

GENÉTICA DO CÂNCER

Victor Ferraz
2024

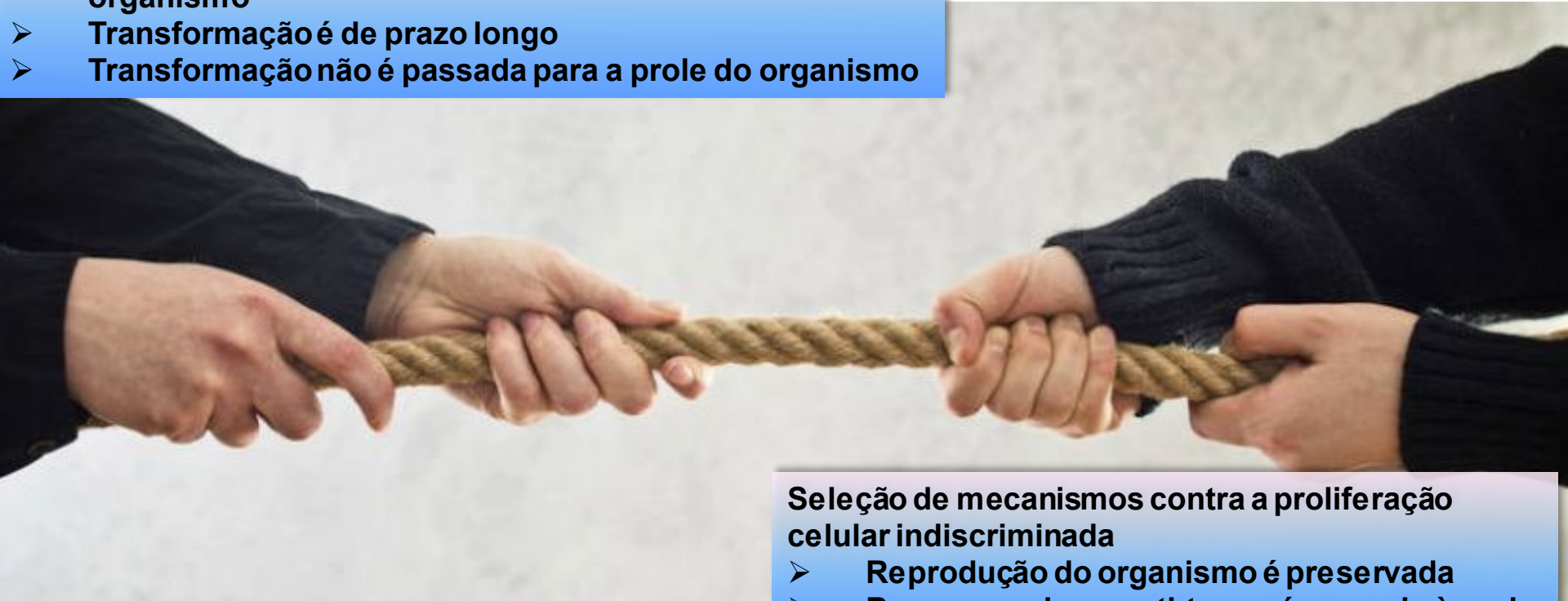


Genética do Câncer

Câncer: estado final dos organismos multicelulares

Seleção natural “celular” em organismos multicelulares

- Clone que prolifera mais rápido tende a tomar conta do organismo
- Transformação é de prazo longo
- Transformação não é passada para a prole do organismo



Seleção de mecanismos contra a proliferação celular indiscriminada

- Reprodução do organismo é preservada
- Bom mecanismo anti-tumor é passado à prole



