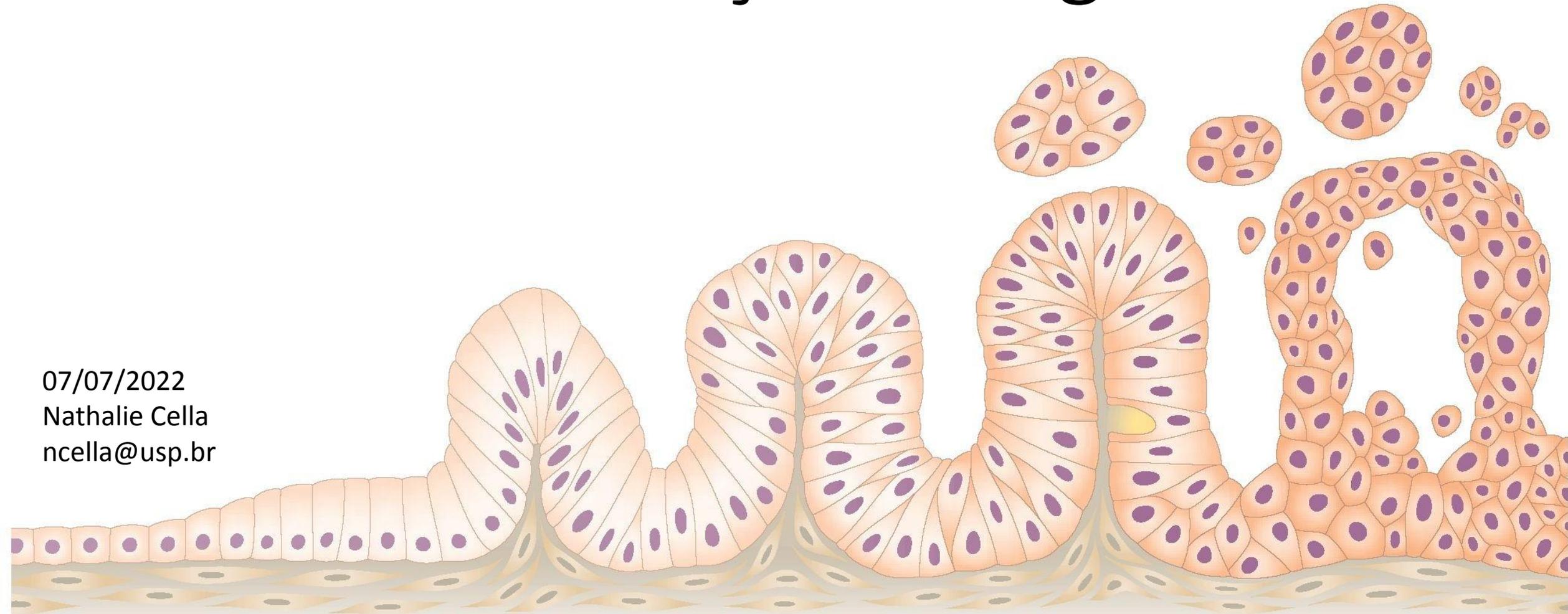
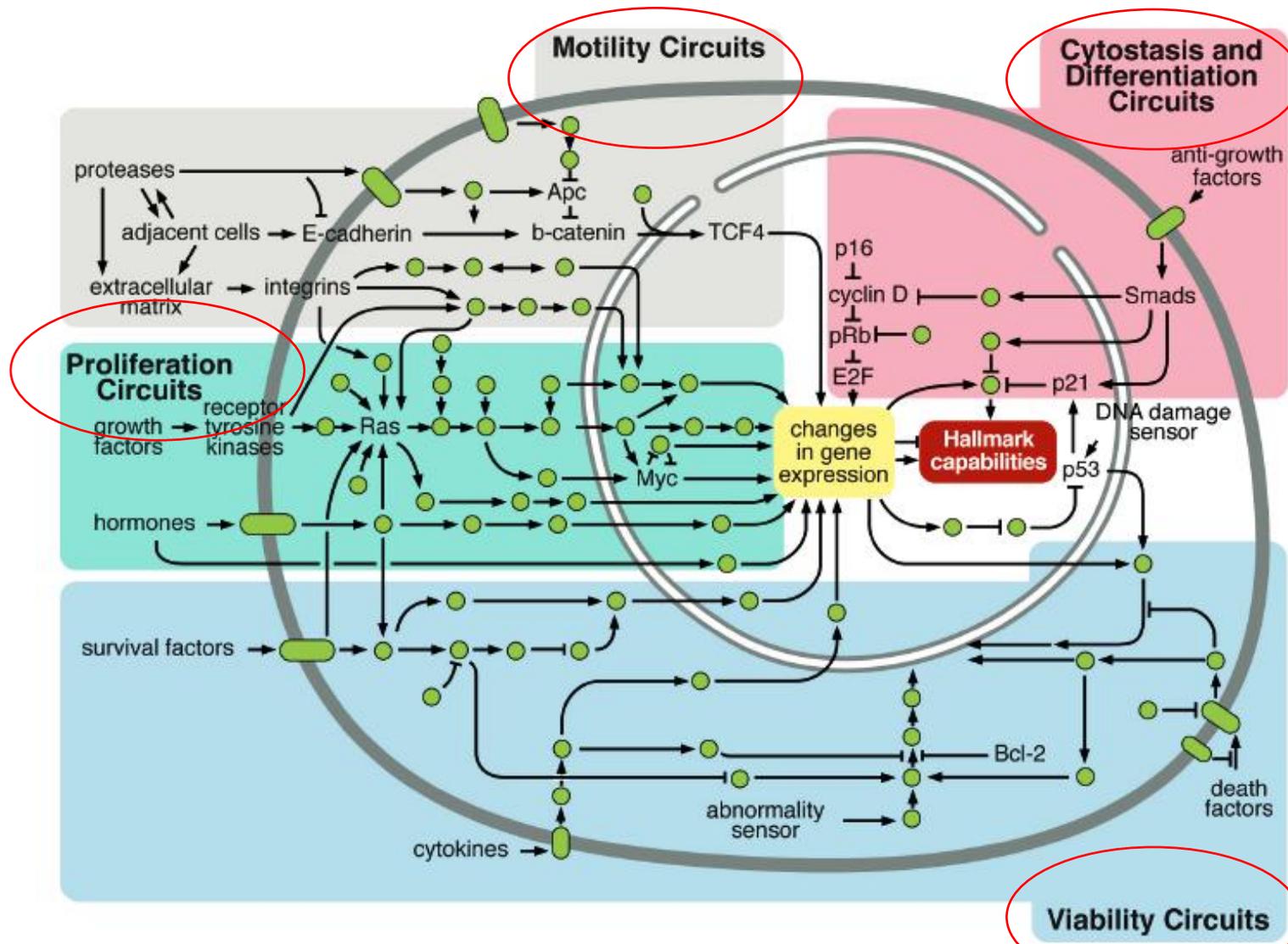


# Transformação Maligna

07/07/2022  
Nathalie Cella  
ncella@usp.br





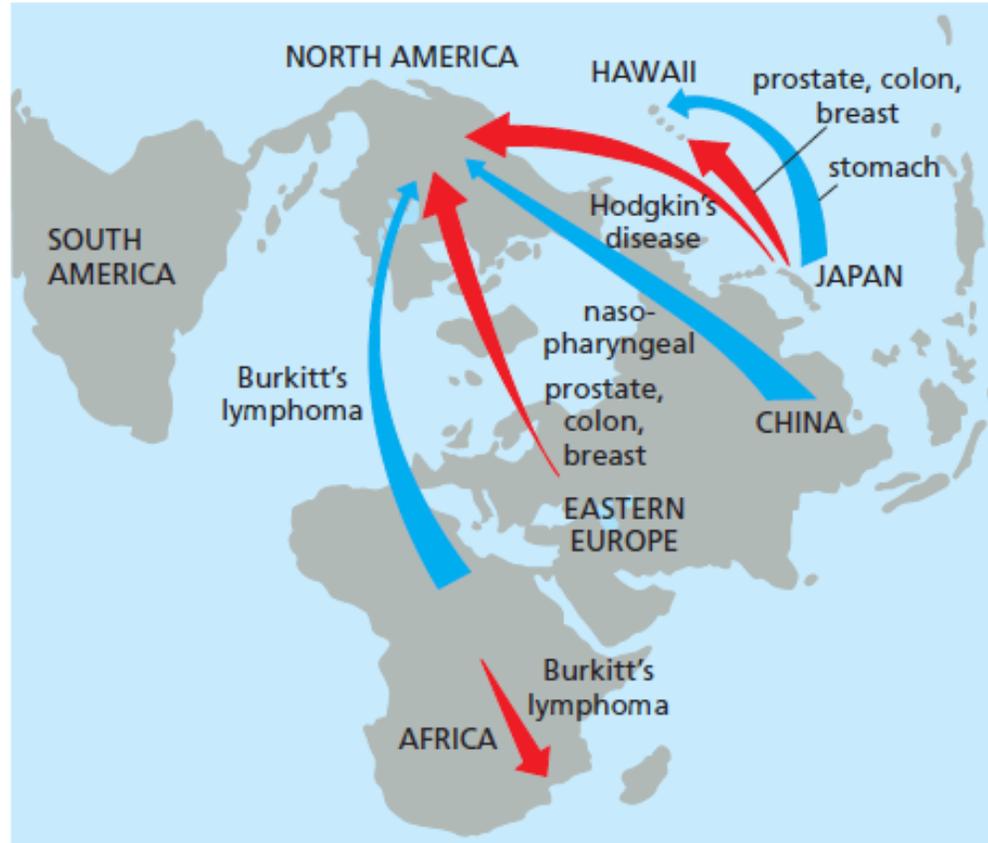
Vias intracelulares que operam na célula tumoral

# 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

✓ Enrique

Apesar de ser uma doença genética, 80-90% dos tumores poderiam ser evitados OU adiados



# classificação e nomenclatura baseado na morfologia dos tumores

- 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
- Tumores do sistema nervoso
- 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?

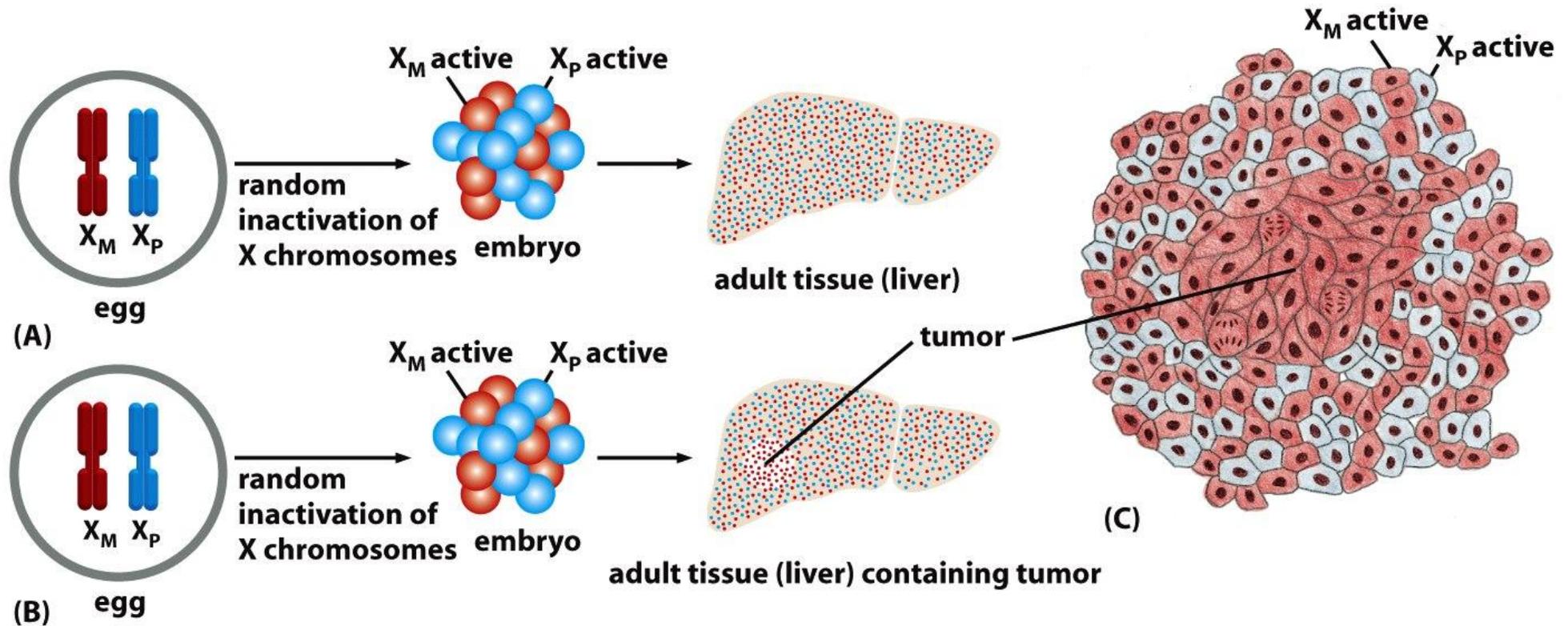


Figure 20-6 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# A evolução clonal

ou  
alterações epigenéticas

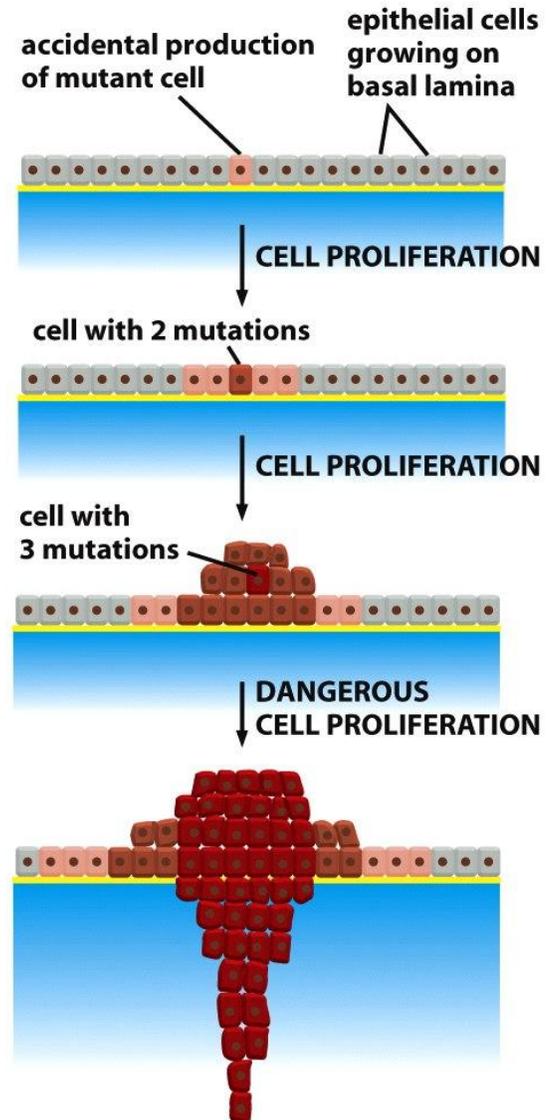
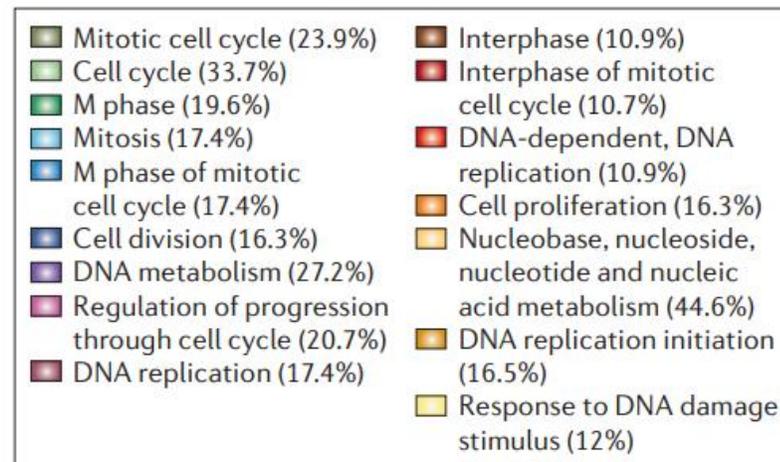
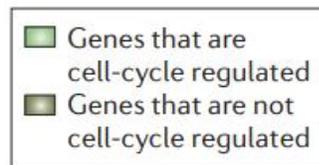
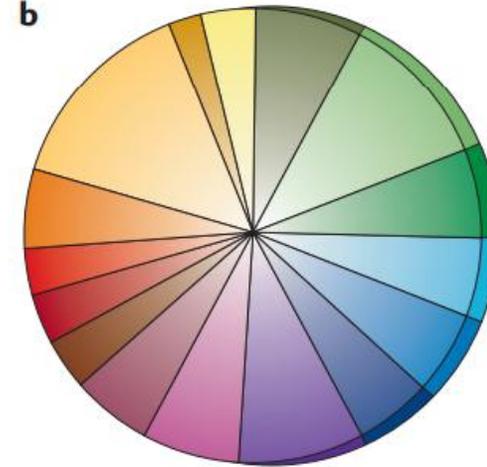
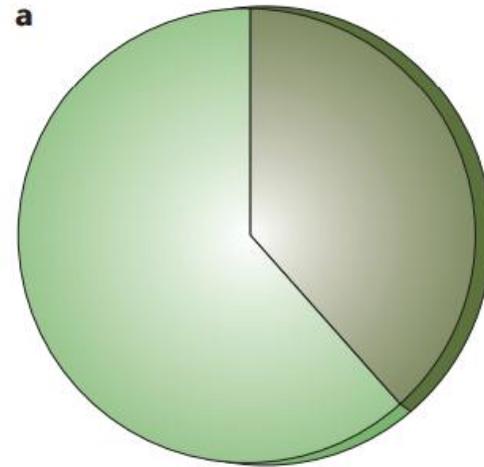


