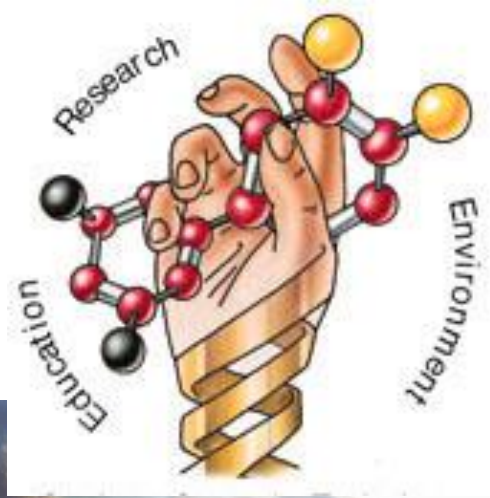


Mutagênese e Carcinogênese

Profa. Ana Paula Loureiro
apmlou@usp.br



Tópicos

1 – Câncer e suas causas

2 – Classificação das substâncias quanto à carcinogenicidade para seres humanos

3 – Características das substâncias carcinogênicas

4 – Mecanismos genotóxicos

5 – Mecanismos não genotóxicos

6 – Exercício

7 – Etapas da carcinogênese química: Iniciação, promoção, progressão (próxima aula)

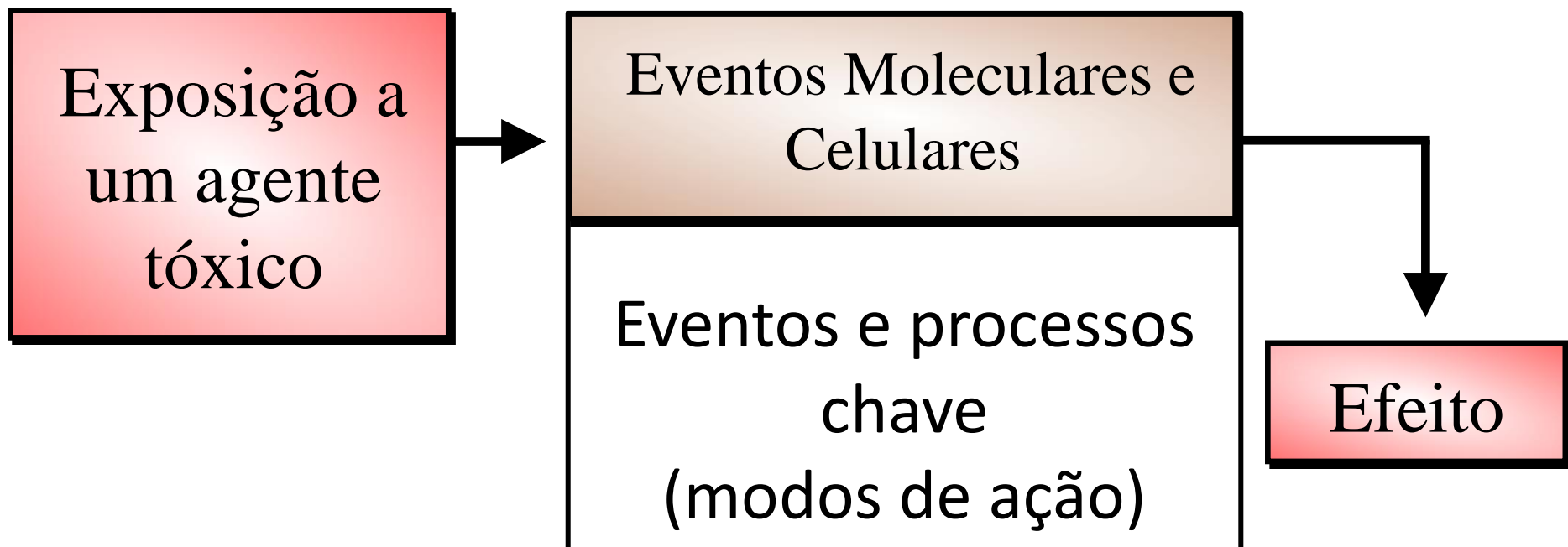
Parte 7



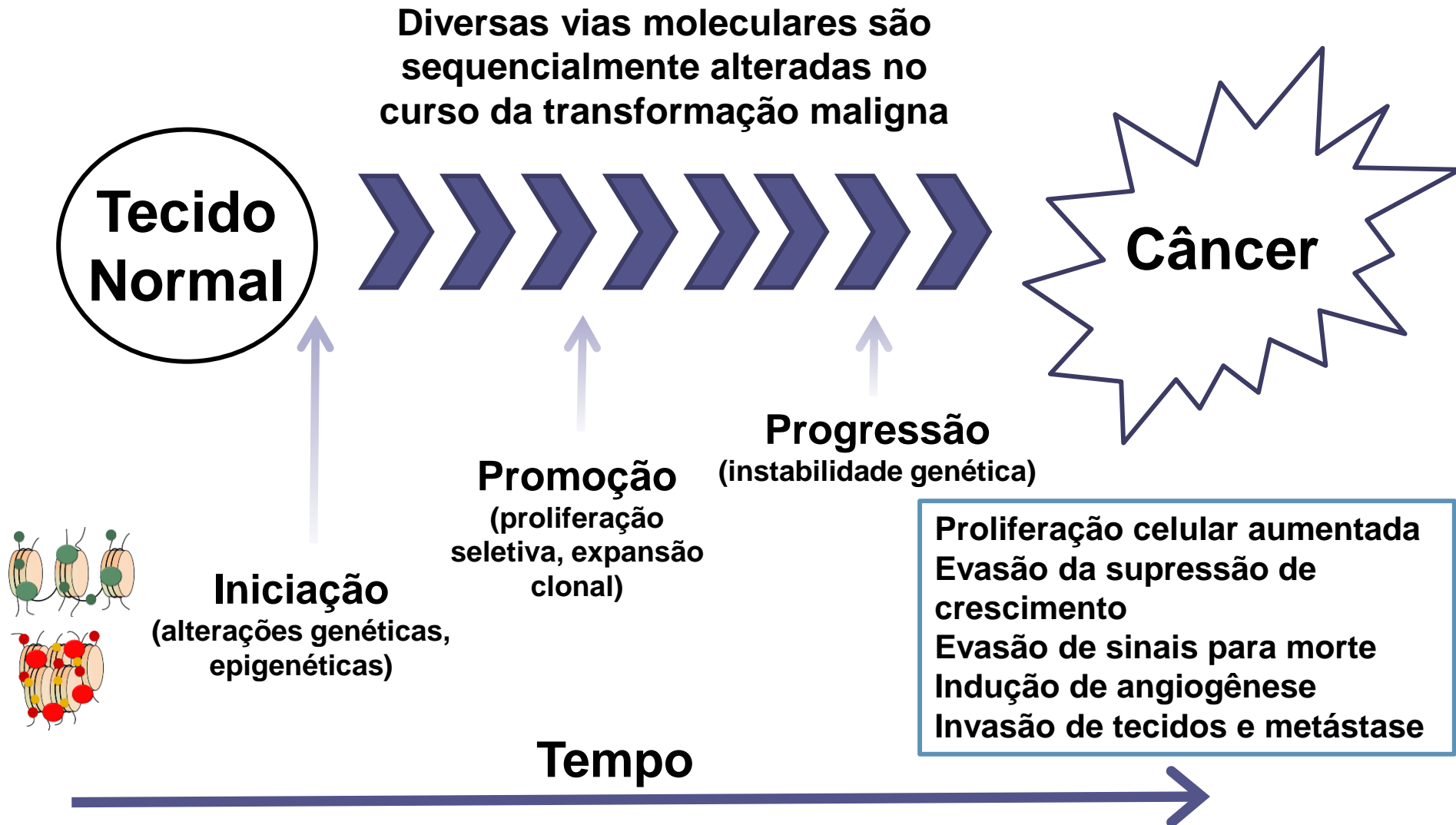
Etapas da carcinogênese química: iniciação, promoção, progressão

Carcinogênese

Como as substâncias levam ao desenvolvimento de câncer?