Genética do Câncer

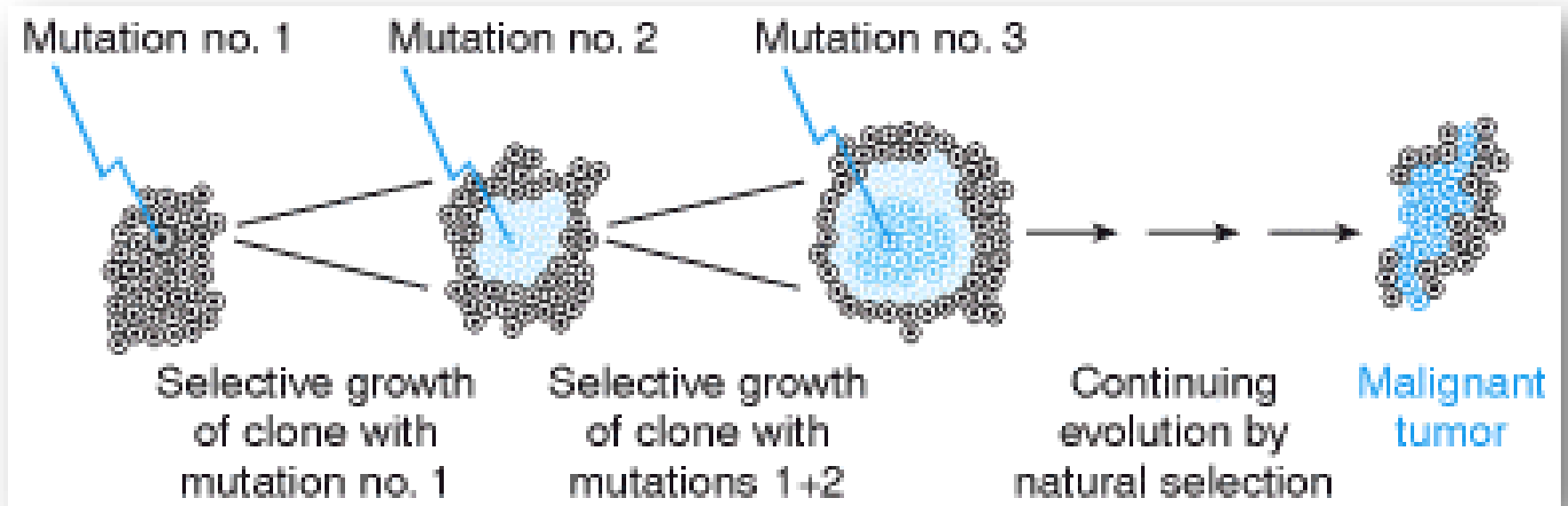
Câncer: estado final dos organismos multicelulares

- **Câncer dependente da idade**
 - 6 a 7 mutações, em média
 - Taxa de mutação por volta de 10^{-7} por gene por célula
 - Porque não são raros então?