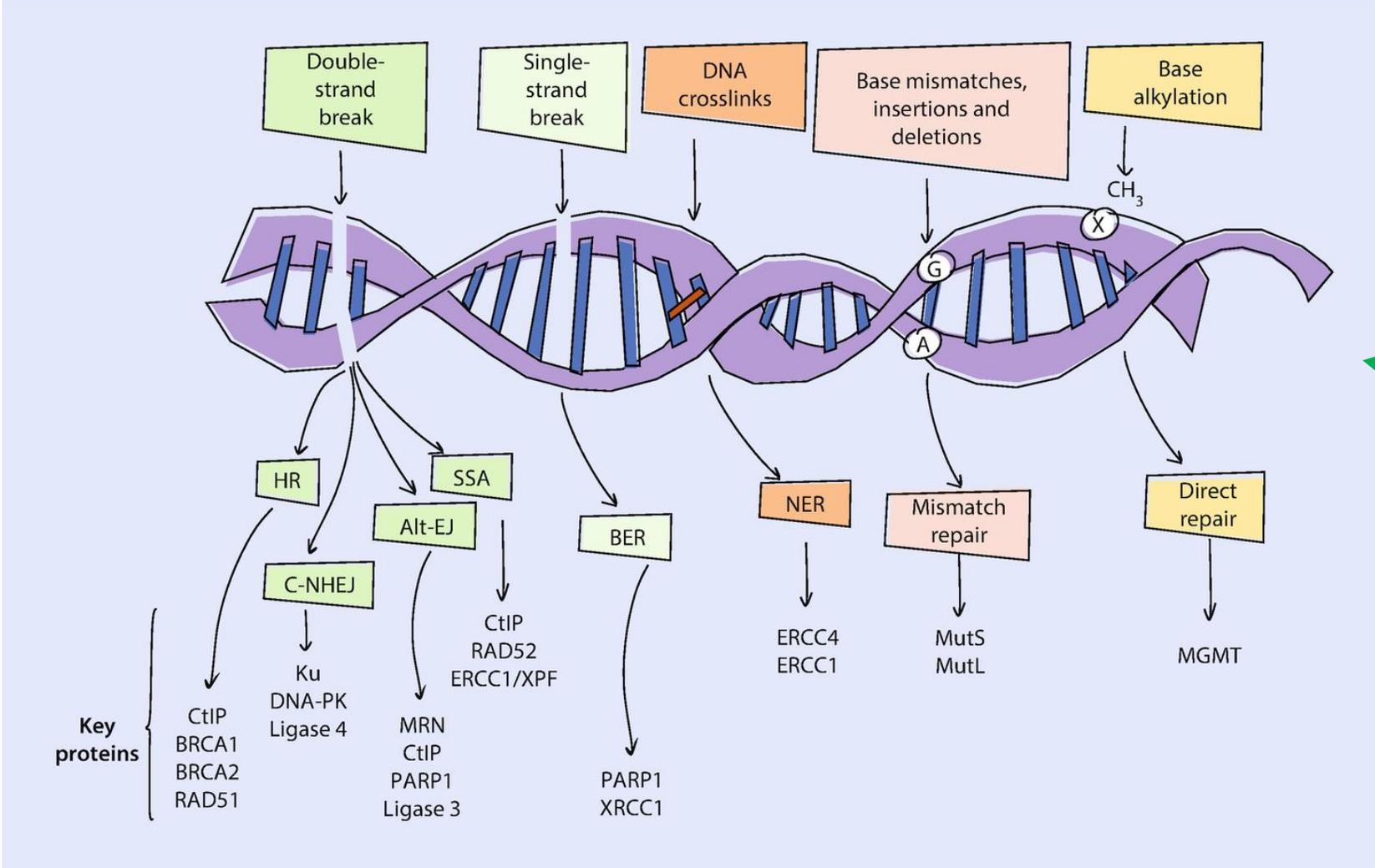
Figure 20-11 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# A maioria dos genes mutados estão envolvidos no controle da proliferação

62% Cell cycle related genes  
38% Non cell cycle related genes



Quanto mais uma PROLIFERAÇÃO, mais EXPOSIÇÃO a danos internos e/ou externos:

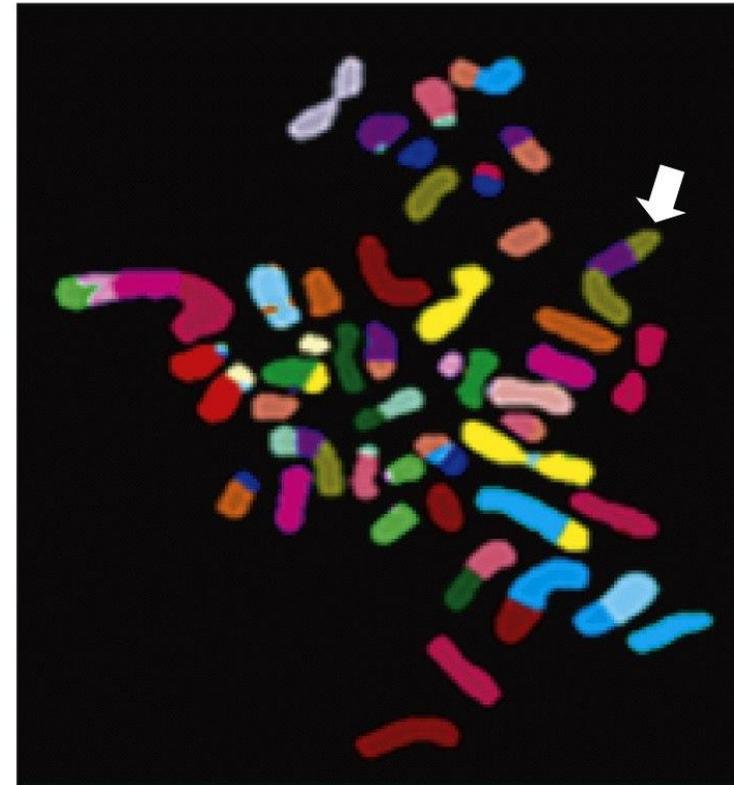


Aumento da tendência (ou da probabilidade) de sofrer mutações

Muitas alterações se acumulam durante a progressão tumoral



(A)



(B)

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

Uma mutação não basta...tumores demoram para aparecer

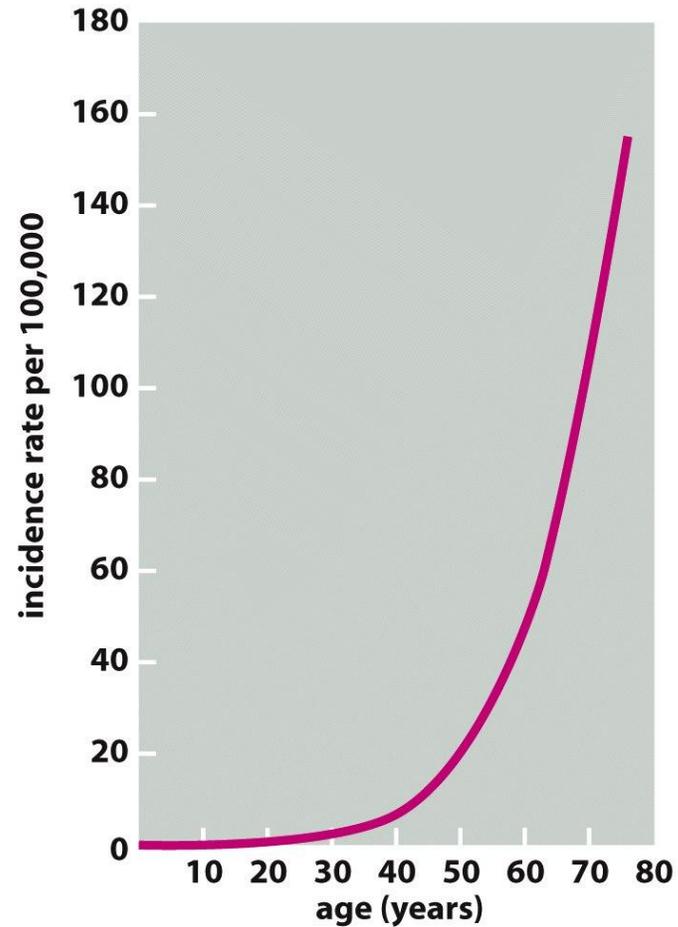
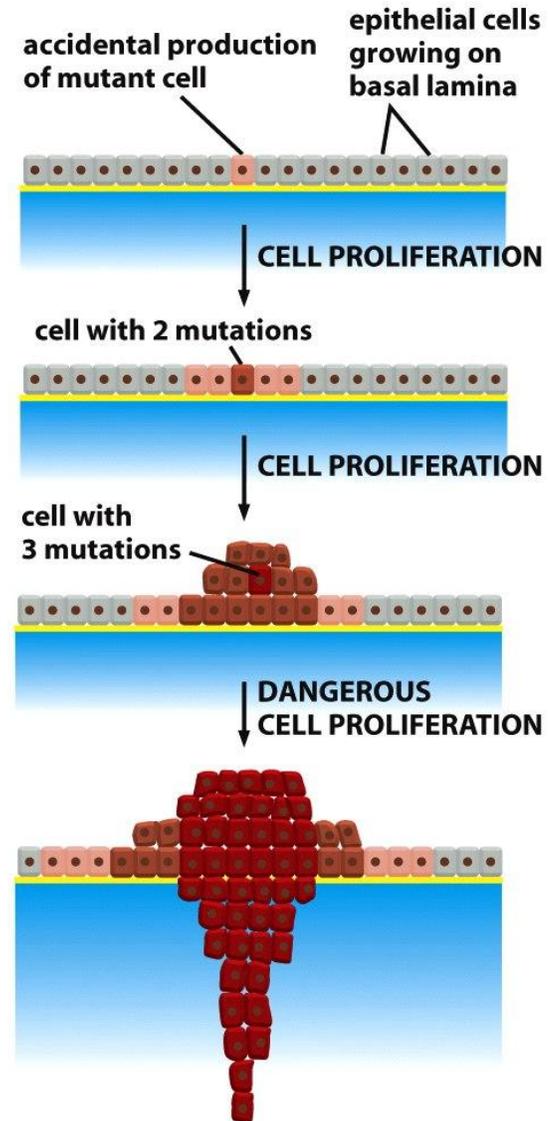


Figure 20-7 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

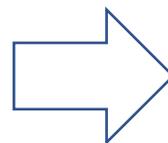
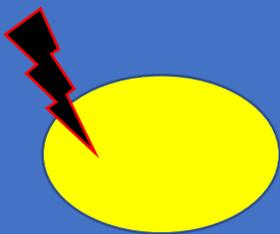
# A evolução clonal



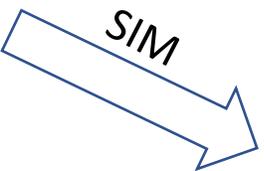
**Iniciadores e promotores tumorais**

**CÉLULA NORMAL**

**DANO AO DNA**

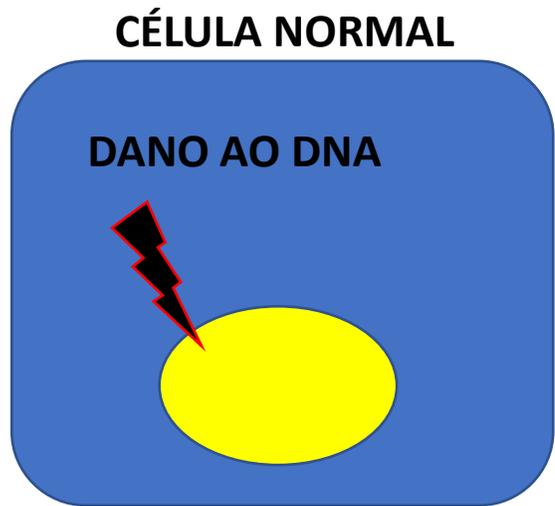


O DANO AO  
DNA PODE SER  
REPARADO?

