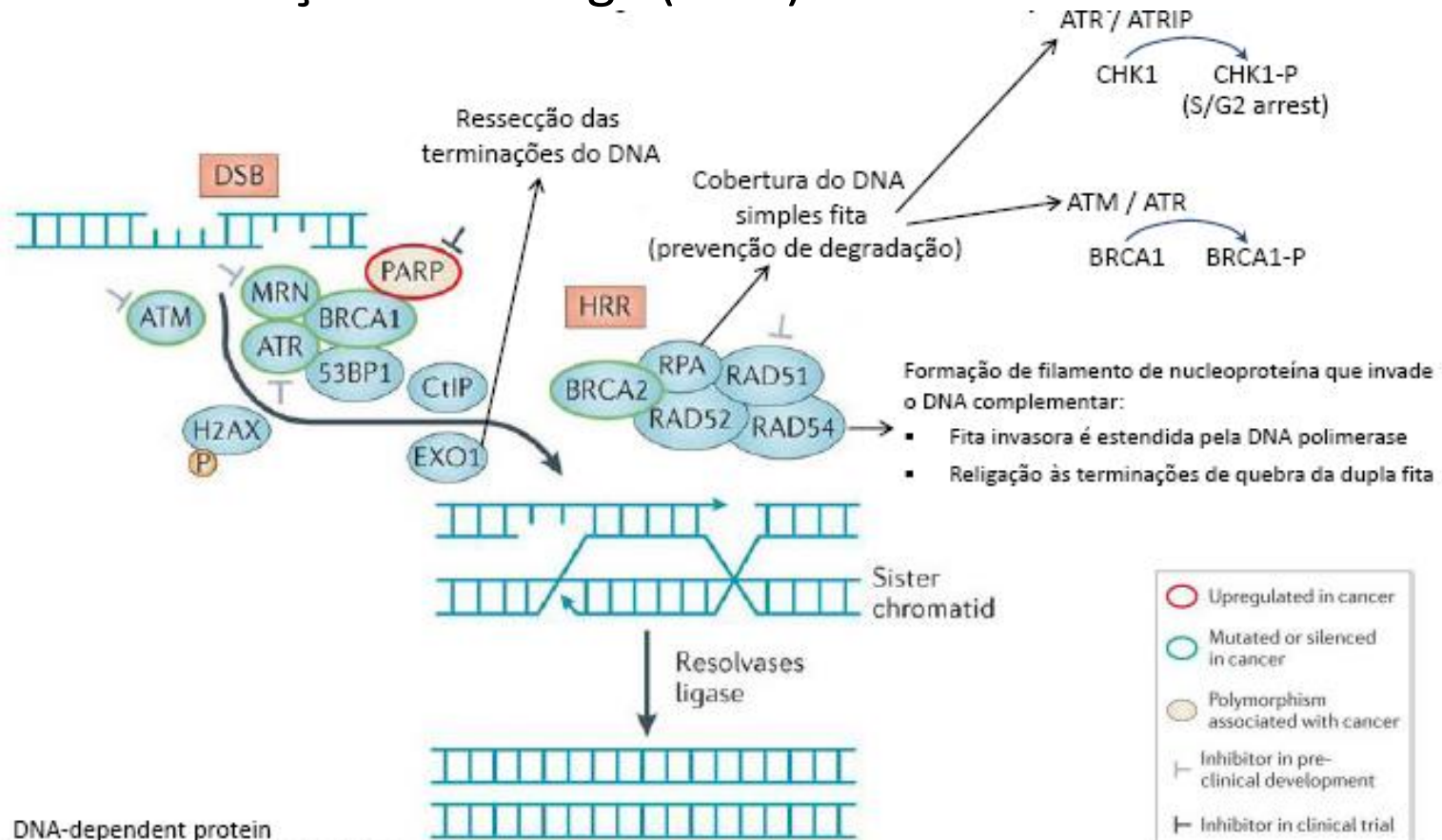
# Vias de Reparo do DNA

- Reparo de Quebra de dupla fita
  - Ligação de terminação não homologa / junção não homologa de extremidades (NHEJ)



# Vias de Reparo do DNA

- Reparo de Quebra de dupla fita
  - Recombinação Homóloga (HRR)



Formação de filamento de nucleoproteína que invade o DNA complementar:

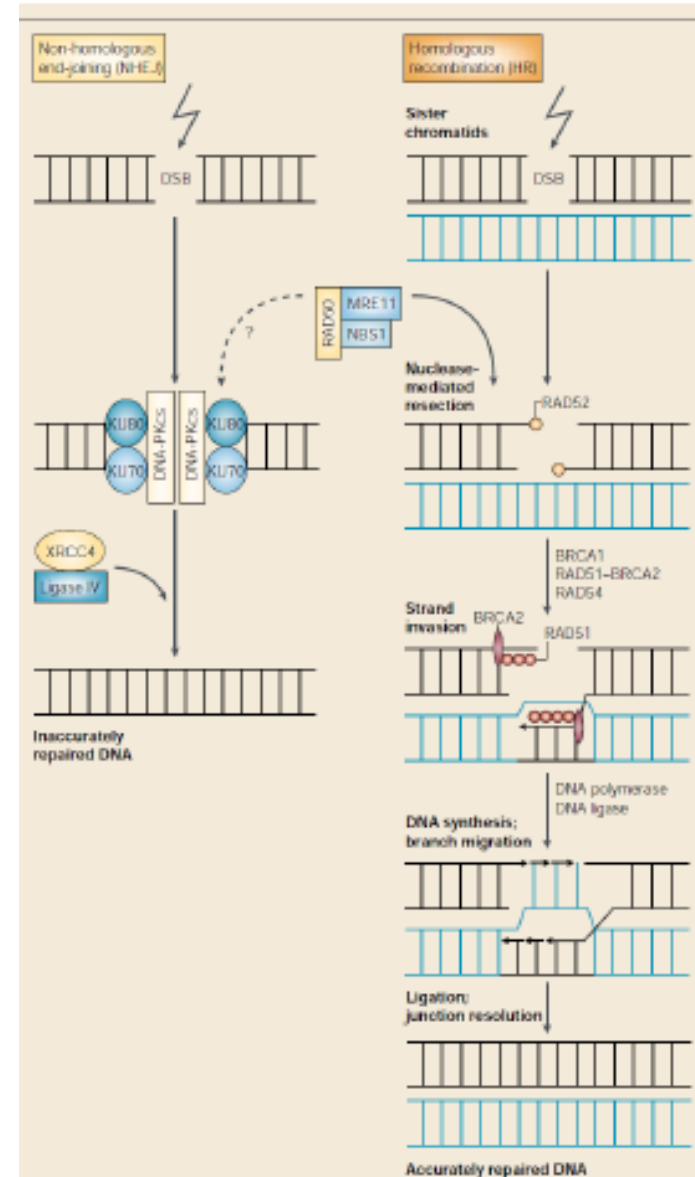
- Fita invasora é estendida pela DNA polimerase
- Religação às terminações de quebra da dupla fita

- Upregulated in cancer
- Mutated or silenced in cancer
- Polymorphism associated with cancer
- ⊥ Inhibitor in pre-clinical development
- ⊥ Inhibitor in clinical trial

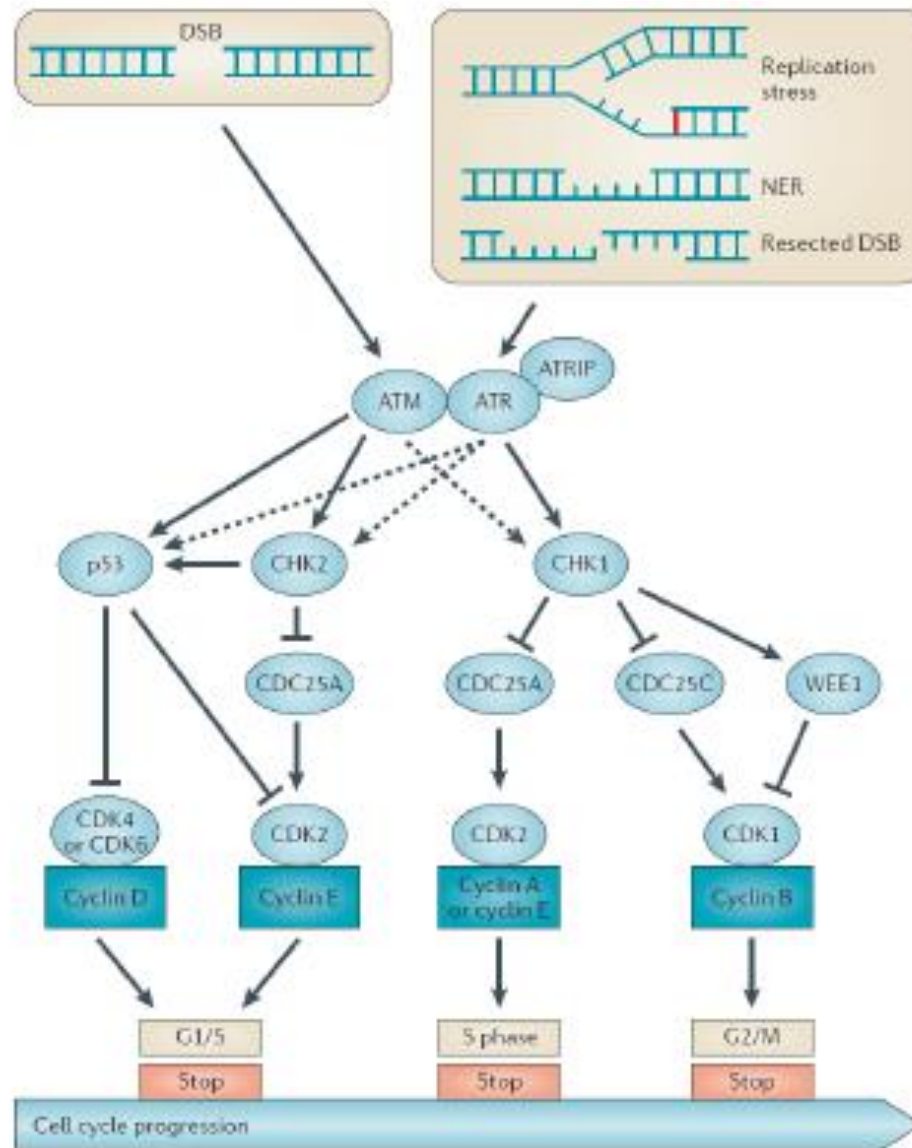
DNA-dependent protein  
 Kinase catalytic subunit (DNA-PKcs)  
 Poly(ADP) ribose polymerase 1 (PARP 1)  
 Exonuclease 1 (EXO 1)