Genética do Câncer

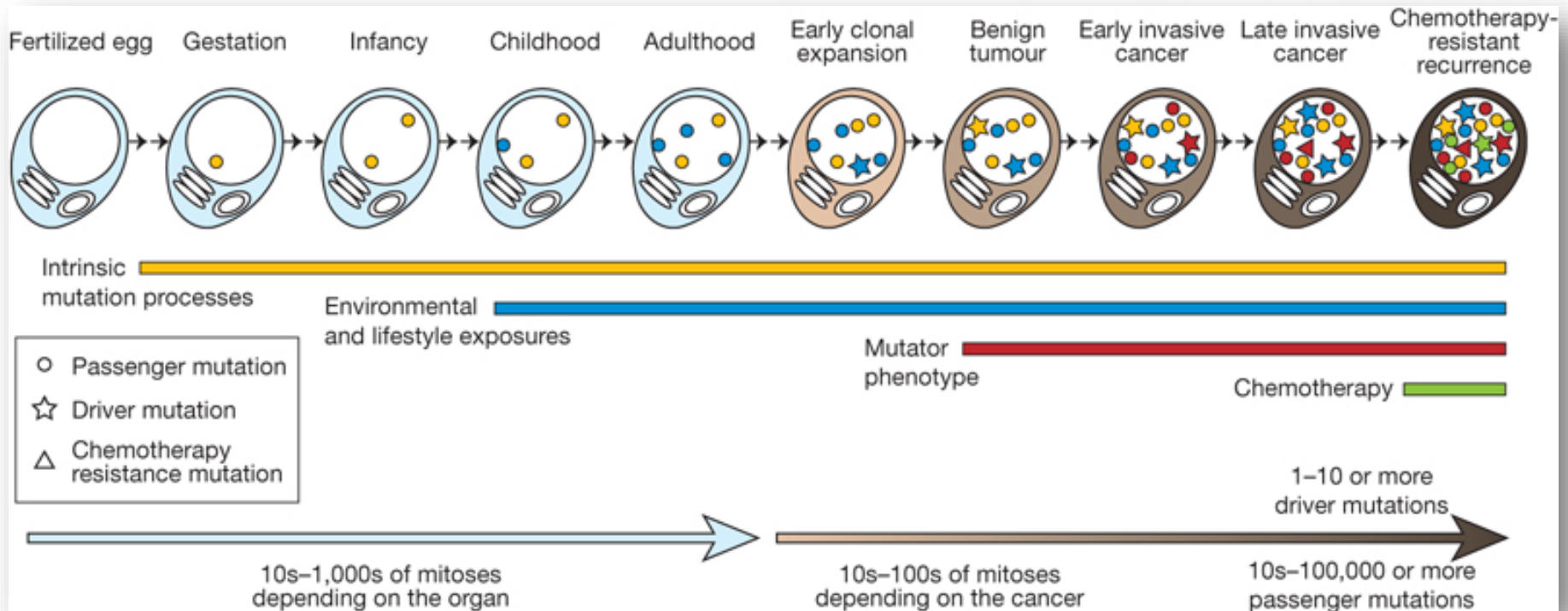
Câncer: estado final dos organismos multicelulares



- **Algumas mutações aumentam a proliferação celular**
- **Algumas mutações afetam a estabilidade do genoma inteiro, aumentando a taxa geral de mutações**



Mutações *Drivers* e Mutações *Passengers*



MR Stratton *et al.* *Nature*
458, 719-724 (2009)
doi:10.1038/nature07943

nature



Departamento de Genética

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Victor Evangelista de Faria Ferraz

vferraz@usp.br

- **Mutações carcinógenas afetam:**
 - **Genes que controlam nascimento celular (ciclo celular)**
 - **Genes que controlam morte celular (apoptose)**
 - **Genes que afetam o reparo de lesões no DNA**



Genes e câncer

Oncogenes ganho de função

“dominante”

v-sis → glioma e fibrosarcoma
v-erbB → sarcoma
v-abl → leucemia
neu → neuroblastoma

Supressores de tumor Sistema de reparo

perda de função

“recessiva”

Rb1 → retinoblastoma hereditário
p53 → síndrome de Li-Fraumeni
BRCA1 → câncer mamário e ovariano
VHL → von Hippel-Lindau