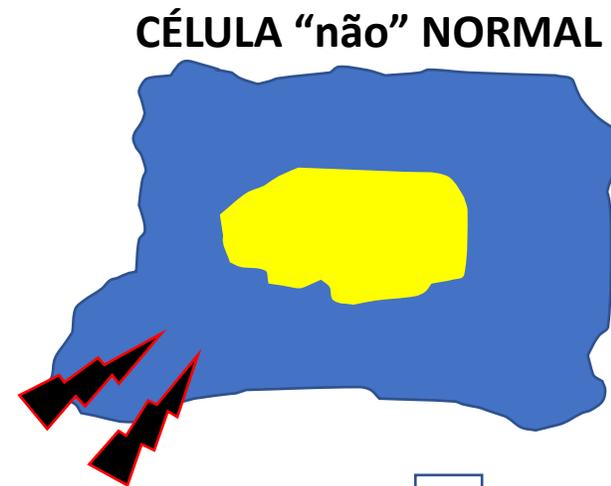


MORTE  
CELULAR  
**HOMEOSTASE**

**HOMEOSTASE**

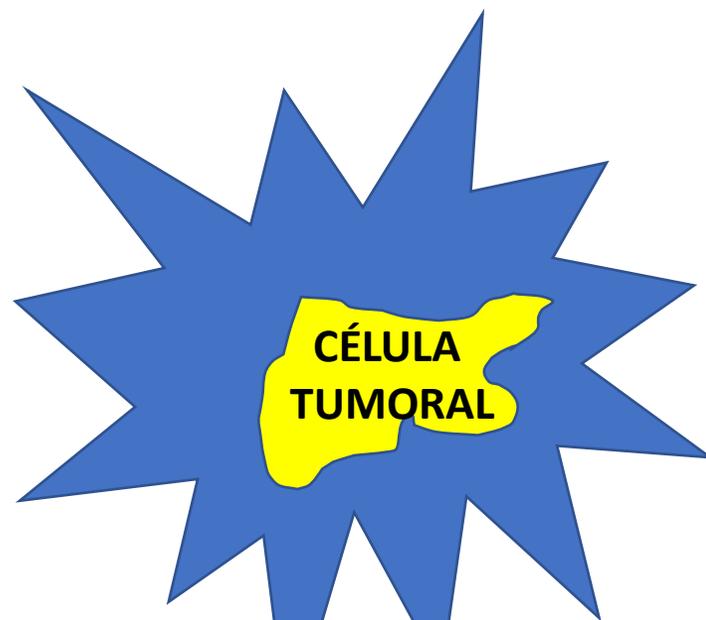


O DANO AO DNA NÃO PODE SER REPARADO OU A MORTE CELULAR NÃO PODE SER EXECUTADA



promotores

**MUTAÇÃO INICIADORA**



**MITOSE**



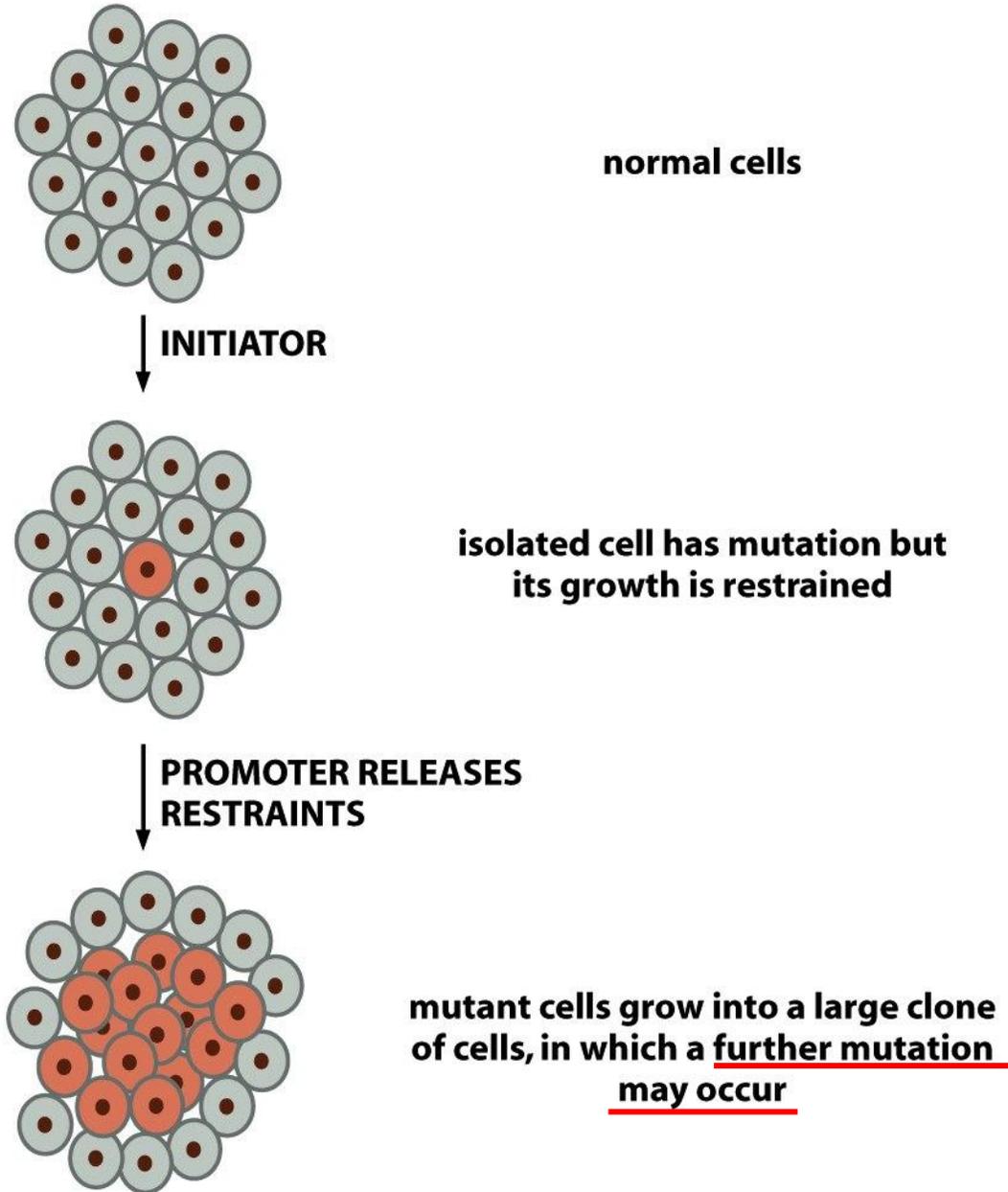
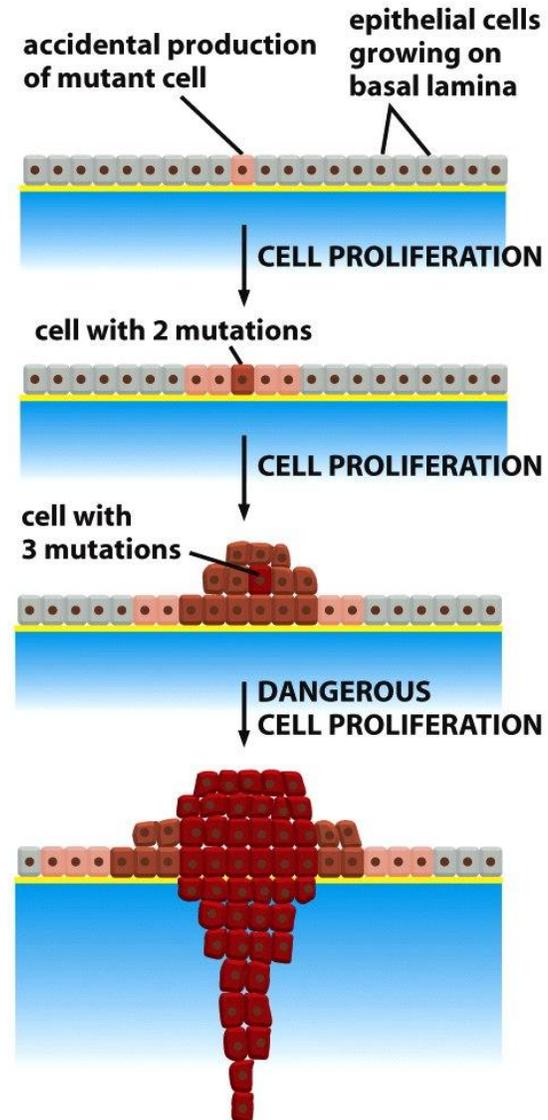


Figure 20-24 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

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

# A evolução clonal



**Iniciadores e  
promotores  
tumorais**

# A evolução clonal

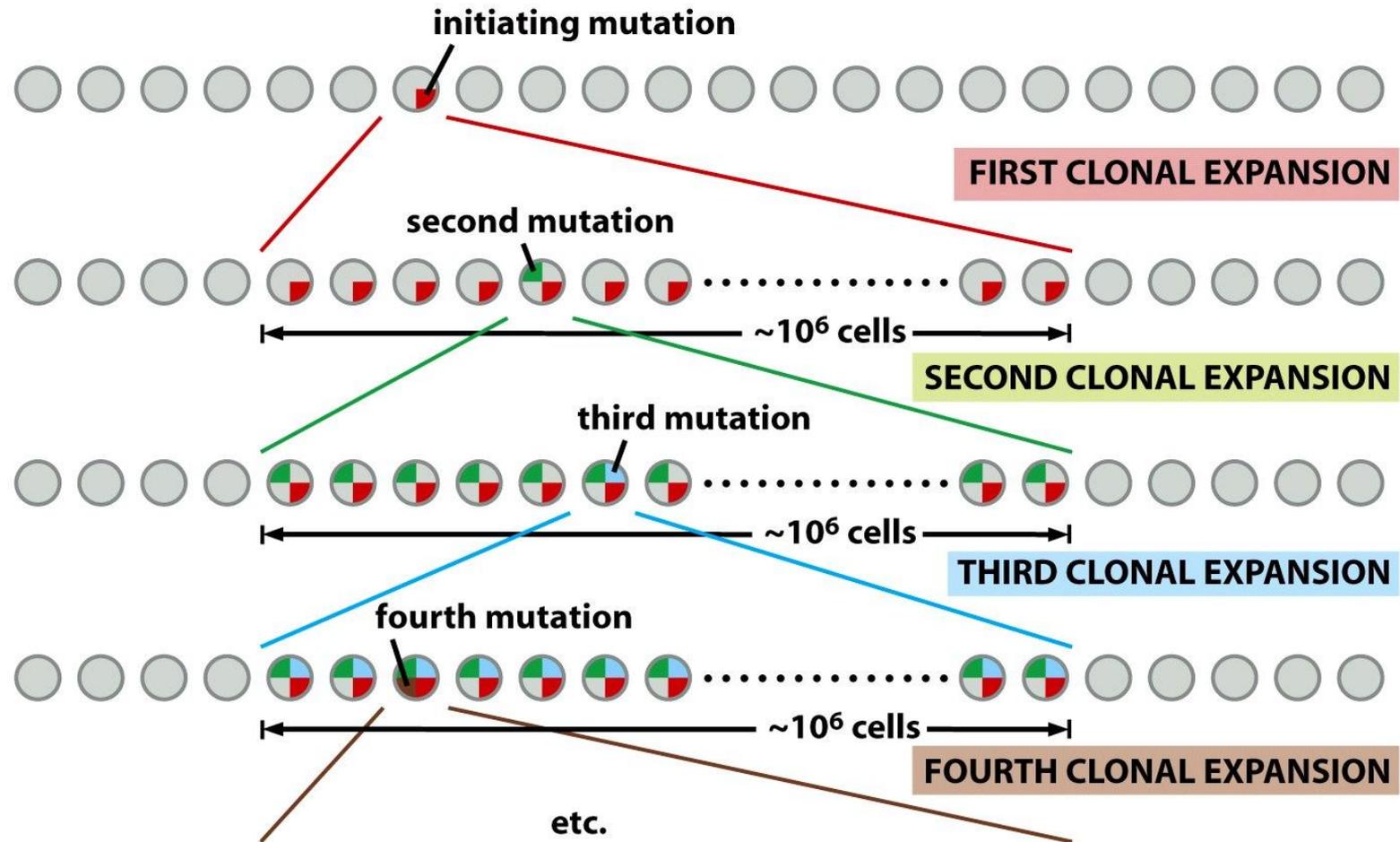
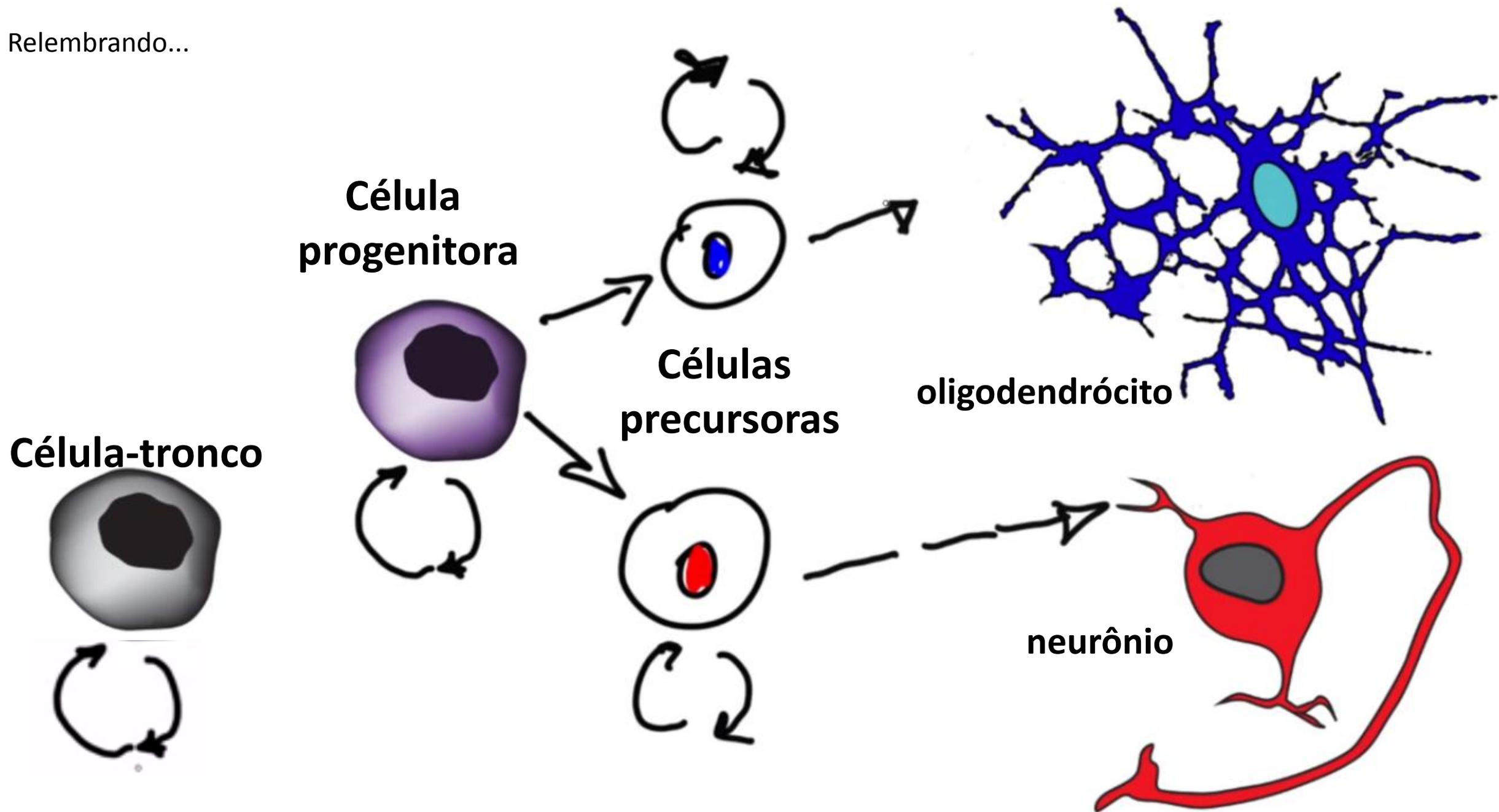


Figure 11-12 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Relembrando...



# célula-tronco tumorais

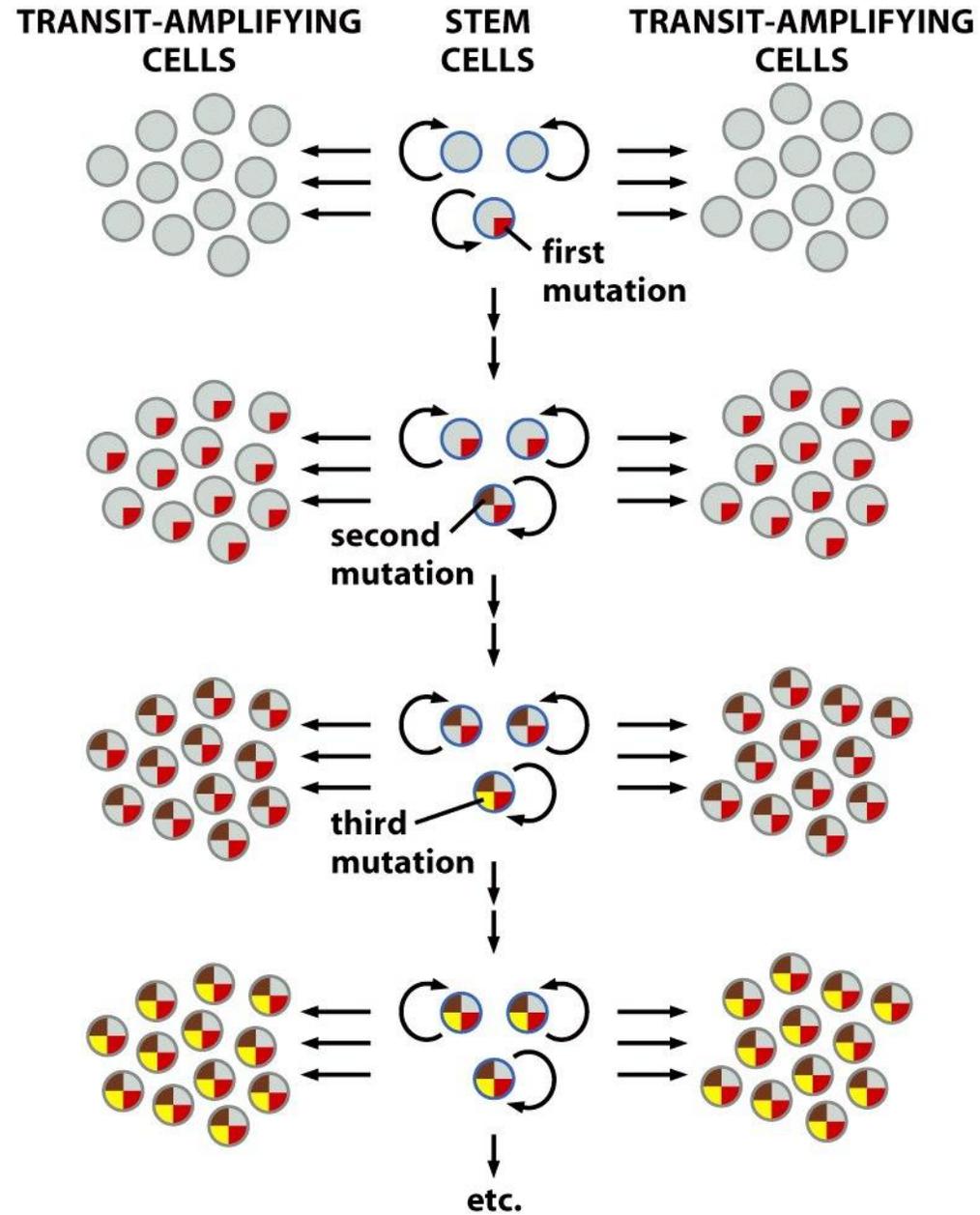
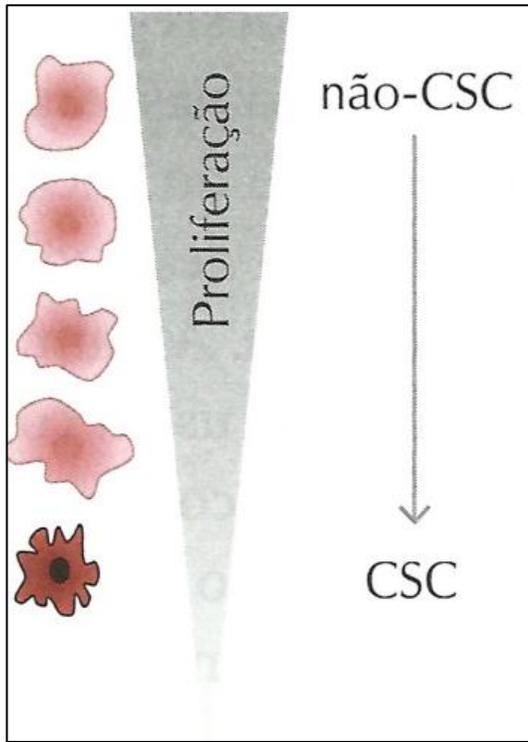
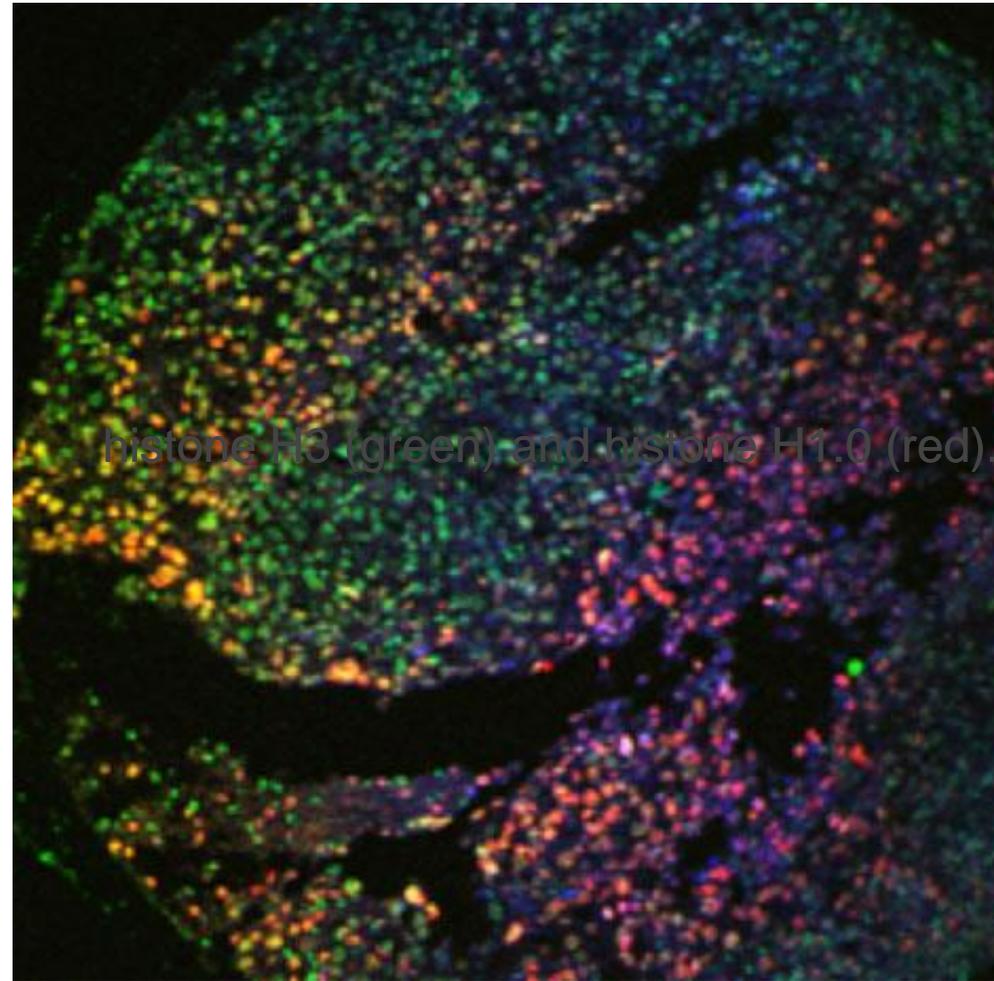