Desenvolvimento do câncer: um processo de múltiplas etapas



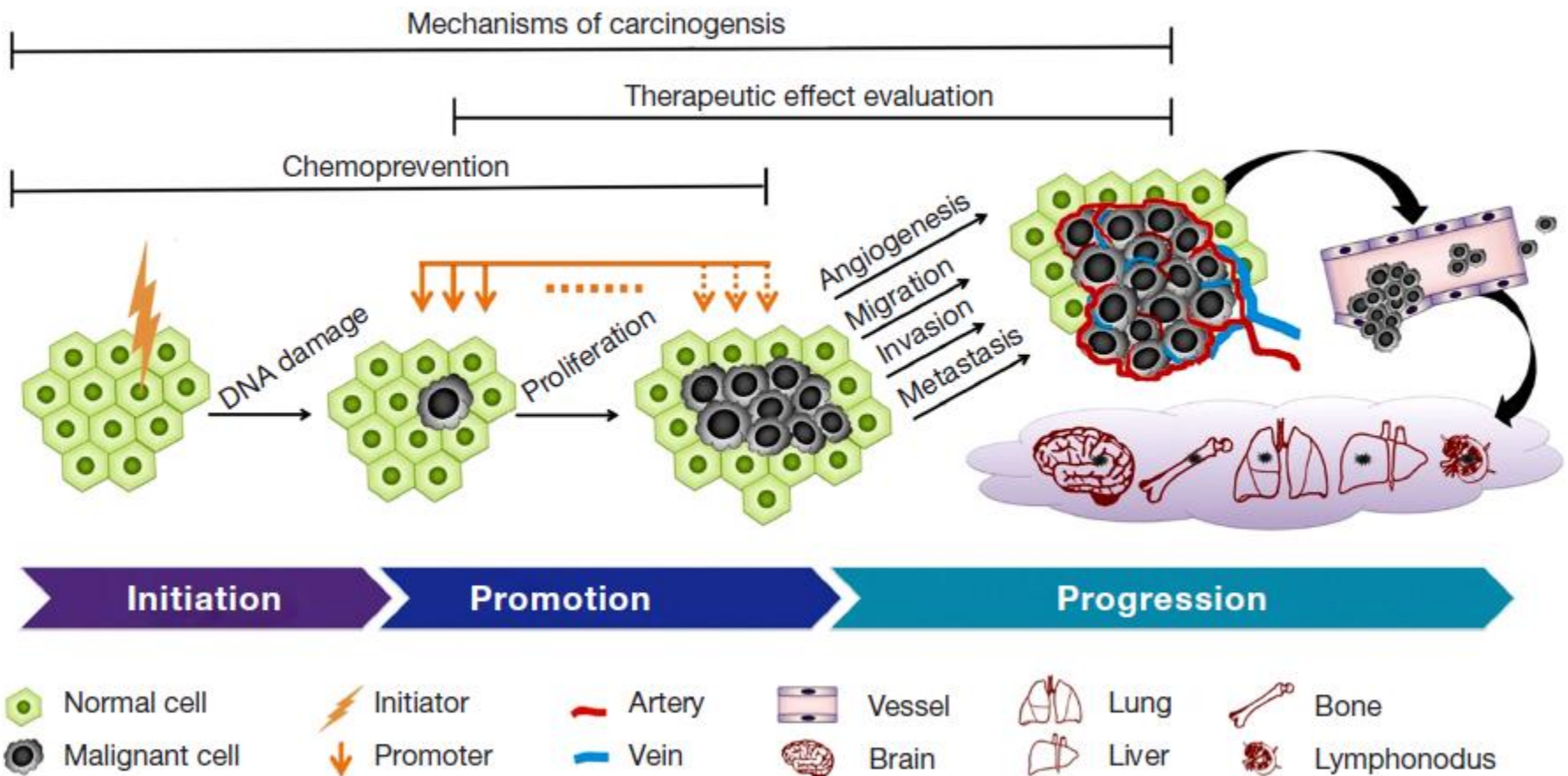
Desenvolvimento do câncer: um processo de múltiplas etapas

