

**Pergunta 1:** "Assistindo à sua aula gravada, fiquei com a impressão de que há relação entre carcinogênese hemotóxica com iniciadores do processo de carcinogênese, e da carcinogênese não-genotóxica com iniciadores e promotores do processo da carcinogênese. Isso faz sentido? Toda carcinogênese genotóxica, que causa mutação, é necessariamente um iniciador? Por que ela não poderia ser promotora já que a promoção pode ser causada por uma segunda mutação?"

Resposta: "Essa relação até existe, mas não é tão fácil de estabelecer com clareza. Por definição a carcinogênese genotóxica é caracterizada pela mutação que dá origem ao tumor. Essa mutação deve ocorrer em um determinado tipo de genes, os proto-oncogenes. Nesse caso o toxicante necessariamente é um iniciador. Veja, estamos falando da mutação que dá origem ao tumor. Se o toxicante provocar mutação num gene supressor de tumor, o câncer só ocorrerá na dependência de uma mutação previa, que por definição teria que ter ocorrido espontaneamente. Nesse caso a mutação primária (a do proto-oncogene) que deu origem ao tumor não pode ter sido provocada por um toxicante, senão, a carcinogênese seria genotóxica. Veja a figura do slide 38 (parte IV). Se a aflatoxina provocar uma mutação do proto-oncogene e no gene supressor de tumor, a carcinogênese seria genotóxica. Se provocar uma mutação no gene supressor de tumor a ocorrência do tumor dependerá de uma mutação do proto-oncogene que por definição teria que ser espontânea. Se for provocada por um toxicante, (mutação do proto-oncogene), a carcinogênese é classificada como genotóxica. Um toxicante pode ser iniciador e promotor ao mesmo tempo? Em tese, sim. Afinal, o toxicante não escolhe o tipo de gene no qual vai provocar a mutação (proto ou supressor de tumor). Alguns toxicantes não produzem mutação. Dessa forma só podem ser promotores. Os toxicantes que produzem mutação dependendo da ordem em que os eventos ocorram, podem ser iniciadores OU promotores."

**Pergunta 2:** "A necessidade de um iniciador e de um promotor no processo da carcinogênese, principalmente no fim da aula, quando o senhor exemplificou com o tabaco e o raio-X, me deixou bem confusa. O cigarro possui xenobióticos causadores de câncer, essa relação causal já é bem estabelecida. Dessa forma, eu nunca achei que uma pessoa fumante, para desenvolver câncer, precisaria de exposição a um segundo toxicante ou situação distinta. Isso quer dizer que o próprio tabaco tem as duas substâncias (iniciadora e promotora)? Ou quer dizer que a exposição repetida ao mesmo toxicante pode servir como promotor? Ou talvez eu tenha entendido esses conceitos de forma incorreta e o senhor poderia me ajudar a esclarecer a confusão."

Resposta: "O texto abaixo que eu retirei do livro "O imperador de todos os males (uma biografia do câncer), de Siddhartha Mukherjee, pode esclarecer a questão que você apresenta."

"No começo dos anos 1990, biólogos do câncer já podiam começar a construir um modelo da doença em termos de mudanças moleculares ocorridas nos genes. Para compreender esse modelo, vamos partir da célula normal, digamos a célula que reside no pulmão esquerdo de um instalador de equipamento contra incêndio de quarenta anos de idade.

Em certa manhã de 1968, uma minúscula lasca de asbesto de seu equipamento flutua no ar e vai alojar-se na vizinhança dessa célula. O corpo reage à lasca de asbesto com uma inflamação. As células em volta da lasca começam a dividir-se furiosamente, como um minúsculo ferimento que tenta sarar, e um pequeno caroço de células derivadas da célula original se forma naquele ponto. Numa célula desse caroço ocorre uma mutação acidental no gene ras. A mutação cria uma versão ativada do ras. A célula que contém o gene mutante é levada a crescer mais rapidamente do que suas vizinhas e forma um caroço dentro do caroço de células original. Ainda não é uma célula cancerosa, mas uma célula na qual a divisão descontrolada foi parcialmente desencadeada — o antepassado primordial do câncer.