Figure 11-17 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

# Tumores são heterogêneos



Heterogeneidade **intratumoral**  
Heterogeneidade **intertumoral**

# Como se identifica células-tronco tumorais?

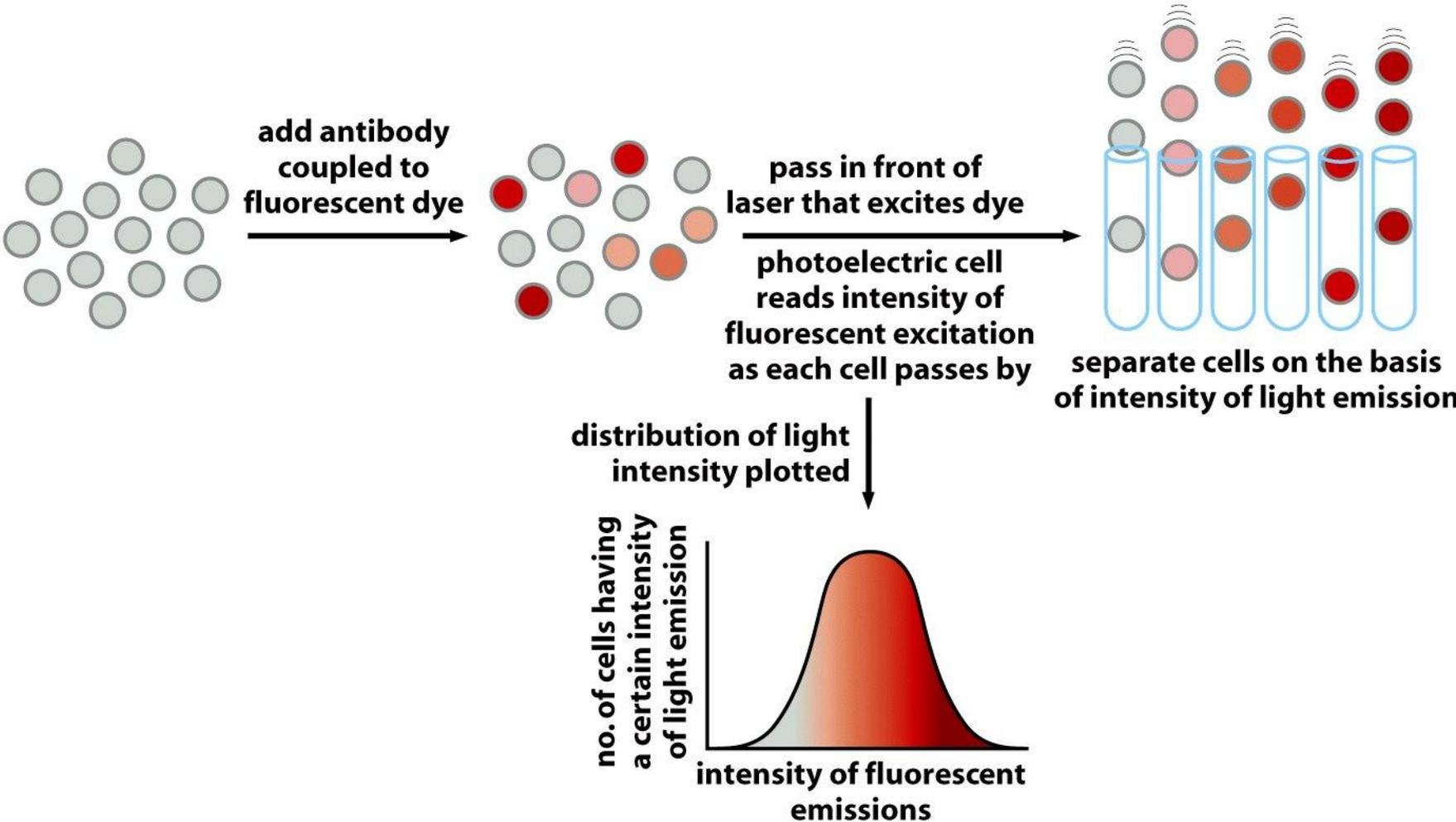
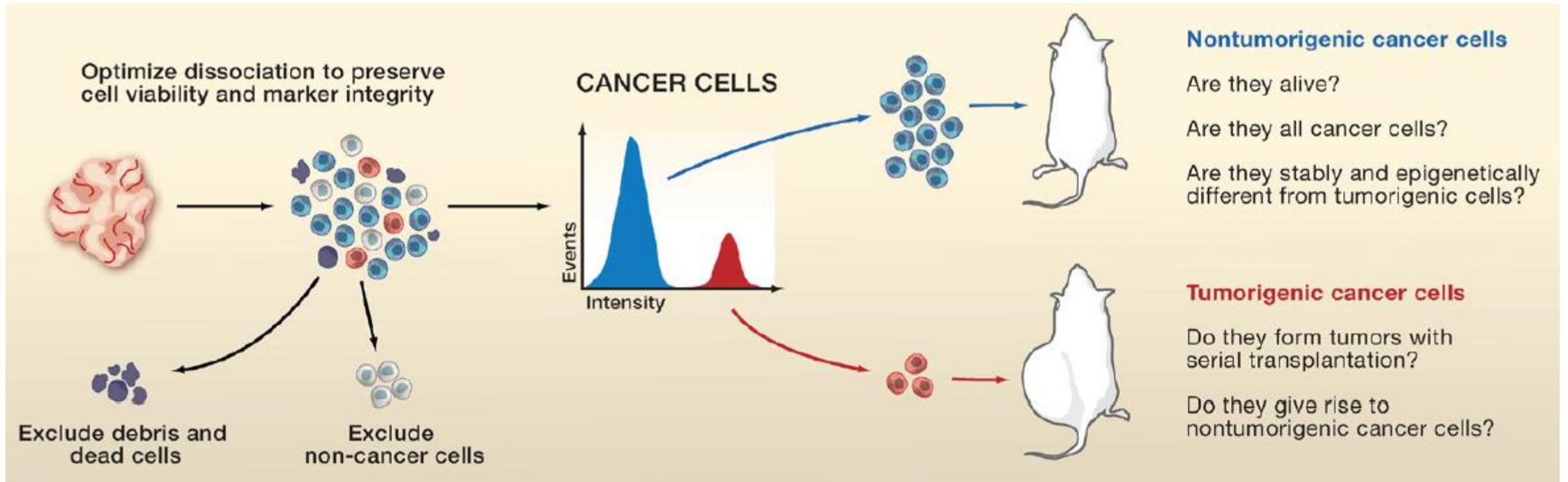
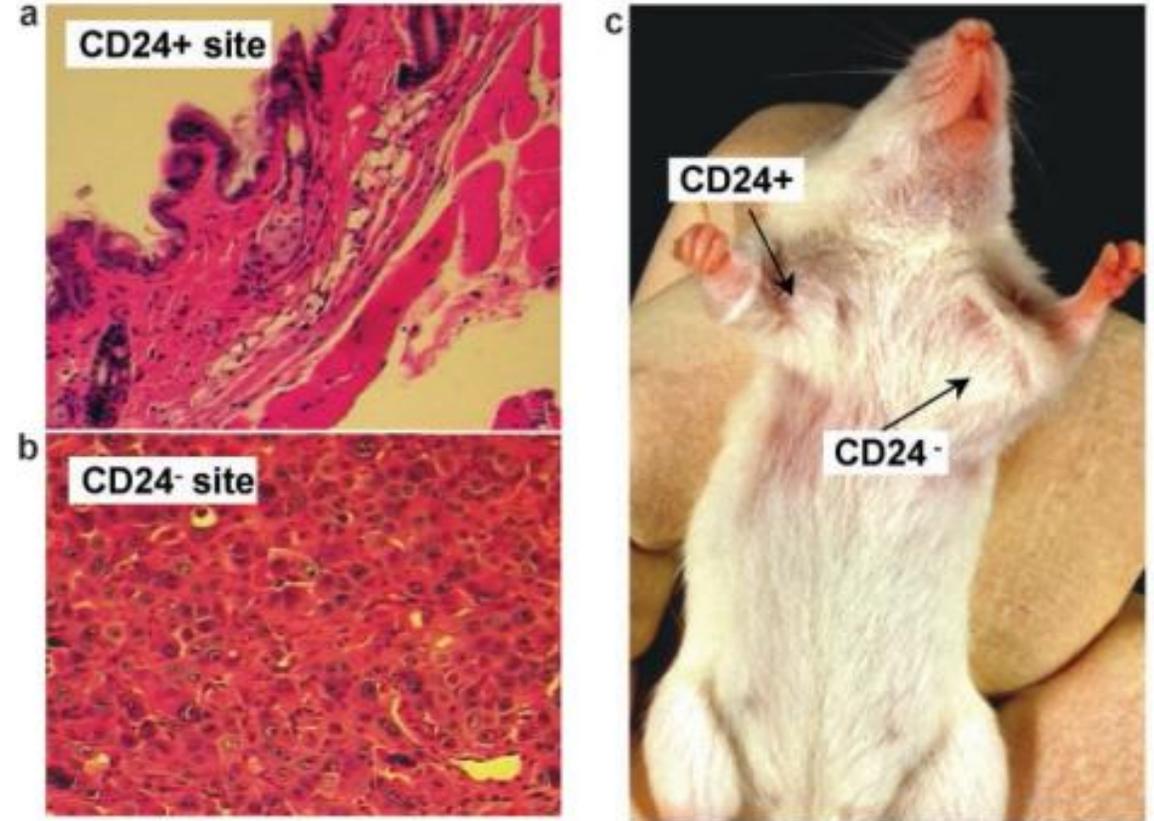


Figure 11-13 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

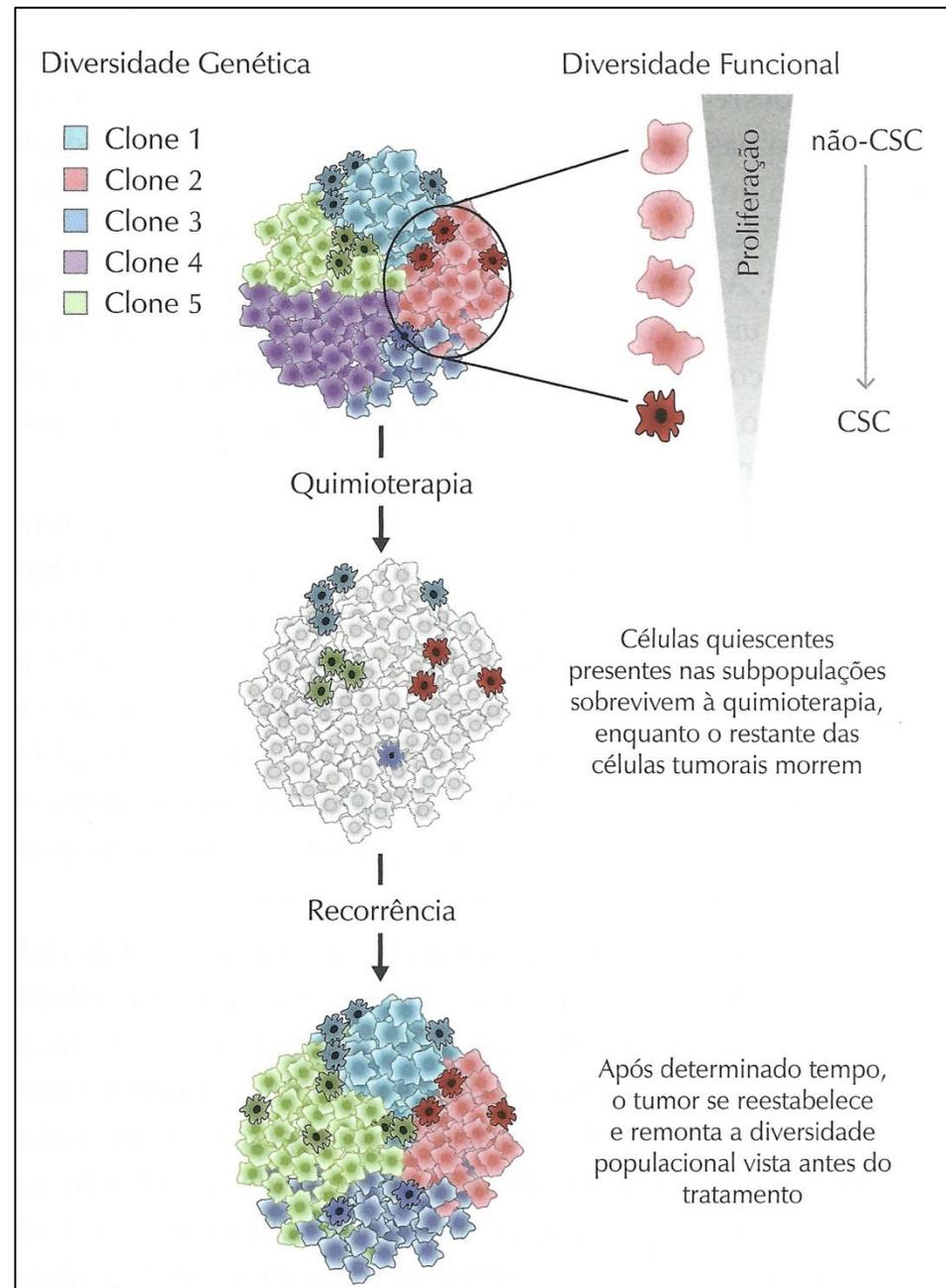


**Table 2. Tumor formation ability of sorted cells**

	Tumors/injections		
	$8 \times 10^5$	$5 \times 10^5$	$2 \times 10^5$
<b>Passaged T1</b>			
CD44 <sup>-</sup>	0/2	0/2	—
CD44 <sup>+</sup>	2/2	2/2	—
B38.1 <sup>-</sup>	0/2	0/2	—
B38.1 <sup>+</sup>	2/2	2/2	—
CD24 <sup>+</sup>	—	—	1/6
CD24 <sup>-</sup>	—	—	6/6
<b>Passaged T2</b>			
CD44 <sup>-</sup>	0/2	0/2	—
CD44 <sup>+</sup>	2/2	2/2	—
B38.1 <sup>-</sup>	0/2	0/2	—
B38.1 <sup>+</sup>	2/2	2/2	—
CD24 <sup>+</sup>	—	—	1/6
CD24 <sup>-</sup>	—	—	6/6