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

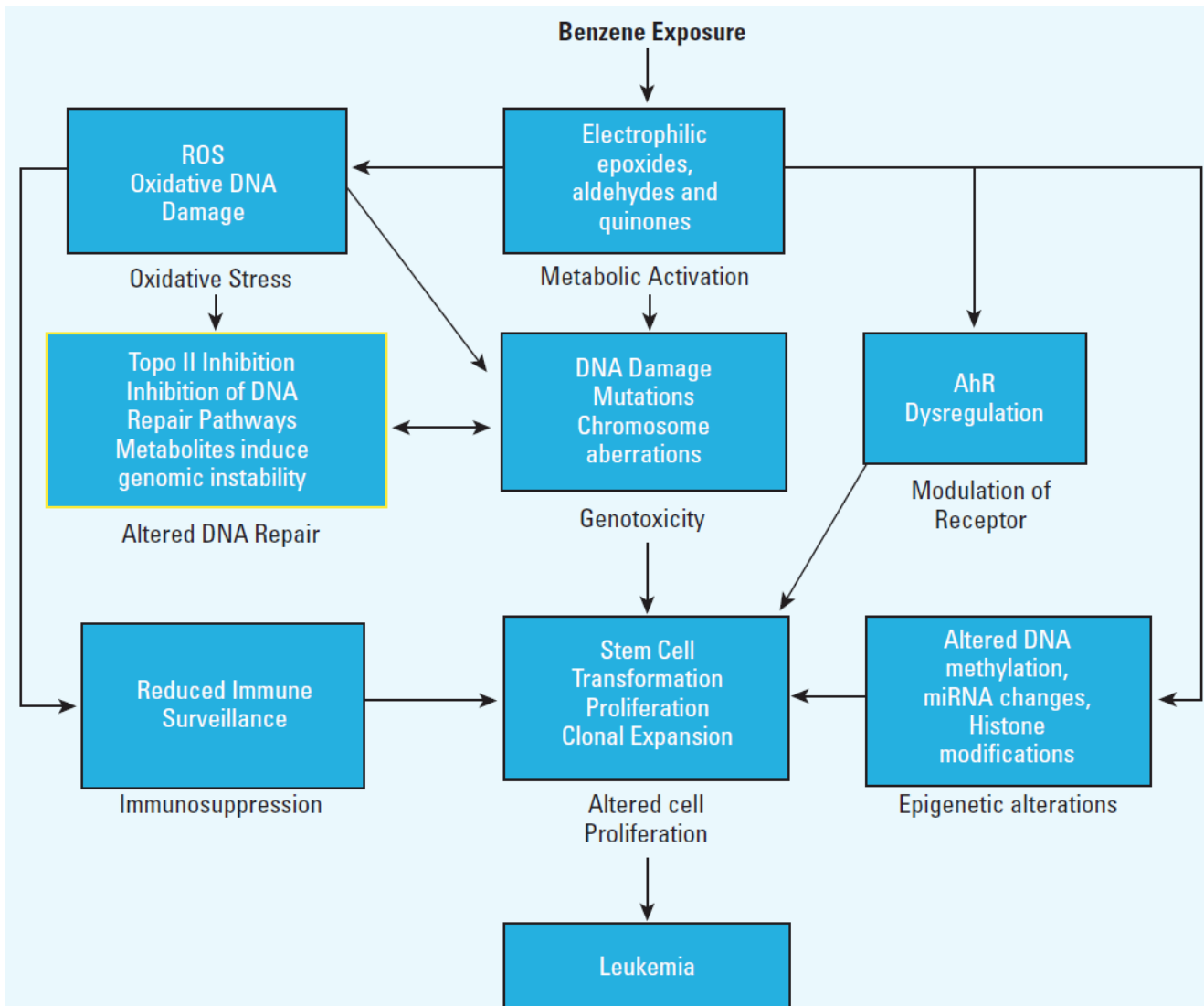
www.amepc.org/qims

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

Liu et al. Animal primary cancer models for research



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.

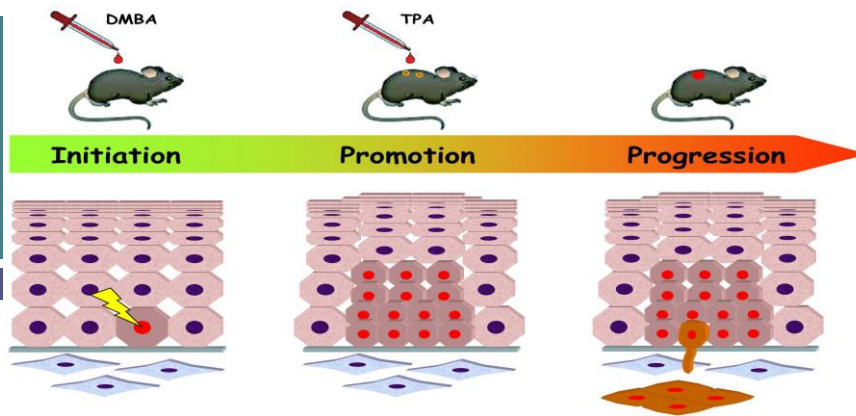
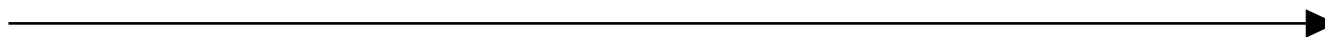


Tabela 1. Experimentos para a verificação de carcinogênese química, realizados na pele de camundongos.



TEMPO EM MESES

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

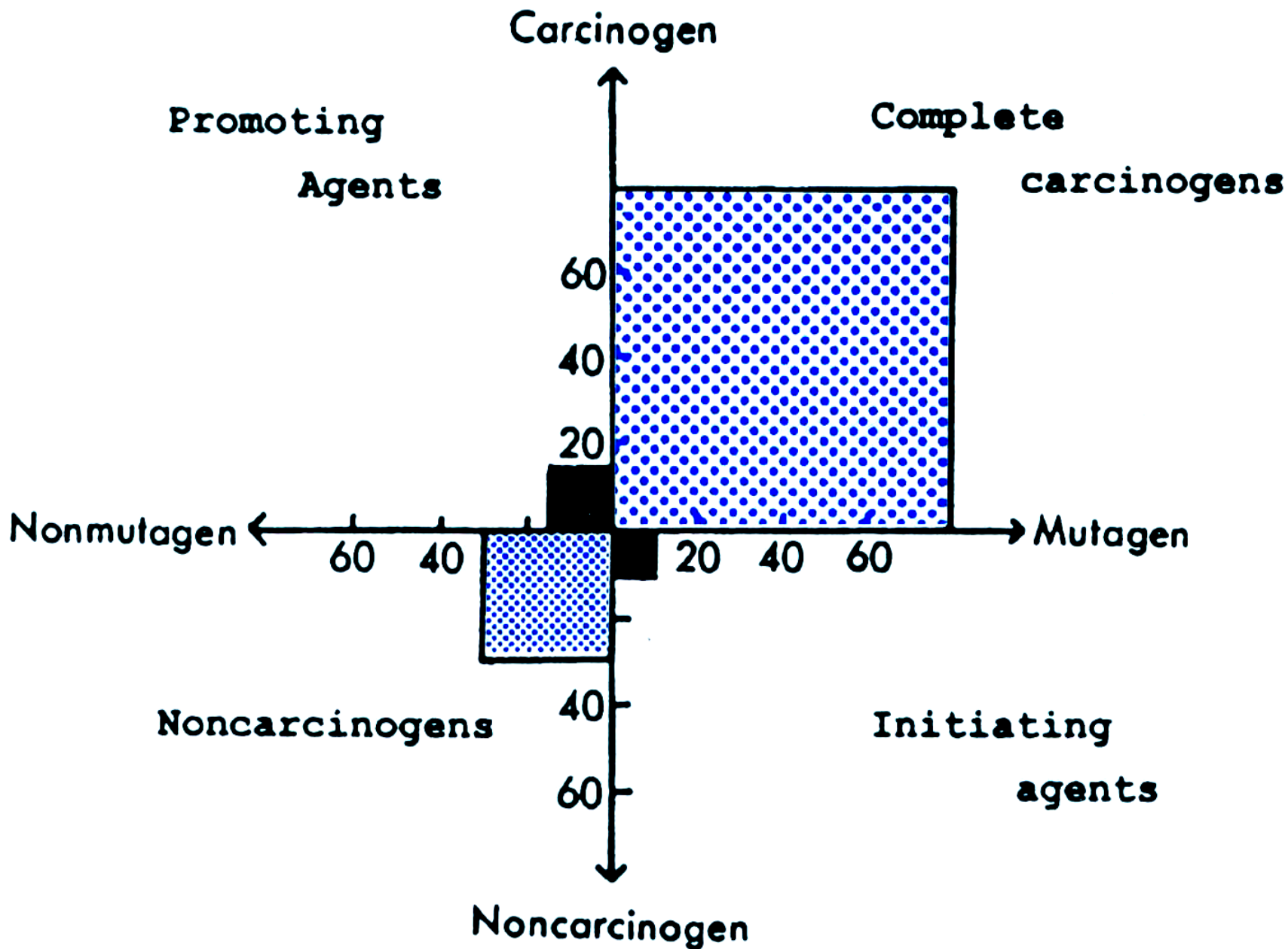
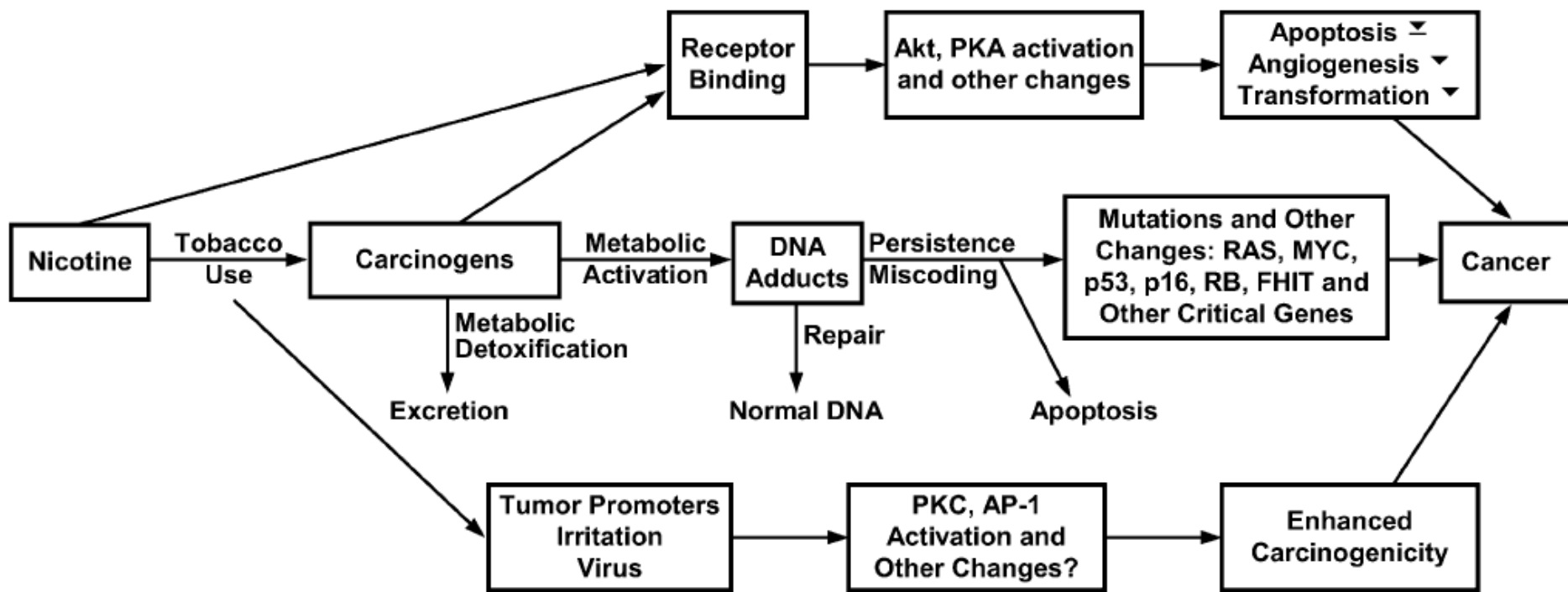