Predisposição ao câncer

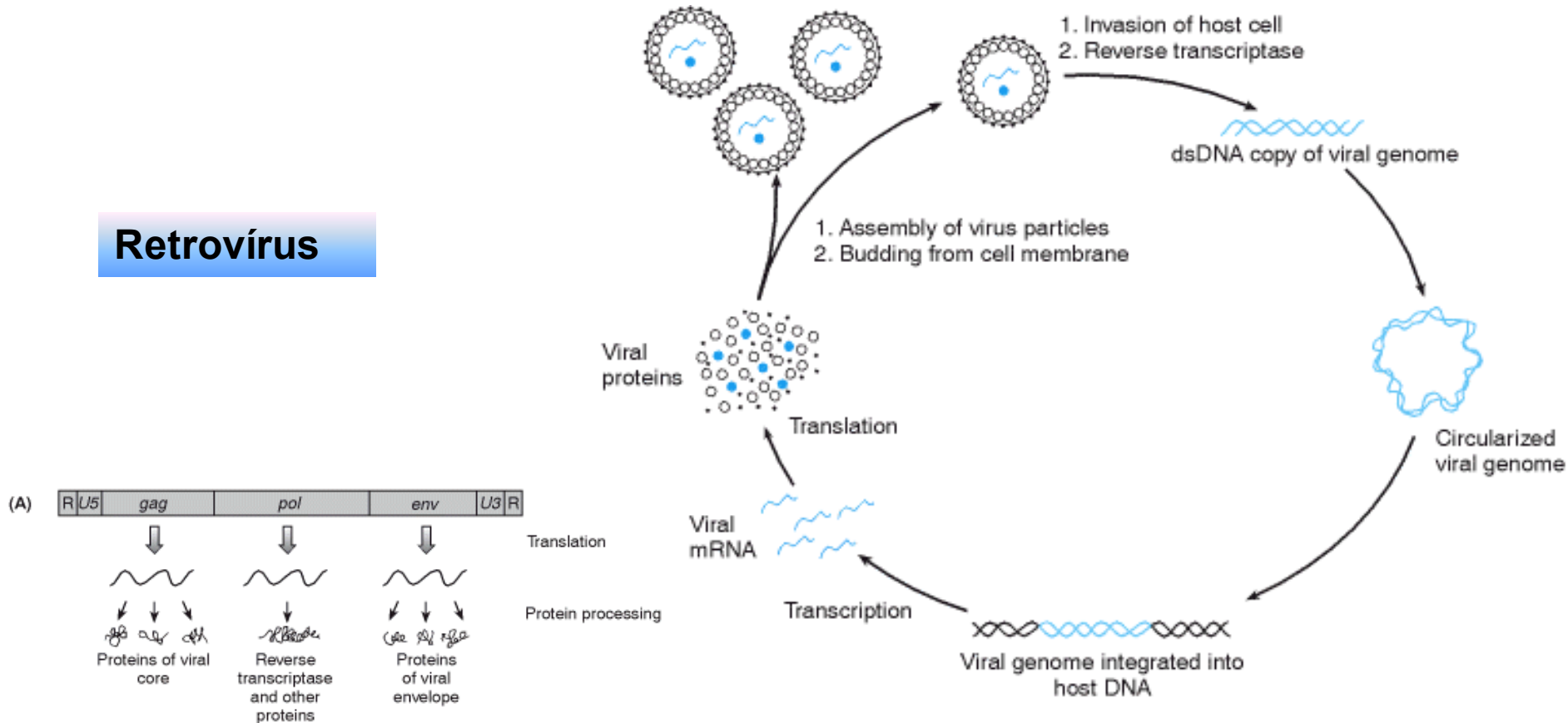


Vírus de tumores animais – 1a evidência dos Oncogenes

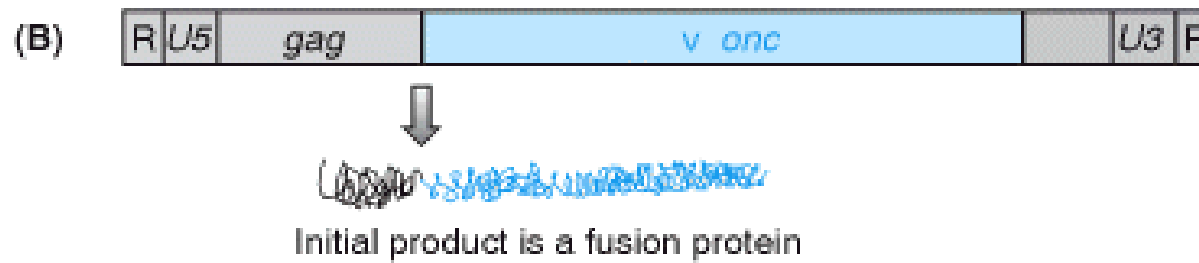
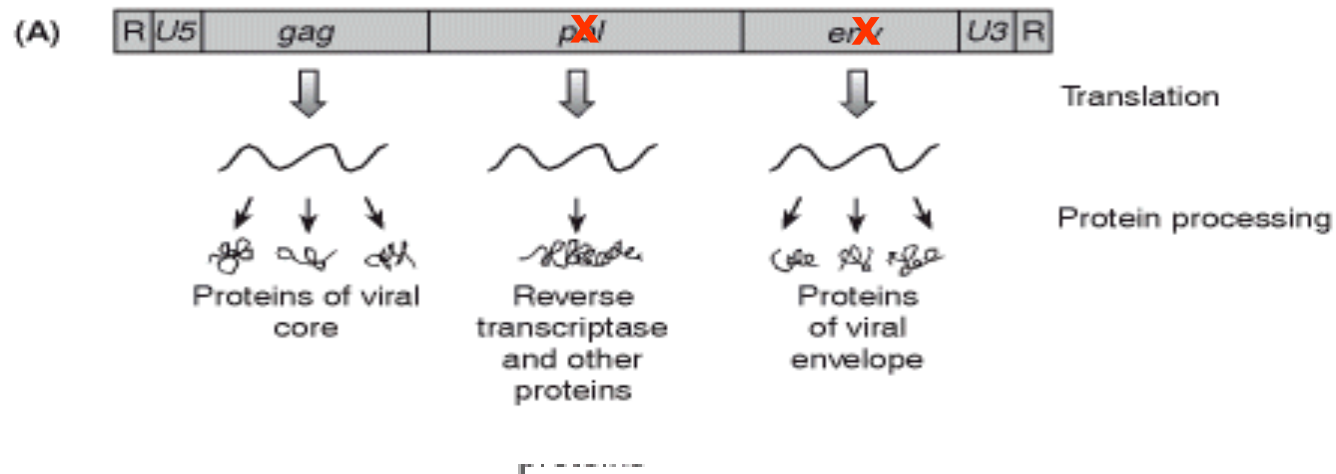
Espécies	Doença	Vírus	Tipo	Oncogene
Macaco	Sarcoma	SV40	DNA	T-antigen
Camundongo	(Transformação <i>in vitro</i>)	Adenoviruses	DNA	<i>E1A, E1B</i>
Homem	Câncer Cervical	Papilloma virus HPV16	DNA	<i>E6, E7</i>
Homem	Câncer Nasofaríngeo	Epstein-Barr virus	DNA	<i>BNLF-1 (?)</i>
Homem	leucemia T-cell	HTLV-1, HTLV-2	RNA	-
Homem	Sarcoma de Kaposi	HIV-1	RNA	-
Galinha	Sarcoma	Rous sarcoma virus	ATR	<i>Src</i>
Rato	Sarcoma	Harvey rat sarcoma virus	ATR	<i>H-ras</i>
Camundongo	Leucemia	Abelson leukemia virus	ATR	<i>Abl</i>
Macaco	Sarcoma	Simian sarcoma virus	ATR	<i>Sis</i>
Galinha	Eritroleucemia	Erythroleukemia virus	ATR	<i>erb-b</i>
Galinha	Sarcoma	Avian sarcoma virus 17	ATR	<i>Jun</i>
Camundongo	Osteosarcoma	FBJ osteosarcoma	ATR	<i>Fos</i>
Gato	Sarcoma	McDonough feline sarcoma virus	ATR	<i>Fms</i>