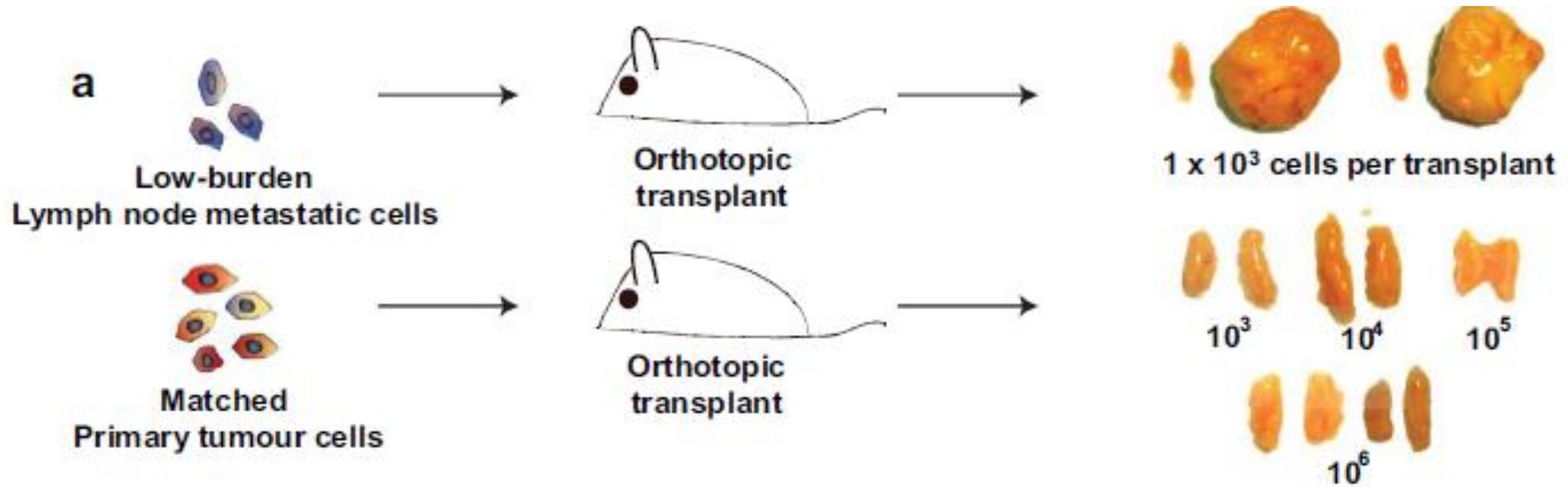


# Diversidade tumoral e resposta ao tratamento



# Single-cell analysis reveals a stem-cell program in human metastatic breast cancer cells

Devon A. Lawson<sup>1†</sup>, Nirav R. Bhakta<sup>2</sup>, Kai Kessenbrock<sup>1,3†</sup>, Karin D. Prummel<sup>1†</sup>, Ying Yu<sup>1</sup>, Ken Takai<sup>1†</sup>, Alicia Zhou<sup>3</sup>, Henok Eyob<sup>3</sup>, Sanjeev Balakrishnan<sup>3</sup>, Chih-Yang Wang<sup>1,4</sup>, Paul Yaswen<sup>5</sup>, Andrei Goga<sup>2,3</sup> & Zena Werb<sup>1</sup>



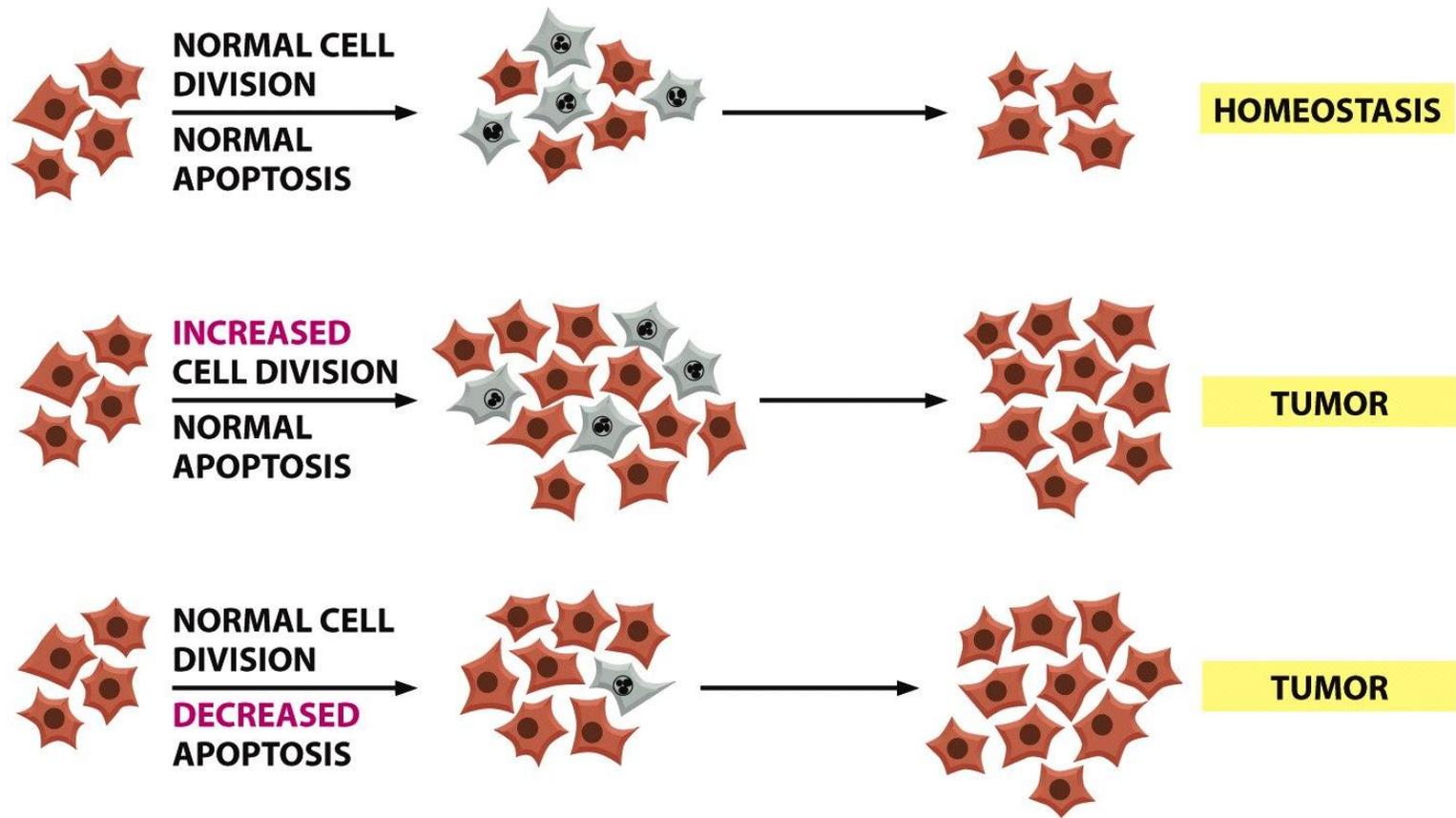


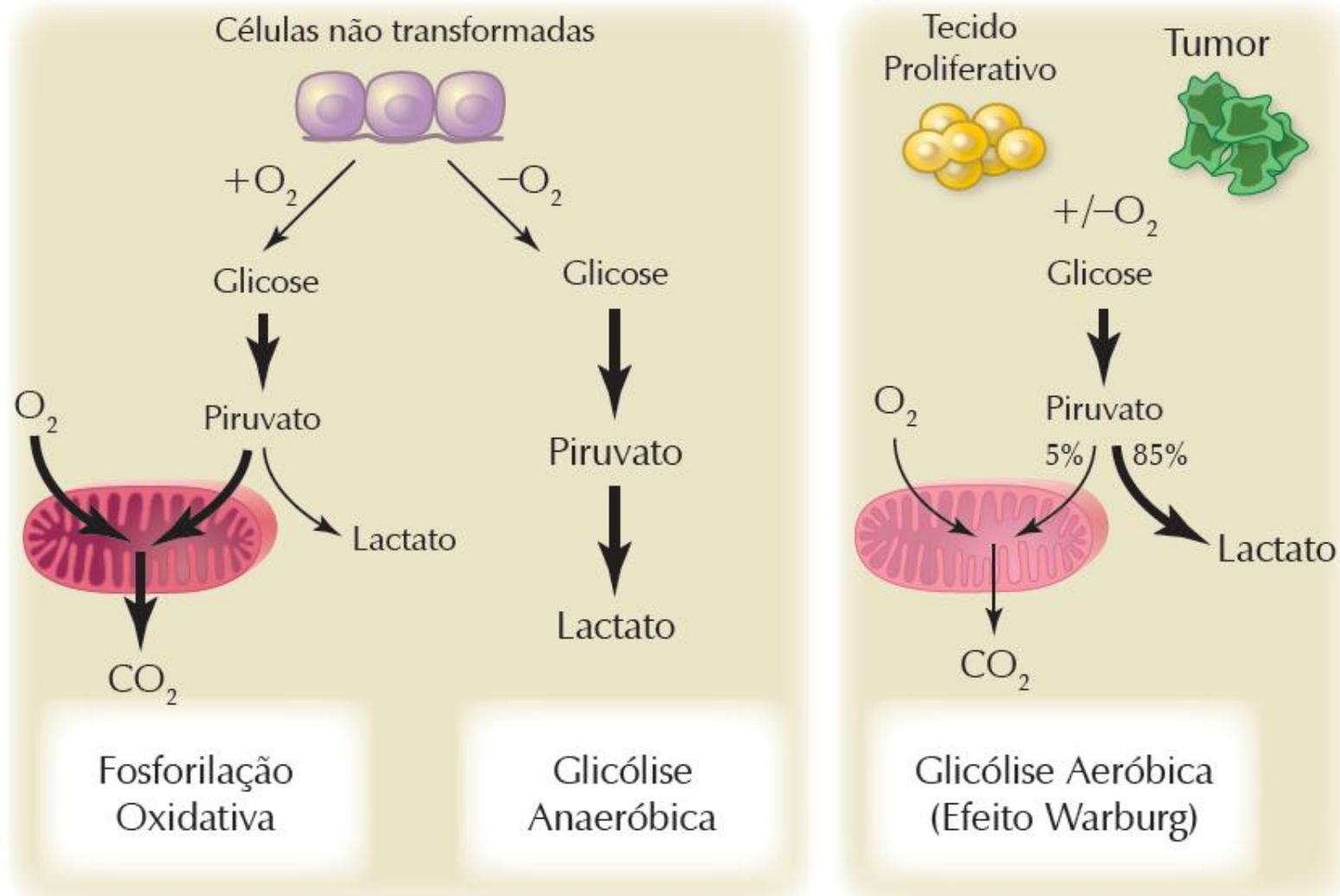
Figure 20-14 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Inibição da diferenciação

# Imortalidade replicativa vida eterna!

- Proliferar continuamente + não morrer + não diferenciar - COMO ?
  - Evadir os sinais de parada do ciclo celular pelos genes supressores de tumor
  - Evadir os sinais indutores de morte celular
  - Ser independente de fatores de proliferação = ativação de oncogenes
  - Ajuste metabólico

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



## Várias vantagens:

- Produção de ATP é mais rápida pela glicólise, apesar de render menos
- Células tumorais superexpressam os genes dos transportadores de glicose
- Minimizar o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (= menos danos)
- 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

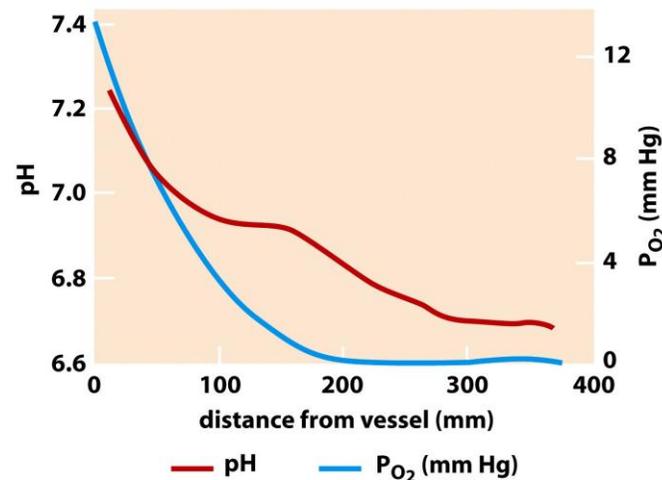


Figure 13-27d The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

# Imortalidade replicativa vida eterna!

- Proliferar continuamente + não morrer + não diferenciar - COMO ?
  - Evadir os sinais de parada do ciclo celular pelos genes supressores de tumor
  - Evadir os sinais indutores de morte celular
  - Ser independente de fatores de proliferação = ativação de oncogenes
  - Ajuste metabólico

# Tumor benigno e maligno

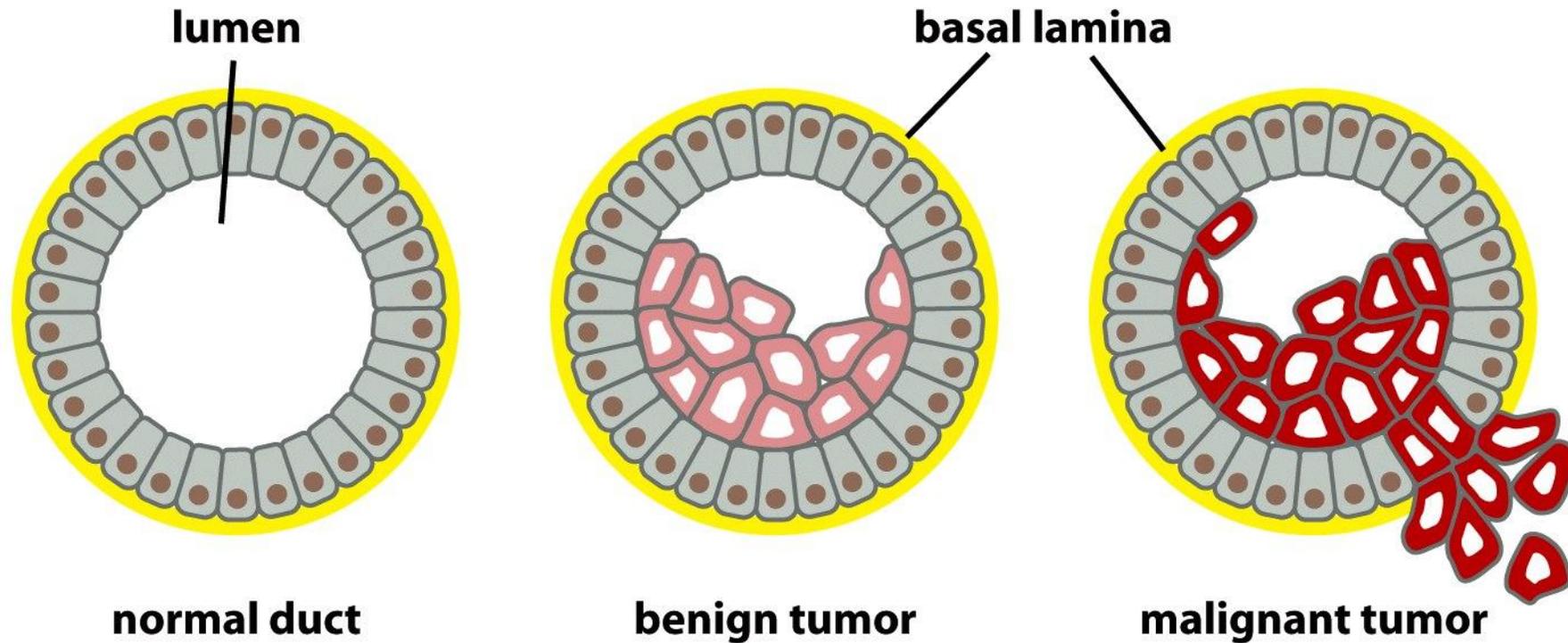
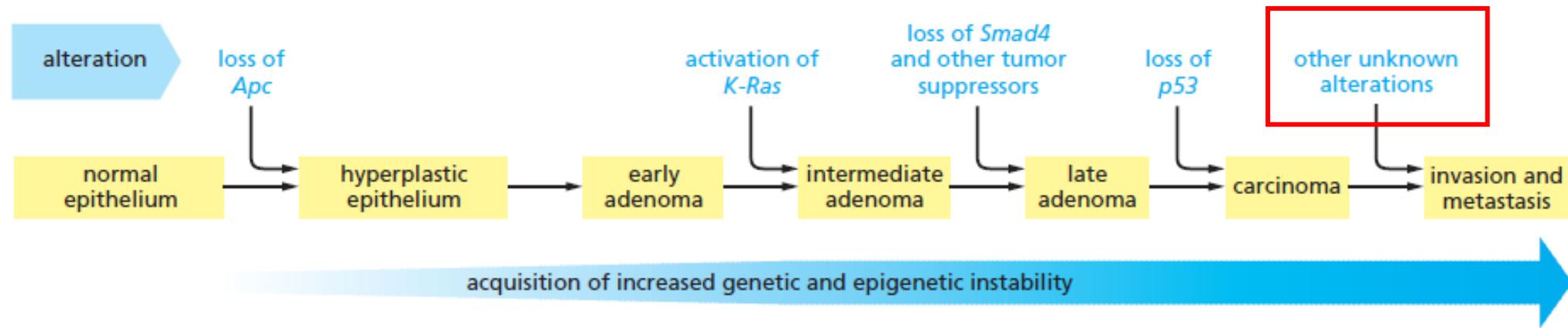