Figure 8-32. Graphic representation of mutagens and nonmutagens in relation to their known carcinogenicity.



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

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

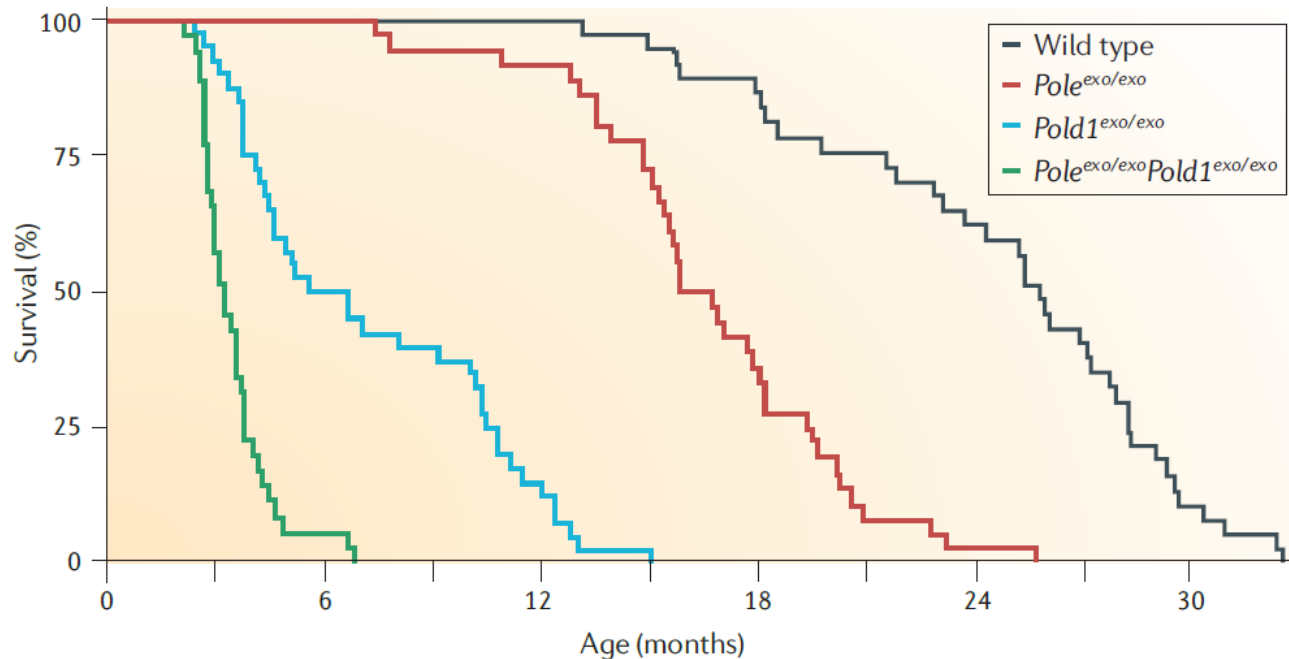
Mutações



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.



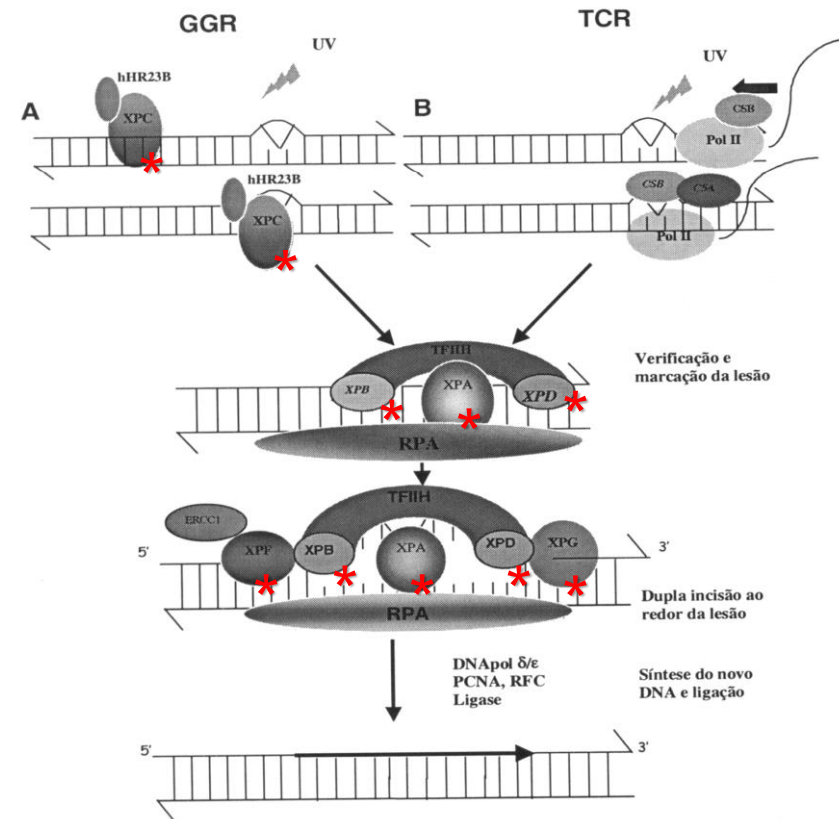
Albertson et al., 2009 DNA polymerase ϵ and δ proofreading suppress discrete mutator and cancer phenotypes in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106, 17101-17104.