Galinha	Mielocitoma	Avian myelocytomatosis virus	ATR	<i>myc</i>



Retrovírus



Retrovírus de Transformação Aguda



Oncogenes são versões mutantes de genes normais

Doença Viral	v-onc	c-onc	Local	Função
Sarcoma simiesco	<i>v-sis</i>	<i>PDGFB</i>	22q13.1	Subunidade do fator de crescimento B, derivado de plaqueta
Eritroleucemia de galinha	<i>v-erb-b</i>	<i>EGFR</i>	7p13-q22	Receptor de fator de crescimento epidérmico
Sarcoma felino de McDonough	<i>v-fms</i>	<i>CSF1R</i>	5q33	Receptor do fator estimulante de colônias de macrófagos
Sarcoma de rato de Harvey	<i>v-ras</i>	<i>HRAS1</i>	11p15	Componente do sinal de transdução da proteína G
Leucemia de camundongo de Abelson	<i>v-abl</i>	<i>ABL</i>	9q34.1	Tirosino quinase de proteínas
Sarcoma avícola 17	<i>v-jun</i>	<i>JUN</i>	1p32-p31	Fator de transcrição AP-1
Mielocitomatose avícola	<i>v-myc</i>	<i>MYC</i>	8q24.1	Proteína ligante de DNA
Osteosarcoma de camundongo	<i>v-fos</i>	<i>FOS</i>	14q24.3-q31	Fator de transcrição ligante ao DNA