Figure 20-3 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

NÃO INVADE

INVADE

# Progressão tumoral



Tumor primário – células proliferativas

Tumor secundário – células invasivas e que sobrevivem em ambientes diferentes do ambiente original

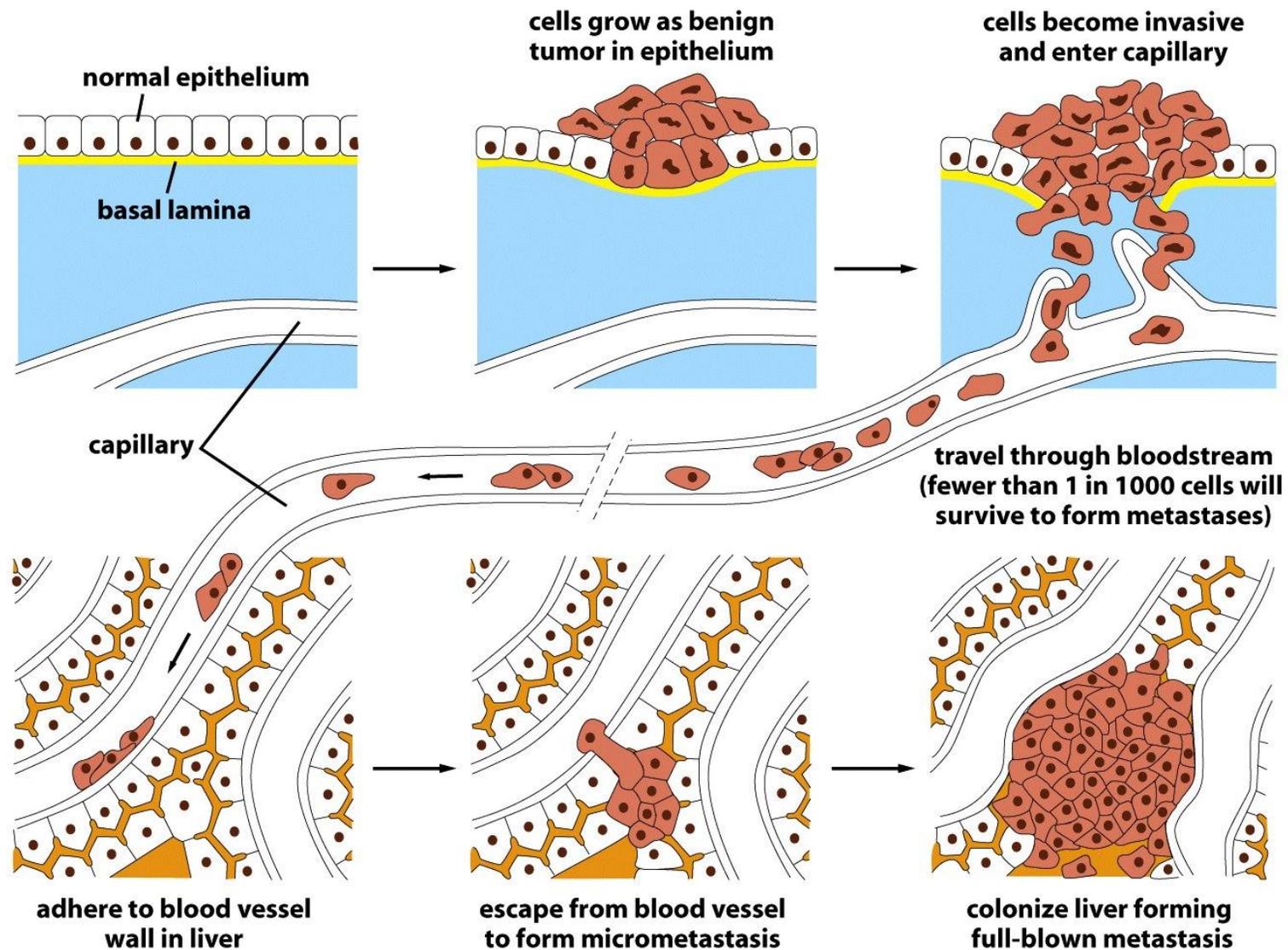


Figure 20-17 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# Transição epitélio-mesenquimal – EMT

## Transição mesenquimo-epitelial – MET

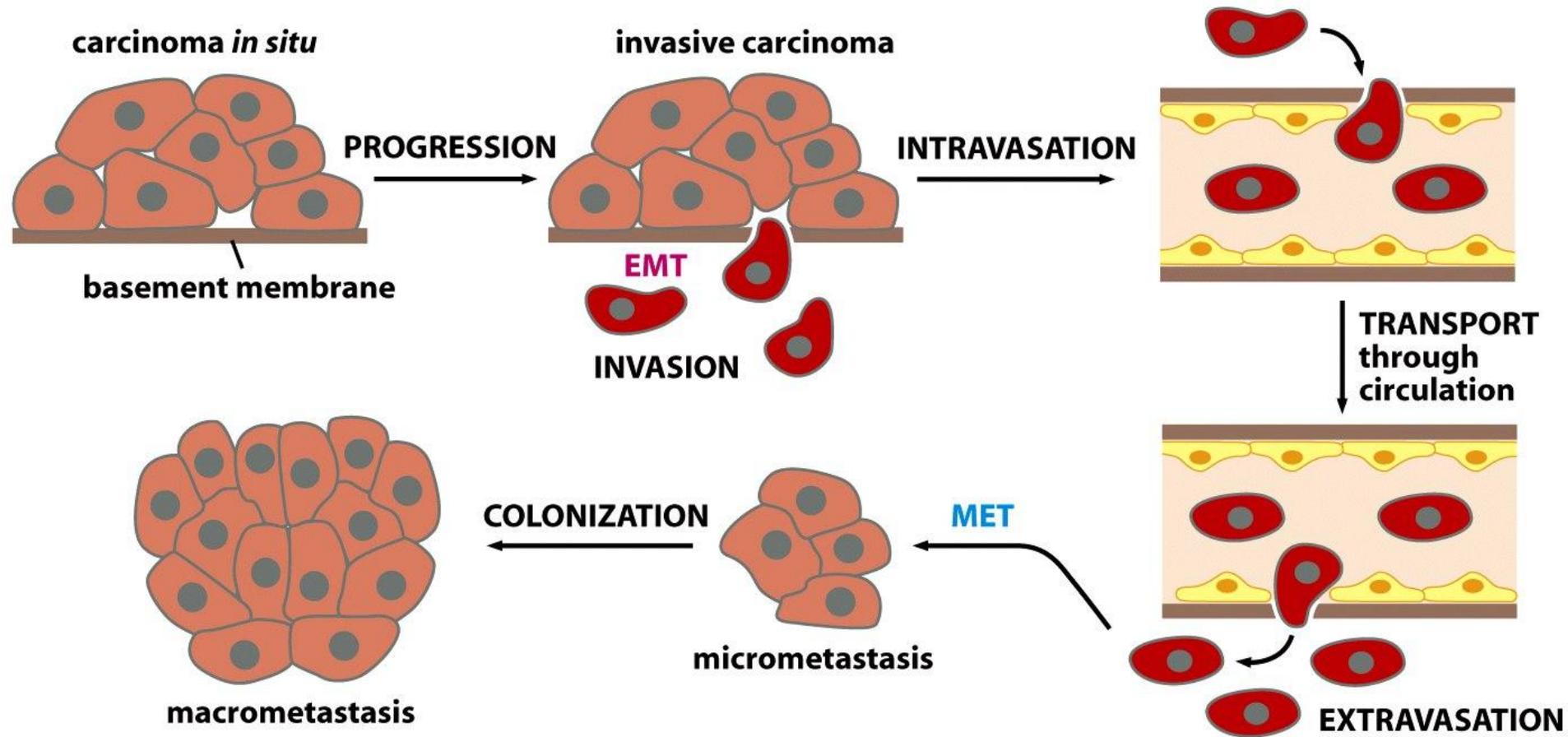
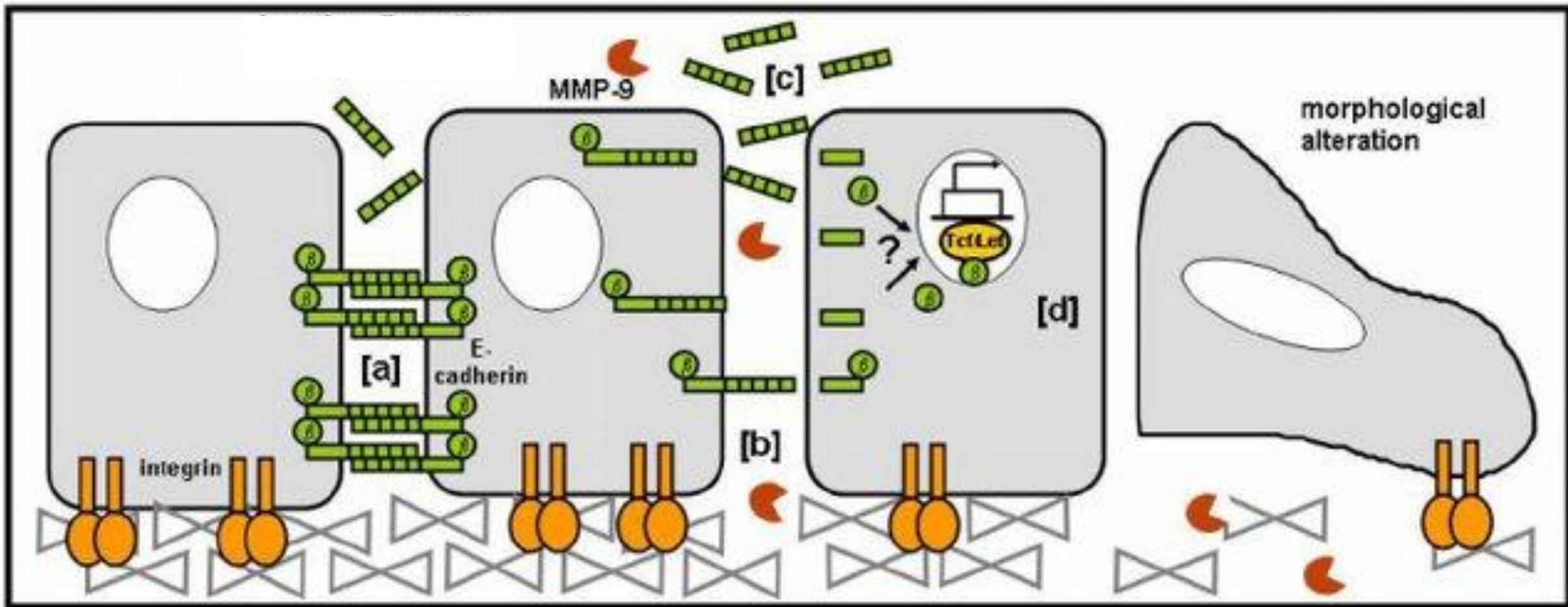