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

Xeroderma Pigmentosum (XP)

Você Sabia?

#xerodemapigmentoso

Faina, em Goiás, é a cidade com maior incidência de casos da doença no mundo. Segundo a Associação Brasileira de Xeroderma Pigmentososo (ABRAXP), no município nós temos 1 caso para cada 40 habitantes, enquanto no mundo a média é de 1 caso por 1 milhão de habitantes.

Afinal, o que é o Xeroderma Pigmentososo?



cosems|GO



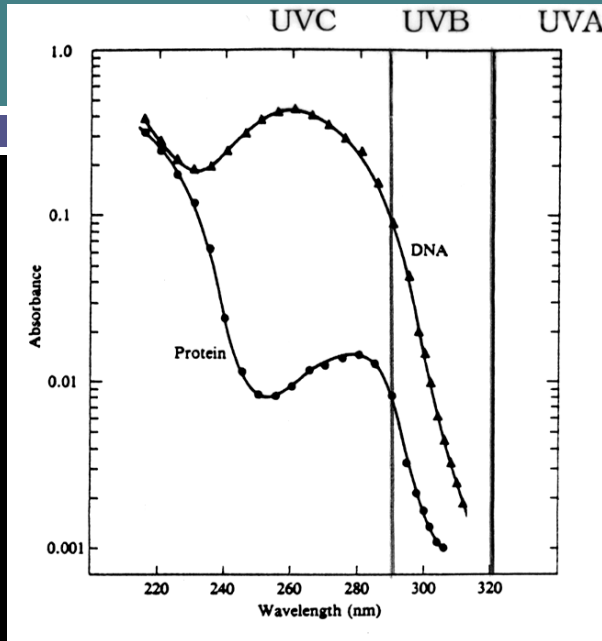
<https://coemsgo.org.br/xeroderma-pigmentoso-a-realidade-de-quem-esconde-do-sol-para-viver/>



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Danos em DNA por luz UV

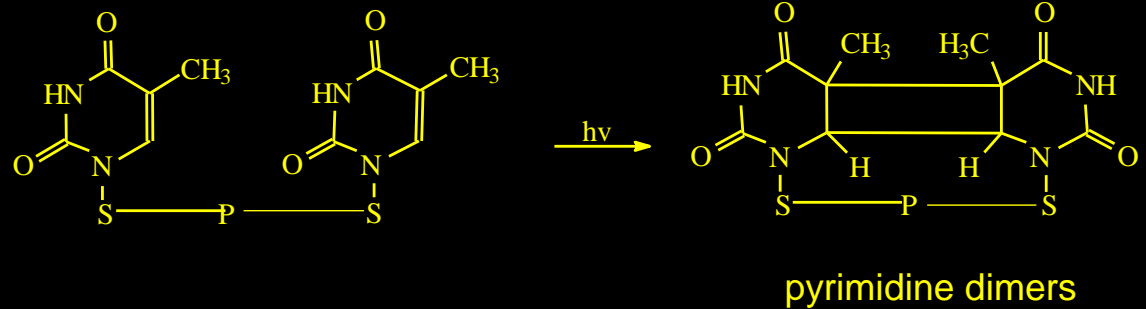


Absorption spectra of DNA (calf thymus) and a protein (BSA) at equal conc. ($\approx 20 \mu\text{g/mL}$).

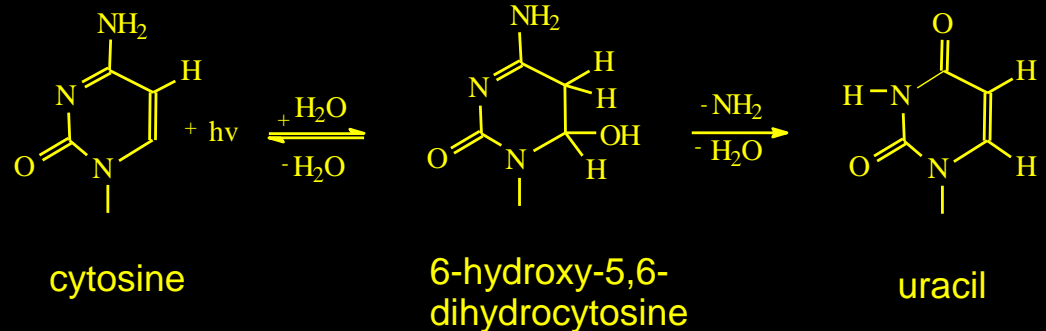
Adapted from: Harm W. (1980) *Biological Effects of Ultraviolet Radiation*. Cambridge University Press.



dimers:



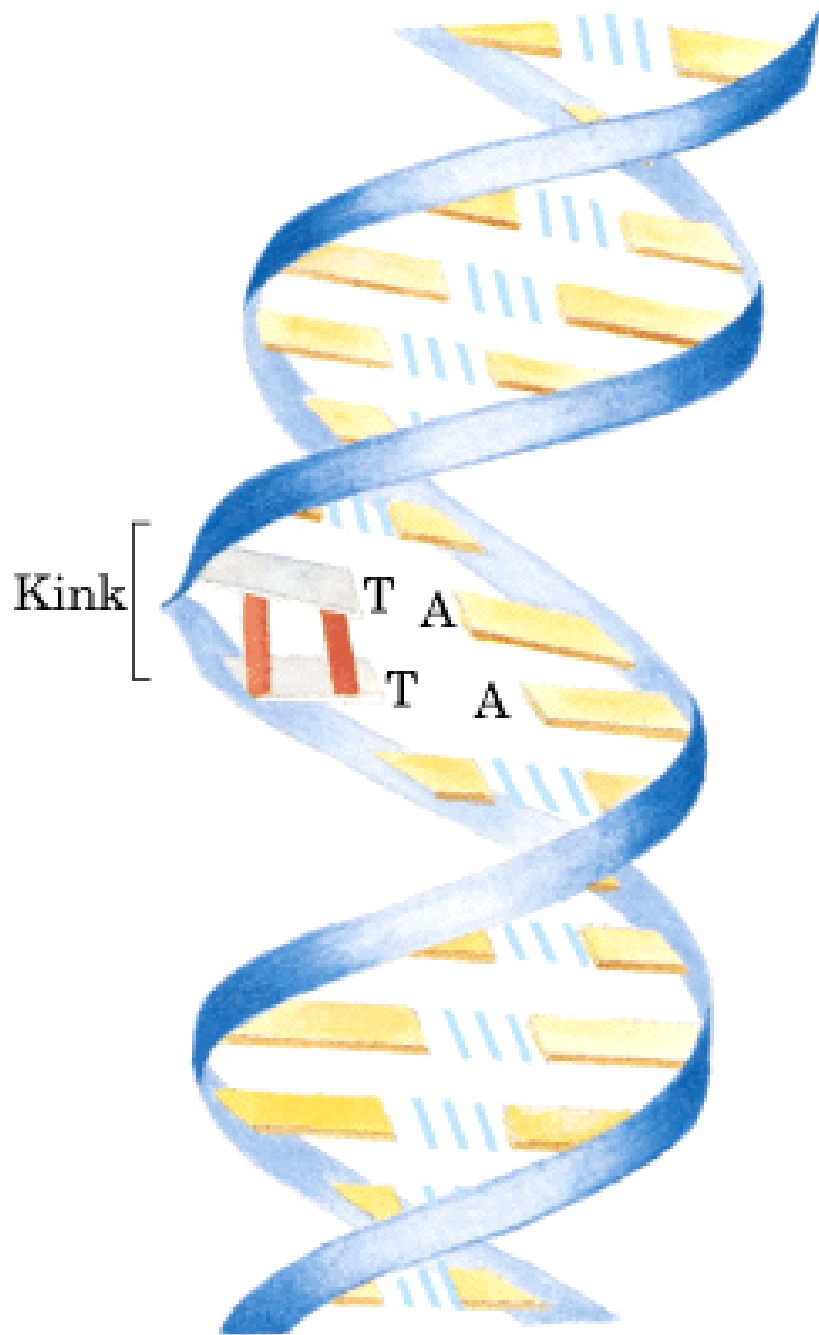
hydrates:



cytosine

6-hydroxy-5,6-dihydrocytosine

uracil



(b)

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

Danos em DNA por luz visível

<https://agencia.fapesp.br/luz-visivel-nas-faixas-violeta-e-azul-pode-causar-na-pele-efeitos-similares-aos-da-radiacao-ultravioleta/41486>



Agência **FAPESP**

NOTÍCIAS

VÍDEOS

AGENDA

OPORTUNIDADES

ASSINE



Luz visível nas faixas violeta e azul pode causar na pele efeitos similares aos da radiação ultravioleta

29 de maio de 2023

Afirmção foi feita por pesquisadores da USP com base em experimentos com células humanas. Resultados indicam que os filtros solares disponíveis, que protegem contra radiação ultravioleta, não oferecem proteção suficiente

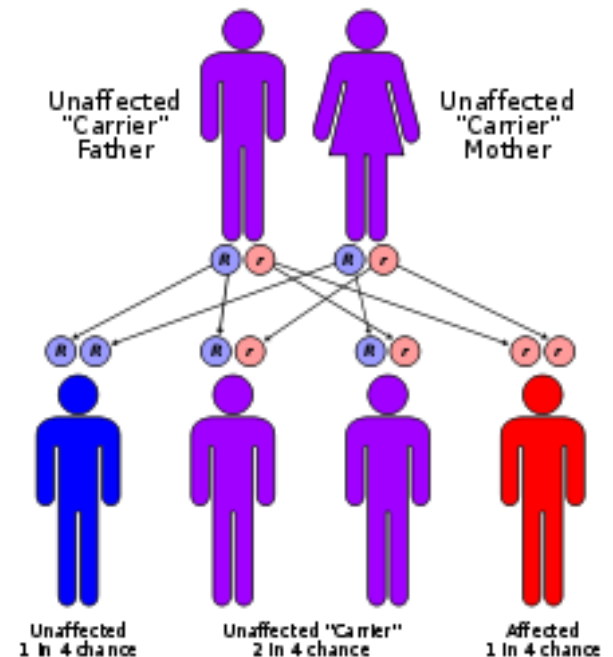
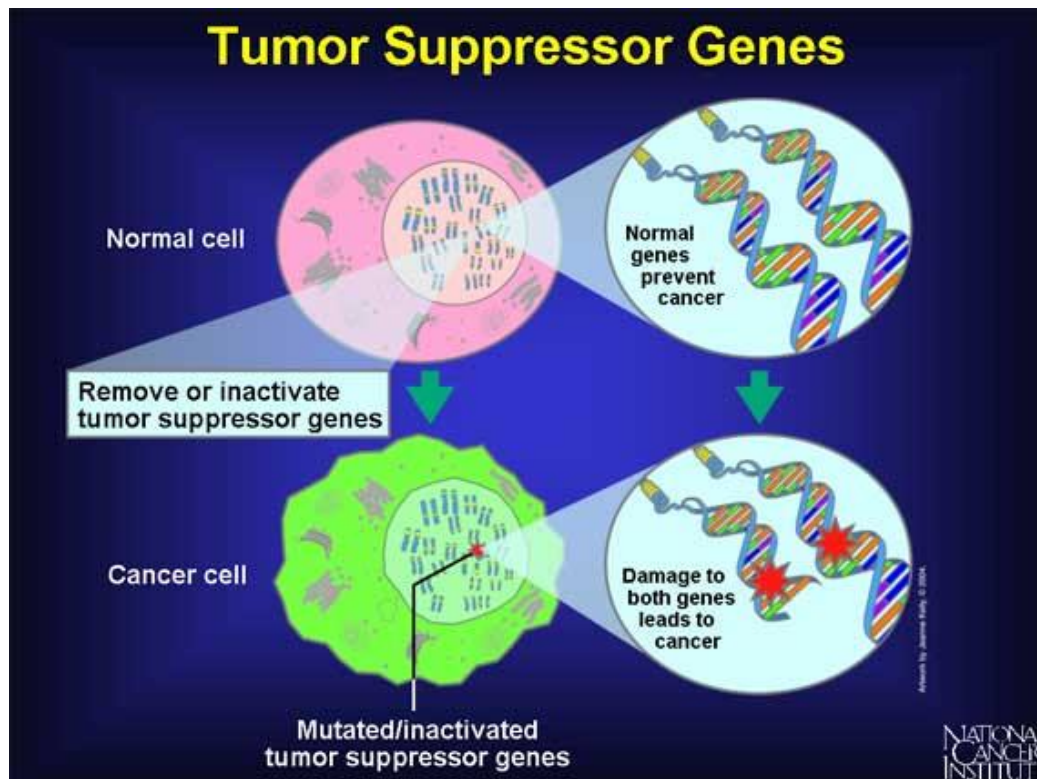
Agência FAPESP* – Estudo conduzido na Universidade de São Paulo (USP) revela que a luz visível nas faixas violeta e azul pode ter efeito tóxico para as células da pele dependendo do tempo de exposição. Entre as possíveis consequências estão a liberação de compostos oxidantes, lesões no DNA, danos em mitocôndrias e outras organelas e acúmulo do pigmento lipofuscina, que aumenta a sensibilidade celular à luz. Segundo os autores, portanto, os filtros solares comercialmente disponíveis, que protegem contra radiação ultravioleta (UVB e UVA), não são suficientes para a proteção efetiva da pele.



Afirmção foi feita por pesquisadores da USP com base em experimentos com células humanas. Resultados indicam que os filtros solares disponíveis, que protegem contra radiação ultravioleta, não oferecem proteção suficiente (foto: *Freepik*)

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 múltiplos fármacos que tenham diferentes vias como alvos
 - Necessidade de fármacos 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.