# Vias de Reparo do DNA

- Reparo de Quebra de dupla fita
  - NHEJ
    - Rápido
    - Mais erros – deleções locais
    - Mais usado
  - HHR
    - Alta Fidelidade
    - Usa a cromátide irmã como molde!
    - Só é possível após replicação



# Quando o Reparo não Funciona...



# Neoplasias e Reparo

- Base do processo
  - Menos Reparo → Mais Mutação → Progressão
  - Síndromes!
- Exemplos

Síndrome	Tipos de câncer	Gene mutado	Via de reparo
Câncer colorretal hereditário não poliposo (HNPCC)	Colorretal, endométrio, pelve renal, intestino delgado, ovário	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2	MMR-reparo de mismatch
Síndrome de câncer de mama e ovário hereditário	mama, ovário, pâncreas, próstata, melanoma	BRCA1, BRCA2	HRR-reparo por recombinação homóloga
Ataxia - telangiectasia	Linfoma, leucemia, câncer de mama	ATM	HRR, NHEJ (ligação da terminação não homóloga)
Xeroderma pigmentoso	Carcinoma basocelular e espinocelular da pele	XPA, XPC, XPE, XPF, XPG	NER-reparo de excisão de nucleotídeos



# Epigenética

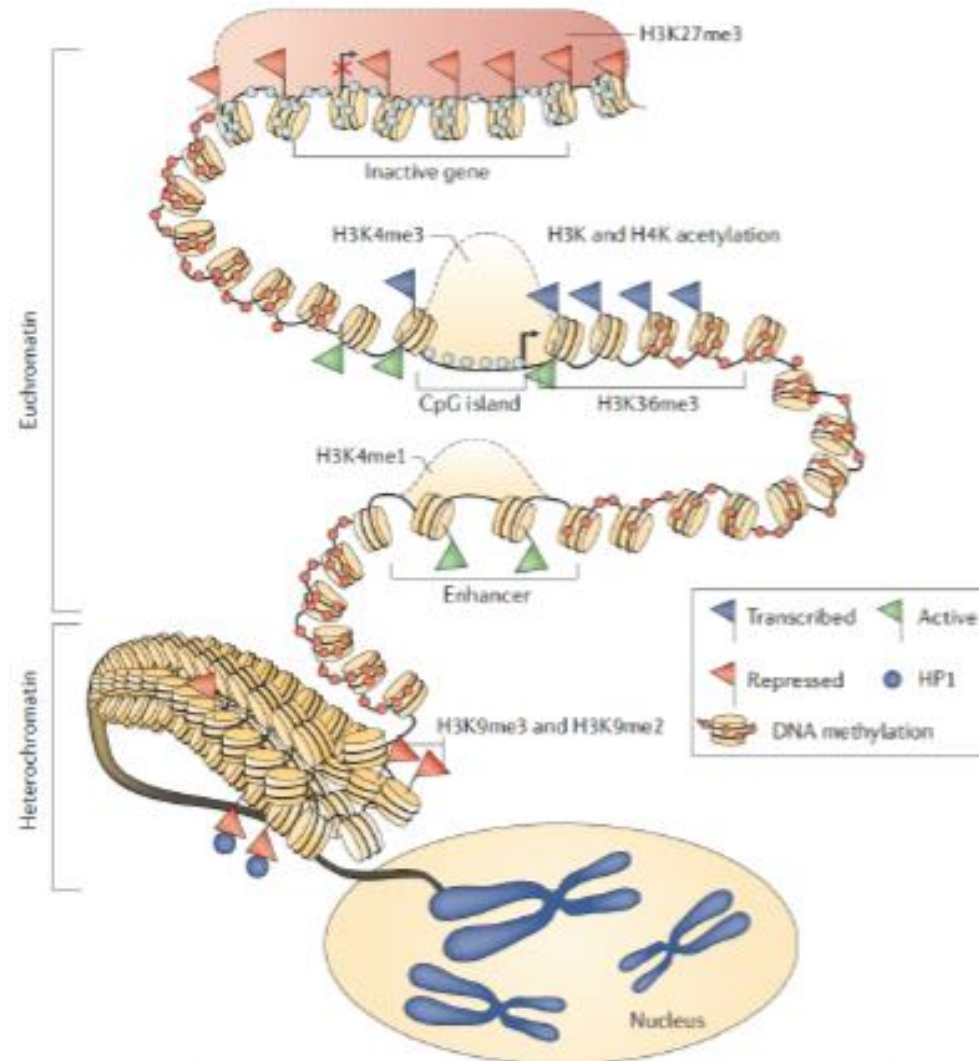


Figure 1 | Model of the overall structure of the epigenome in normal human cells. This diagram

# Epigenética

- Definição

- Outros fatores que não a sequência de DNA que regulam a expressão Genica
- Relação com o empacotamento do DNA / Histonas
  - Metilação do DNA ou Histonas
  - Acetilação de Histonas

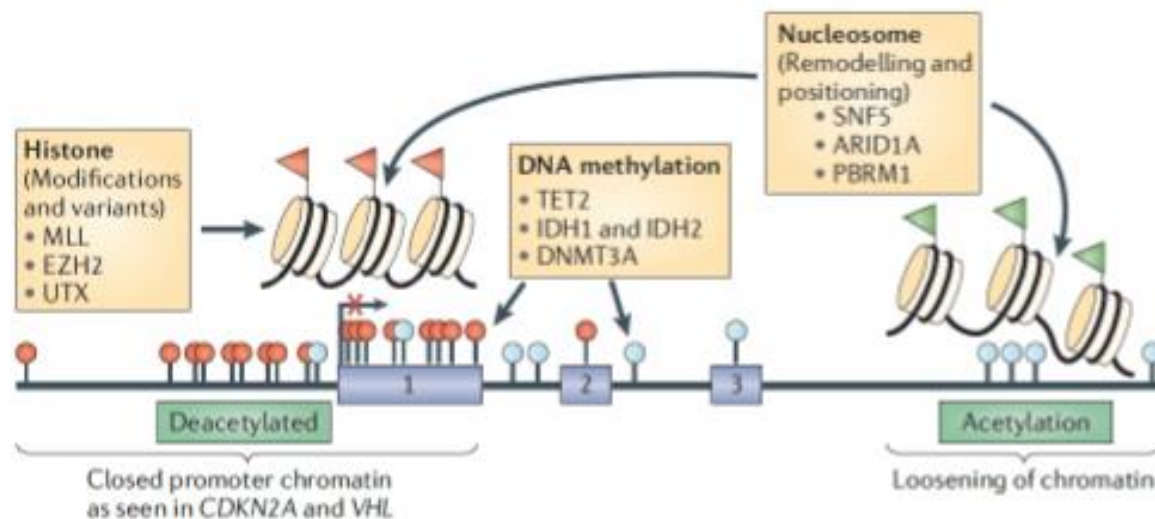


Figure 2 | The cancer epigenome and relevant gene mutations. The cancer epigenome is charact-

# Epigenética

- Aspectos Diretos no Genoma
  - Relação com o empacotamento do DNA / Histonas
    - Metilação do DNA ou Histonas
      - Hipermetilação de promotores de genes supressores de tumor
      - Alteração global do estado de metilação
    - Acetilação de Histonas
      - Acetilação → Silenciamento de Genes Supressores
- Fatores
  - Ambiente
  - Dieta
  - Estresse Celular

# Terapia Epigenética

- Inibição da Metilação do DNA
  - Azacitidina
  - Decitabina
- Inibição da Histolona Desacetilase
  - Linfoma de células T
  - Voronostat / Romidepsin