Figure 14-17b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

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



Matriz extracelular

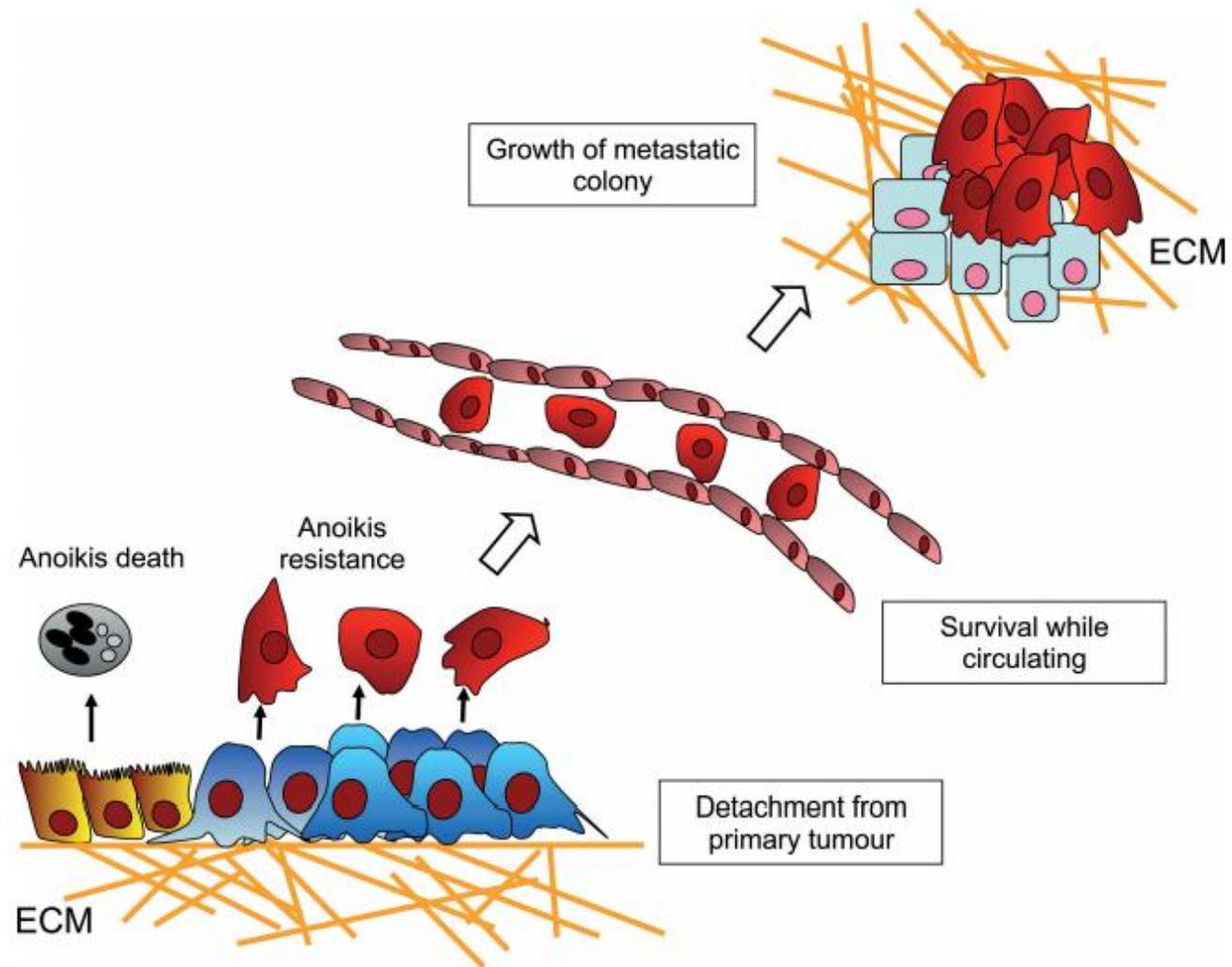


metalo



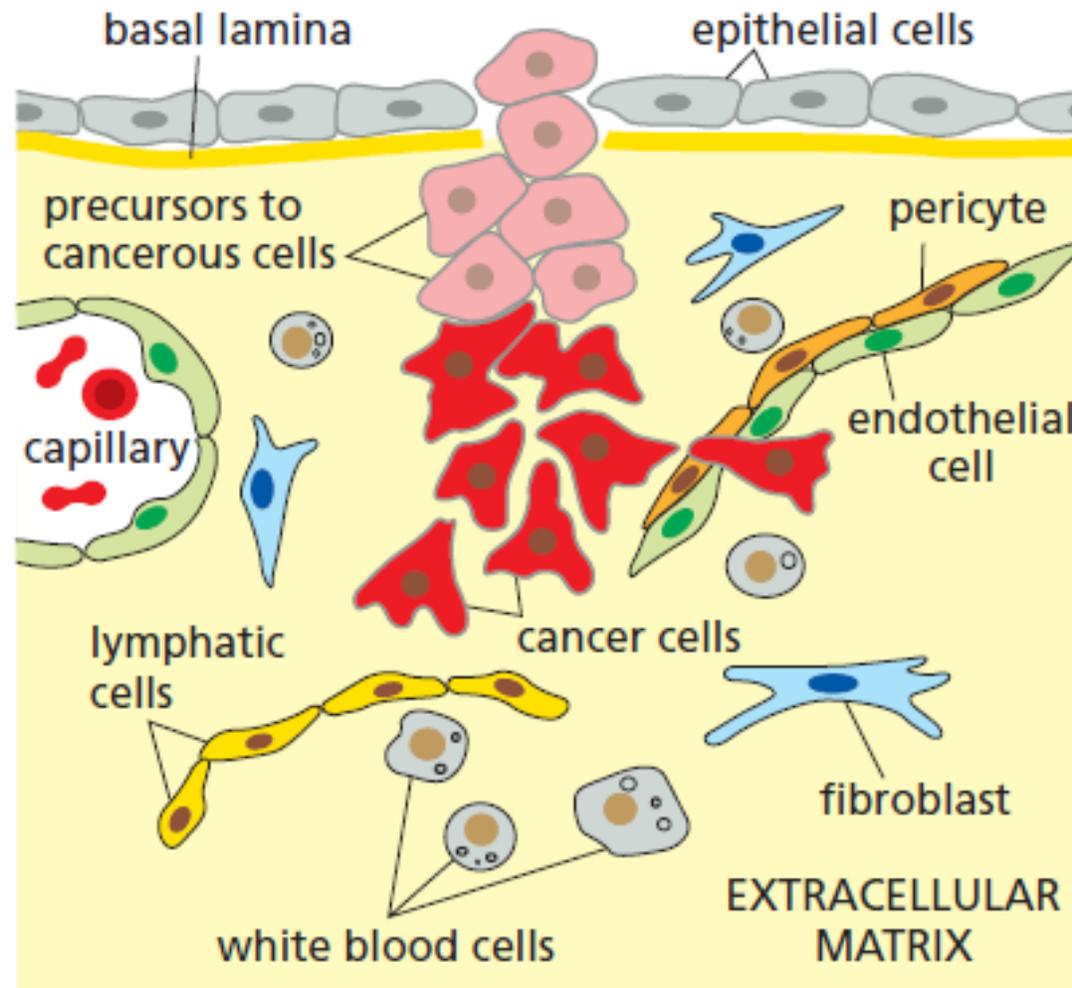
E-caderinas

Células metastáticas resistentes à *anoikis* (= morte celular induzida por perda de adesão à matriz):



# O papel do estroma na metástase

# A metástase depende da interação do tumor com o seu microambiente



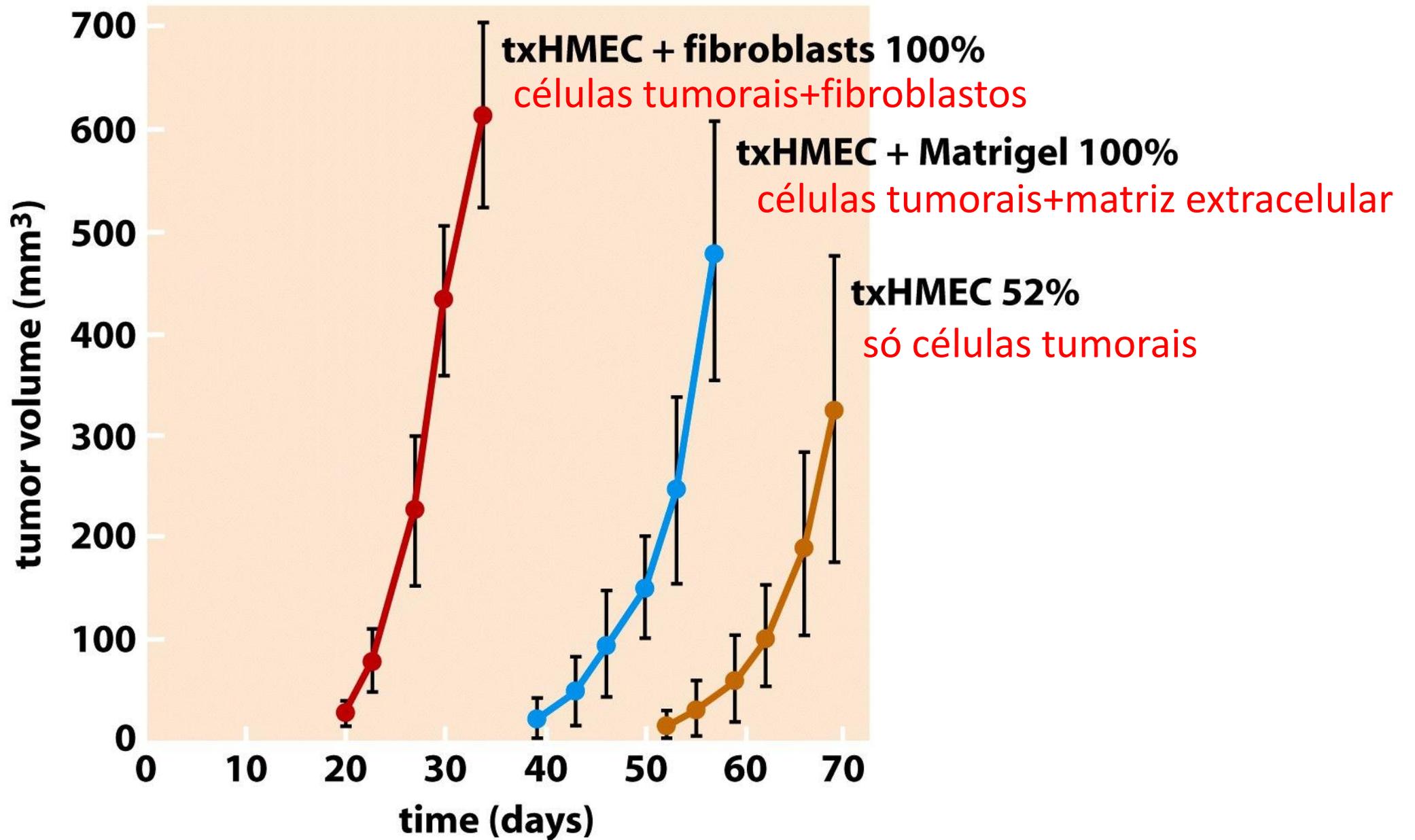


Figure 13-20 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

# O papel dos macrófagos na metástase

**(A)**

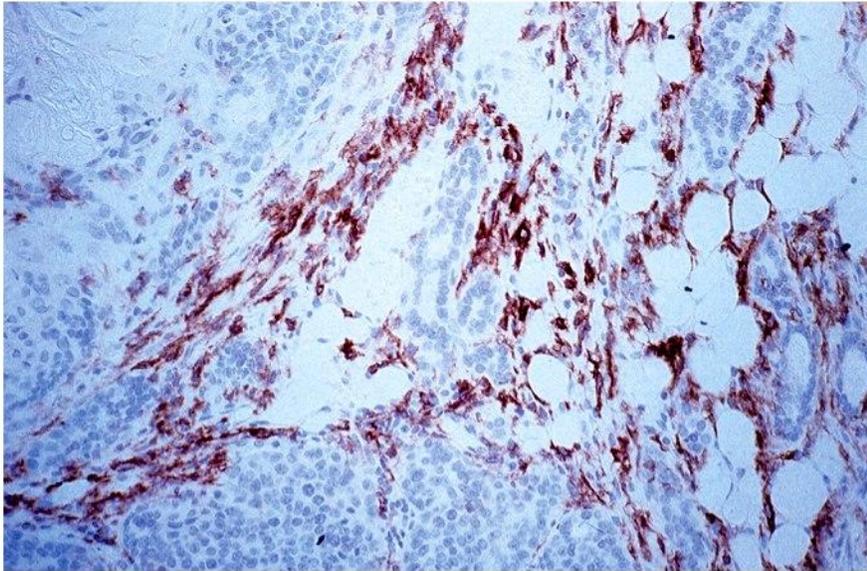
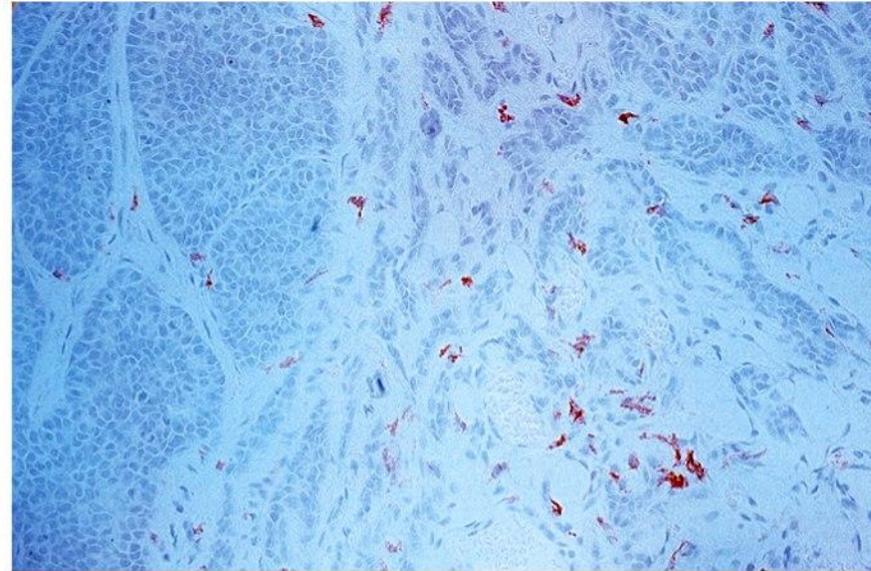


Figure 13-24 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Animal que expressa CSF-1 (+/op)

**(B)**



Animal que NÃO expressa CSF-1 (op/op)