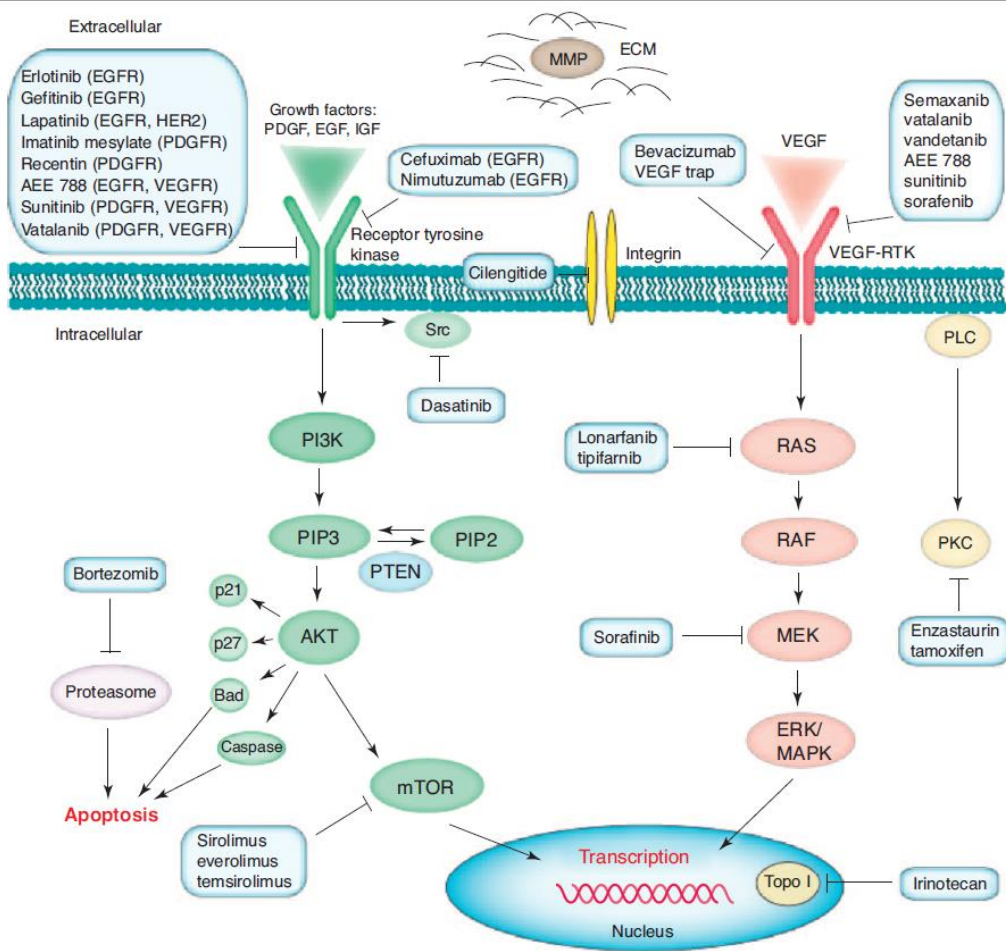
Origens das alterações:

- 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

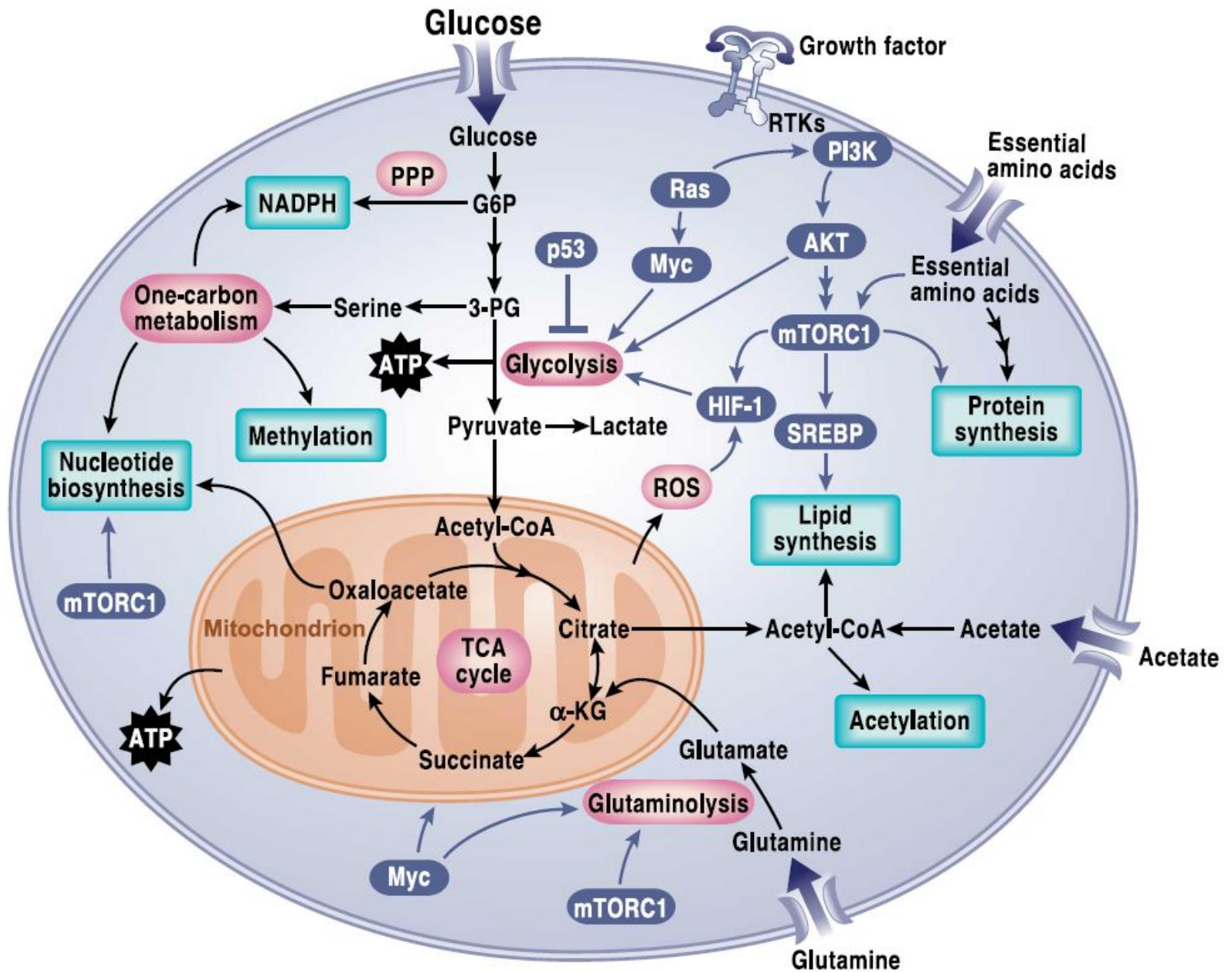
Exemplos de vias oncogênicas ativadas no câncer