Passa-se uma década. A pequena coleção de células mutantes ras continua proliferando, despercebida, na periferia do pulmão. O homem fuma cigarros, e um carcinógeno químico do alcatrão chega à periferia do pulmão e esbarra no caroço de células mutantes ras. Uma célula desse caroço sofre uma segunda mutação em seus genes, ativando um segundo oncogene. Passa-se mais uma década. Outra célula dessa massa secundária de células é alvo de um raio X errante e sofre outra mutação, dessa vez desativando um gene supressor de tumor. Essa mutação tem pouco efeito, uma vez que a célula tem uma segunda cópia desse gene. Mas, no ano seguinte, outra mutação desativa a segunda cópia do gene supressor de tumor, criando uma célula com dois oncogenes ativados e um gene supressor de tumor desativado. Uma marcha fatal está em andamento; tem início um desencadeamento. As células, já com quatro mutações, começam a crescer mais do que suas irmãs. À medida que crescem, sofrem mutações adicionais e ativam trajetórias, formando células ainda mais adaptadas ao crescimento e à sobrevivência. Uma mutação no tumor lhes permite estimular o crescimento de vasos sanguíneos; outra mutação dentro desse tumor alimentado por sangue o habilita a sobreviver mesmo em áreas do corpo com pouco oxigênio. Células mutantes geram células que geram células. Um gene que aumenta a mobilidade é ativado numa célula. Essa célula, tendo adquirido motilidade, pode migrar através do tecido pulmonar e penetrar na corrente sanguínea. Uma descendente dessa célula cancerosa móvel adquire a capacidade de sobreviver no osso. Depois de migrar pelo sangue, chega ao lado externo da pélvis, onde começa outro ciclo

de sobrevivência, seleção e colonização. Ela representa a primeira metástase de um tumor que teve origem no pulmão.”

Nesse caso o iniciador foi o asbesto. O promotor poderia ter sido um toxicante da fumaça do tabaco. Poderia também ter sido o inverso. A ideia de iniciador e promotor está associado com a ordem em que os eventos ocorrem. No exemplo do experimento mostrado no slide 31 (parte IV), o promotor não induziu a diferenciação porque ele não provoca mutação. O experimento foi importante por demonstrar que não basta uma única mutação (é necessária, mas não suficiente), o mais importante de tudo é que o câncer não resulta de um único evento. Origina-se de uma única célula, mas uma série de eventos deve ocorrer para que o tumor tenha sucesso.

**Pergunta 3:** “Posso dizer que um iniciador é uma substância que promova ativação de proto-oncogenes de forma permanente, a ponto de estimular a proliferação celular, enquanto o promotor é uma substância que, de alguma forma, inibe a supressão da proliferação celular? Assim, estes dois eventos necessariamente devem ocorrer para que tenha o tumor.”

Resposta: “Sim os dois eventos devem ocorrer, só que esses eventos não são necessariamente protagonizados por toxicantes. A iniciação pode ocorrer espontaneamente ou por outros fatores, agentes físicos por exemplo (raio x, radiação ultravioleta dentre outros). Excepcionalmente, o iniciador e o promotor podem ser a mesma substância, como é o caso da aflatoxina (slide 38, parte IV). É importante lembrar que as as fases (ou estágios) devem ocorrer, o que pode acontecer na ausência de toxicantes ou o promotor ser uma substância endógena (um hormônio, por exemplo). Estou te enviando um artigo em anexo, não muito recente (é de 2004), no qual os autores descrevem muito bem essas relações. O texto não é de toxicologia, no entanto o princípio geral é o mesmo, não importa a origem do tumor.

**Pergunta 4:** “Um promotor pode atuar tanto por modificação genética quanto epigenética?”

Resposta: “Sim, se atuarem nos genes supressores de tumores, por exemplo.”

**Pergunta 5:** “Fiquei em dúvida no caso do exemplo de uma pessoa fumante. Existe a possibilidade das mutações que ocorrerem devido ao fumo sejam suficientes para promover a formação do tumor, sem que haja exposição à outro fator (como exemplo, o raio -X)? Assim, neste caso o cigarro irá fornecer substâncias que iriam atuar tanto como iniciador quanto promotor?”

Resposta: “No caso do tabaco existem evidências que sim, visto que o número de potenciais carcinogênicos presentes na fumaça é grande. Lembrar no entanto, que os

estágios são obrigatórios, embora o fator desencadeante possa não estar relacionado com o tabaco (mutação espontânea, por exemplo).”