# O papel dos macrófagos na metástase

Injeção de carcinoma de mama nesses animais

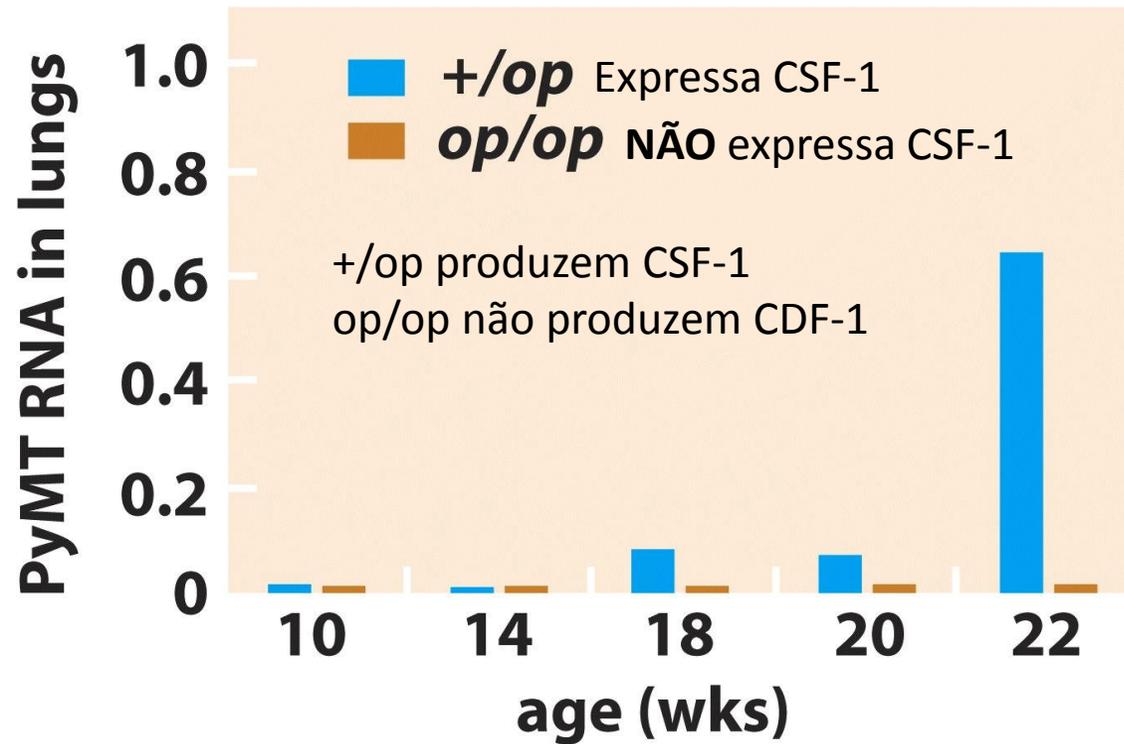


Figure 14-22c The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

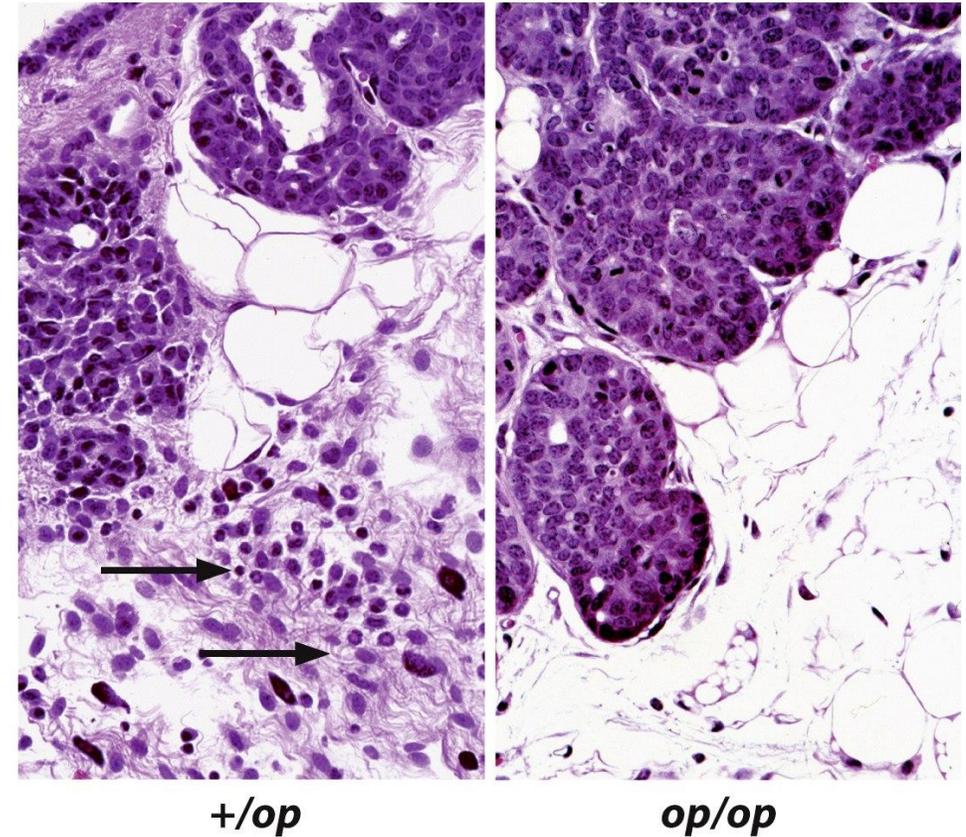


Figure 14-22b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

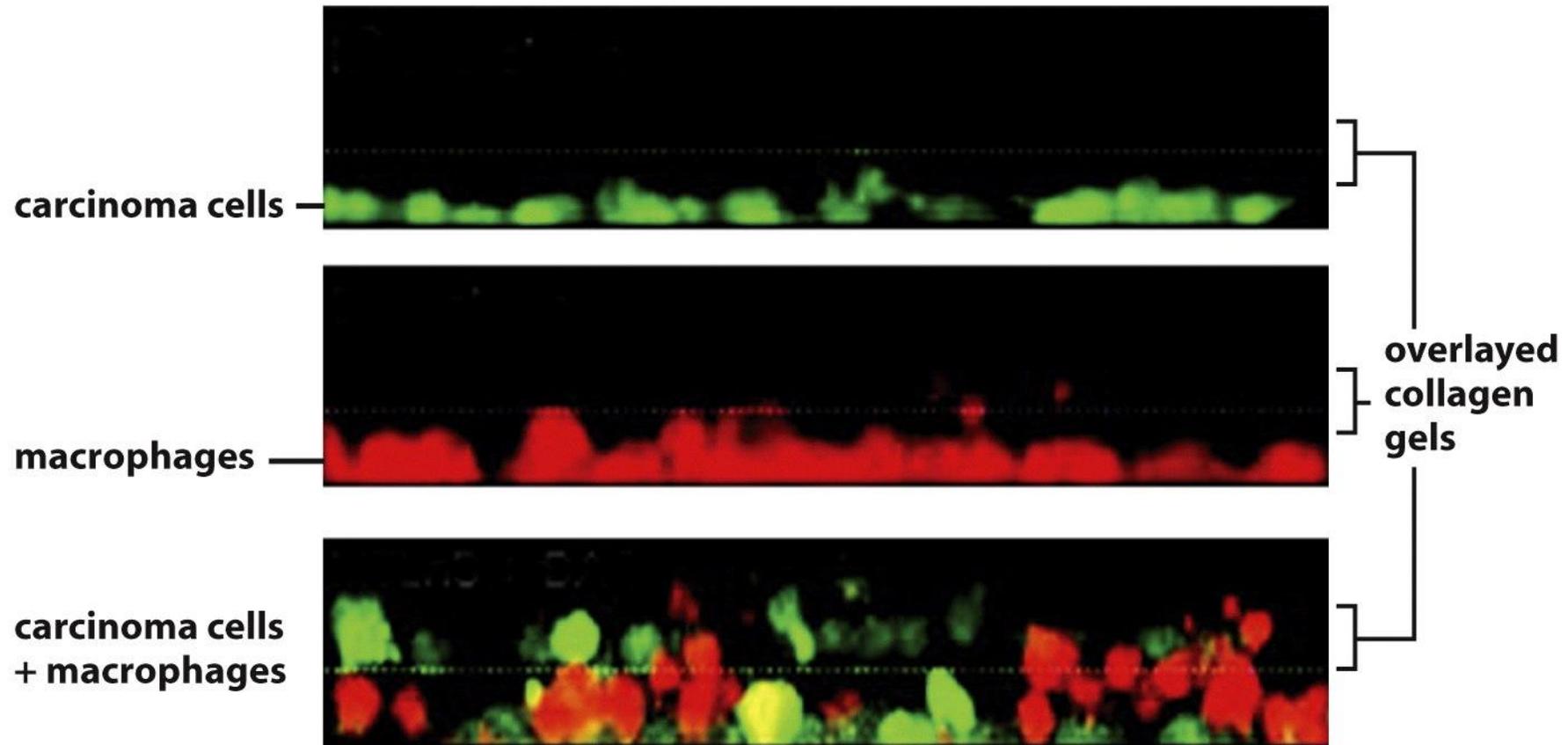


Figure 14-23b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

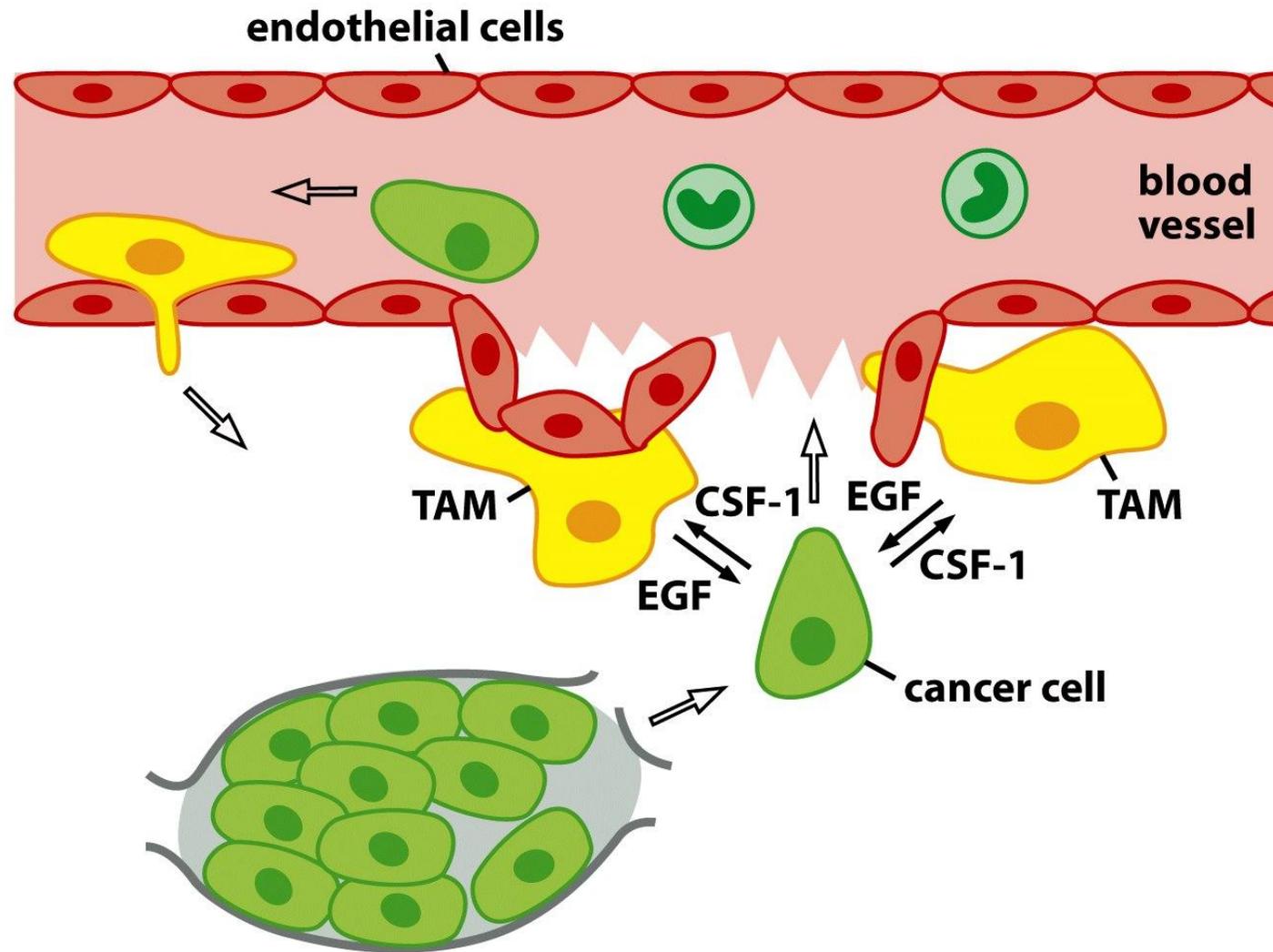


Figure 14-23c The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

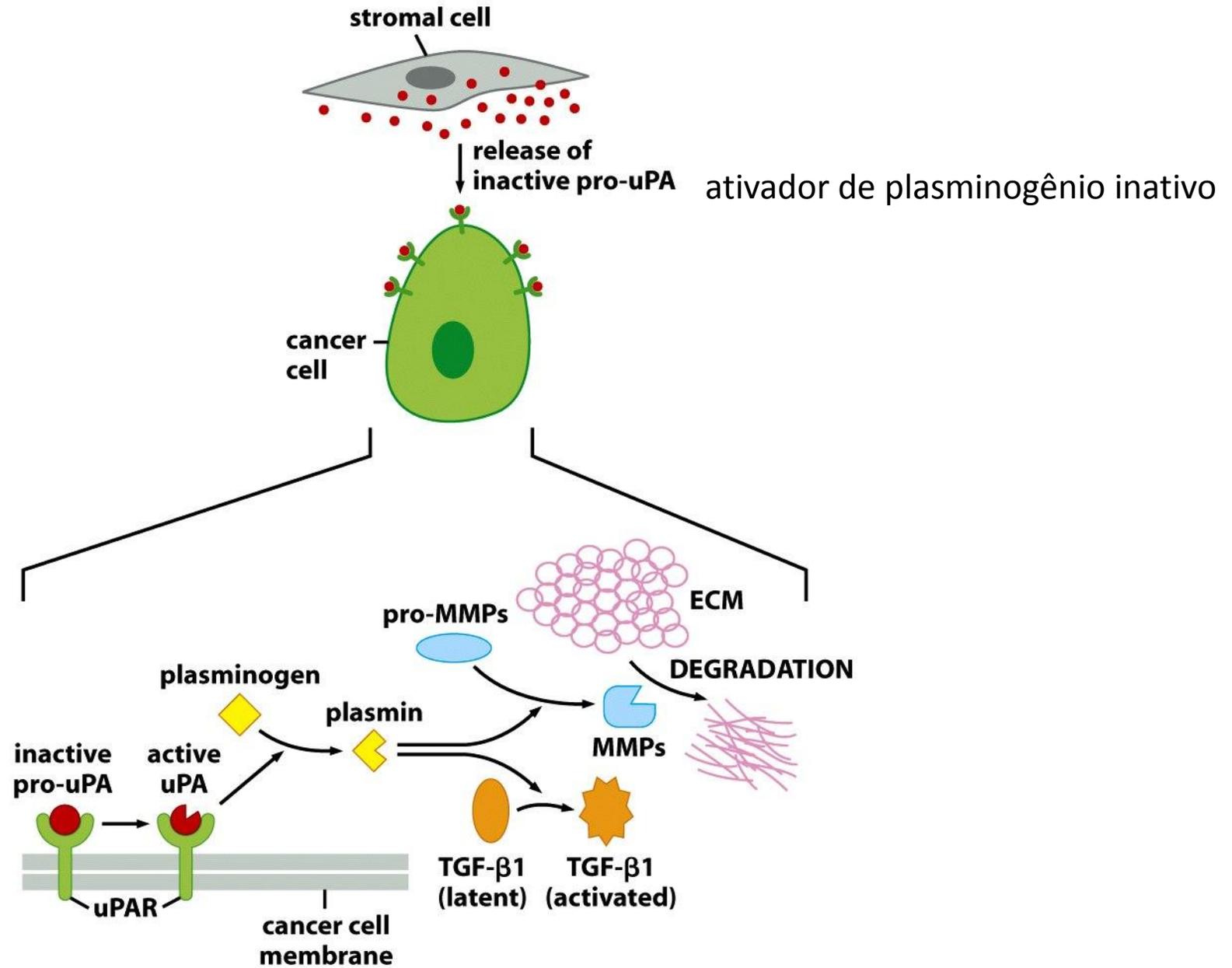


Figure 14-34 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

# Metástases osteolíticas

Células tumorais → osteoclastos → liberação de fatores tróficos e de motilidade

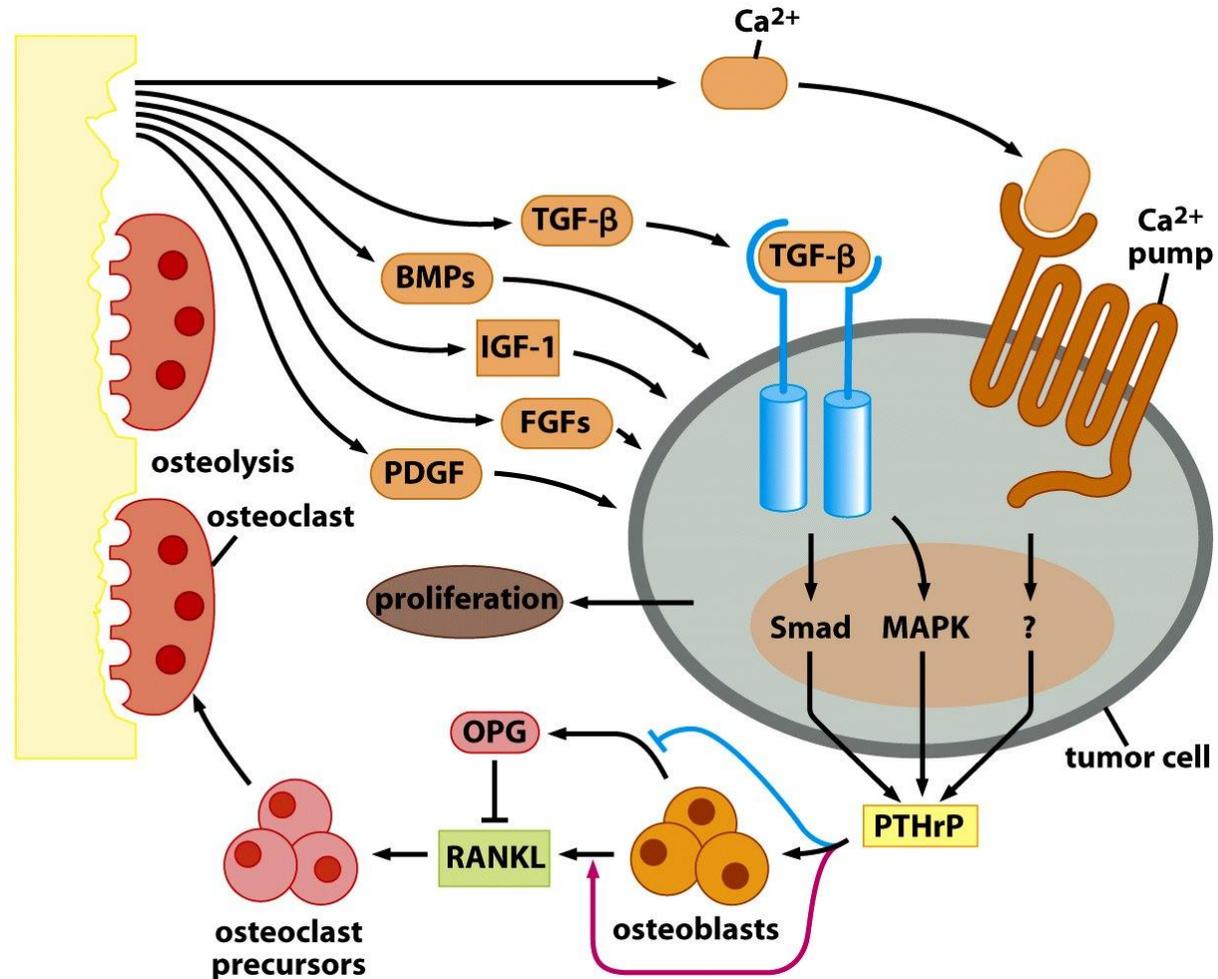
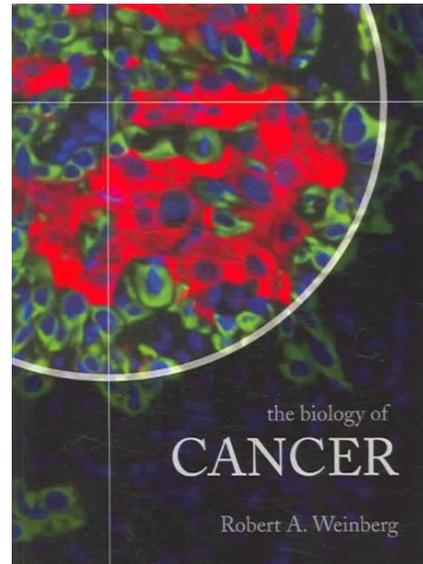
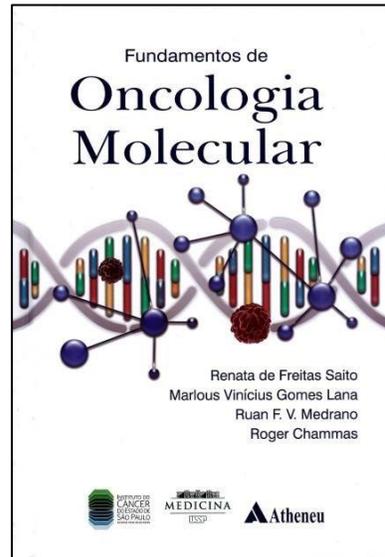
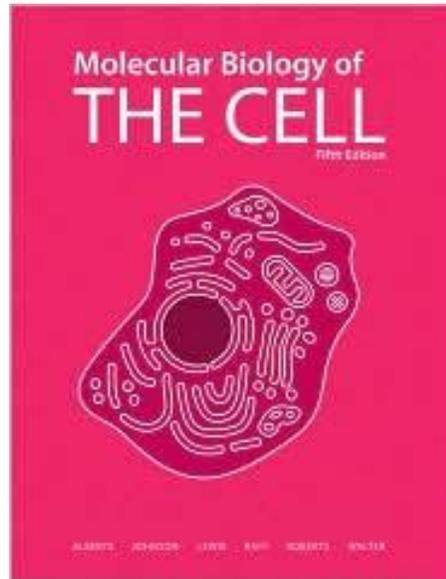


Figure 14-48 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

## Capítulos 20



Nathalie  
ncella@usp.br