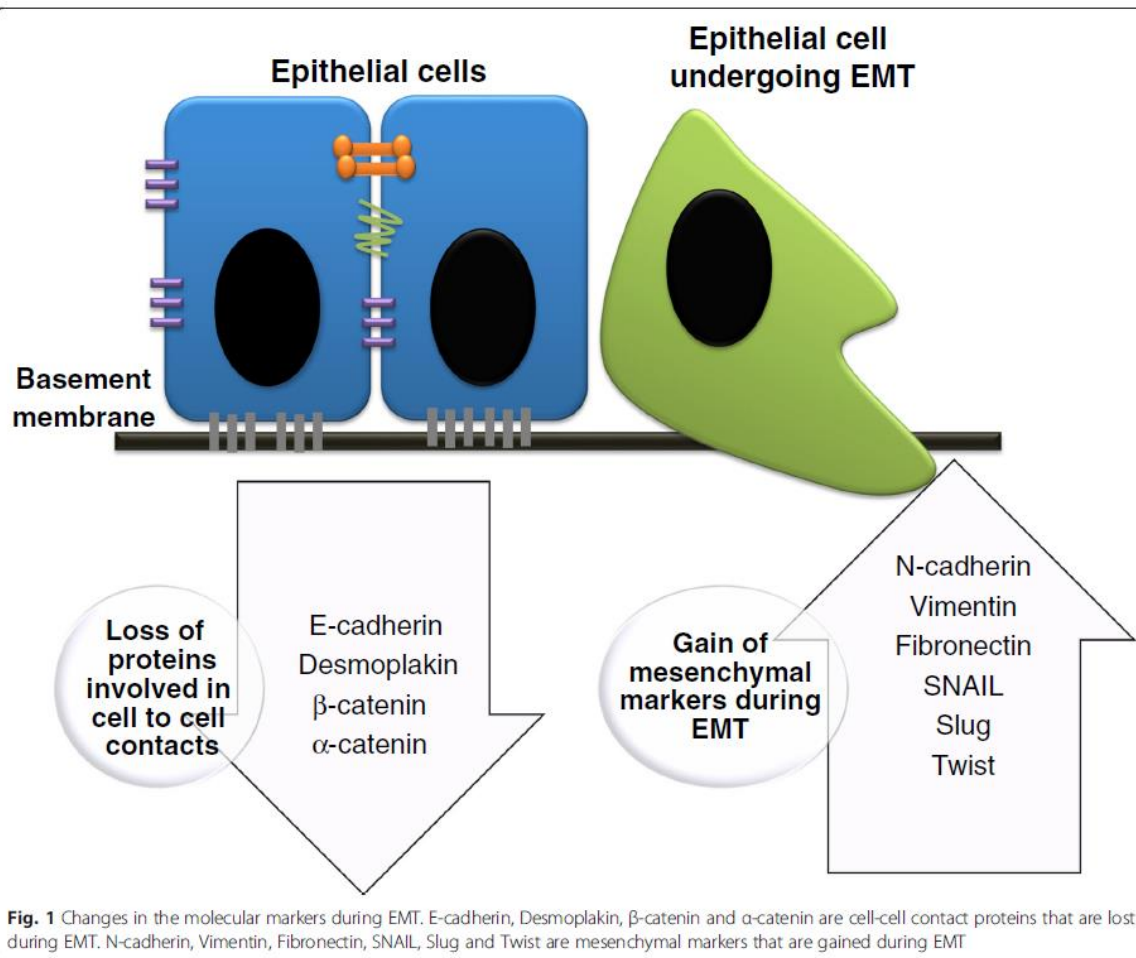
TRENDS in Molecular Medicine

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



Evasão da inibição por contato → Invasão



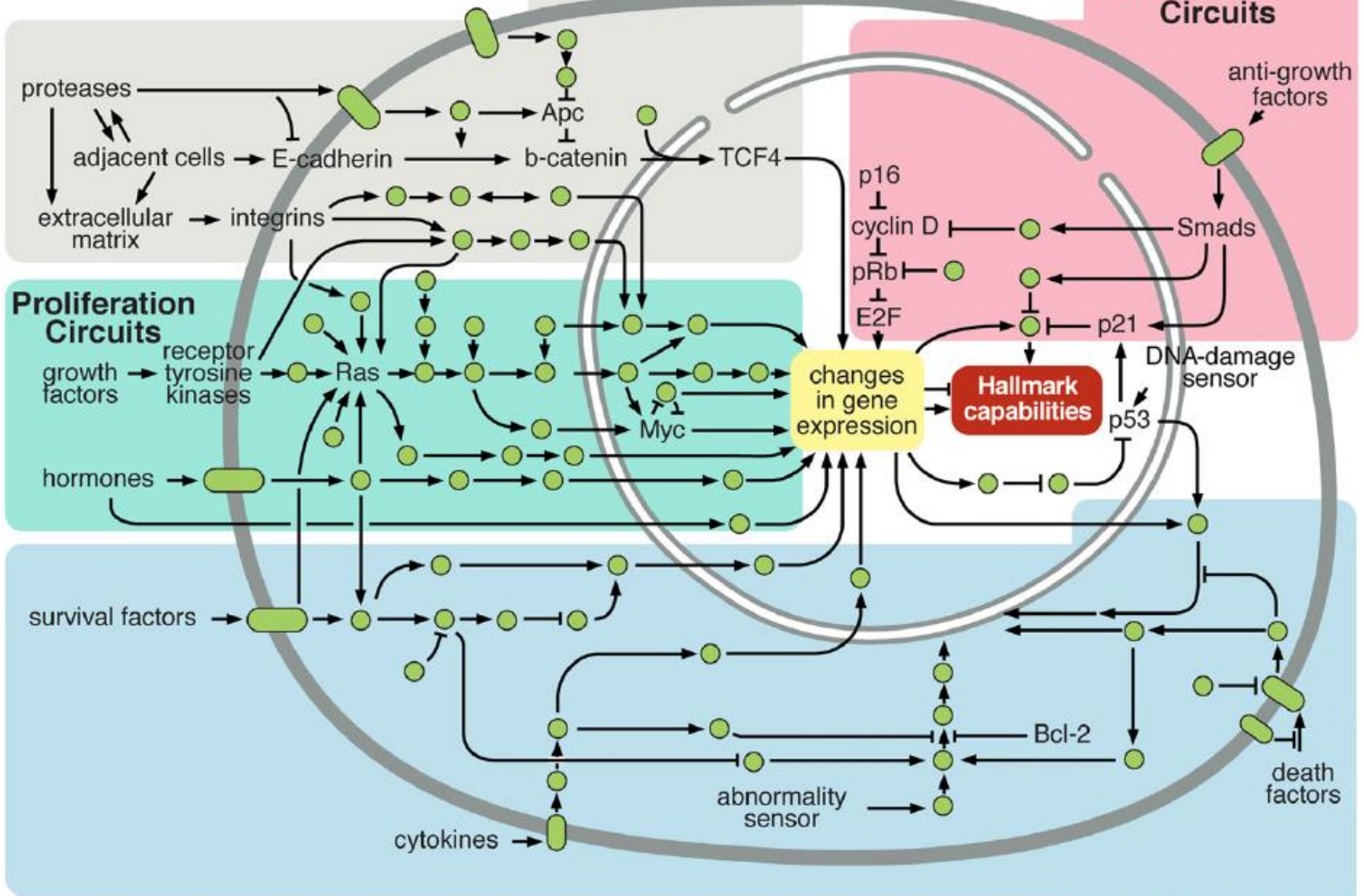
Transição epitélio-mesênquimal (EMT)

“Processo biológico no qual células epiteliais não-móveis, polarizadas, sofrem alterações bioquímicas e tornam-se células mesênquimais 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

Bibliografia

- Casarett e Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons, 2008, Cap. 8 e 9.
- Fundamentos de Toxicologia, Seizi Oga e col., 5ª edição, Cap. Mutagênese e Carcinogênese.