Oncogenes

Ativação de proto-oncogenes em oncogenes

Proto-oncogenes são versões não mutantes dos oncogenes

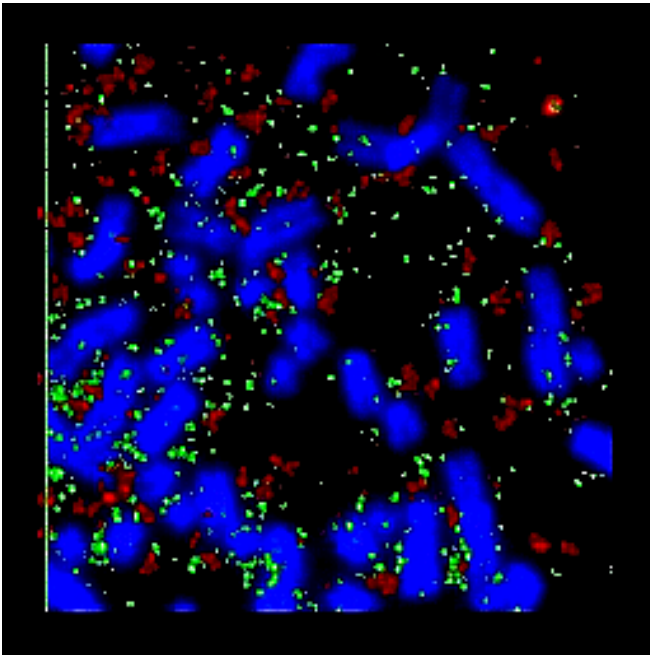
- **Ativação depende de ganho de função**
 - **Quantitativo**
 - **Qualitativo**
- **Mutações dominantes, normalmente em heterozigose**
- **Mutações: eventos somáticos**



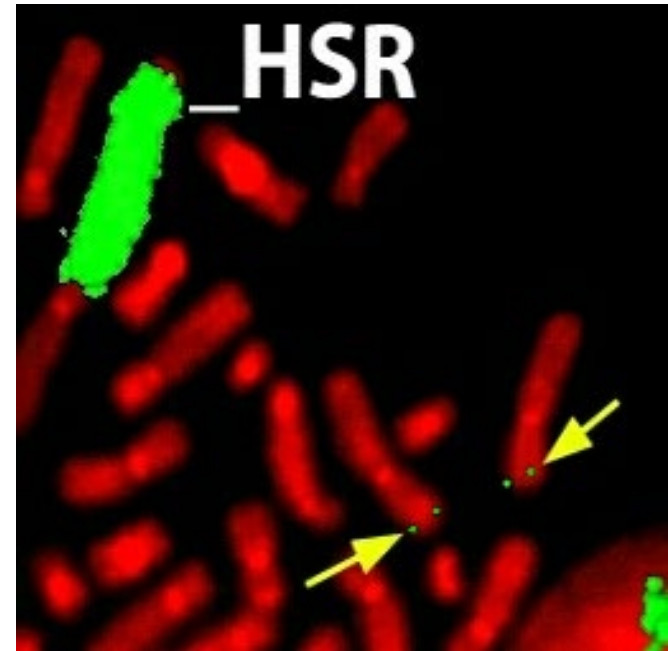
Oncogenes

Ativação de proto-oncogenes

Ativação de proto-oncogenes e amplificação (aumento do número de cópias)



“Double minutes”
Diminutos Duplos



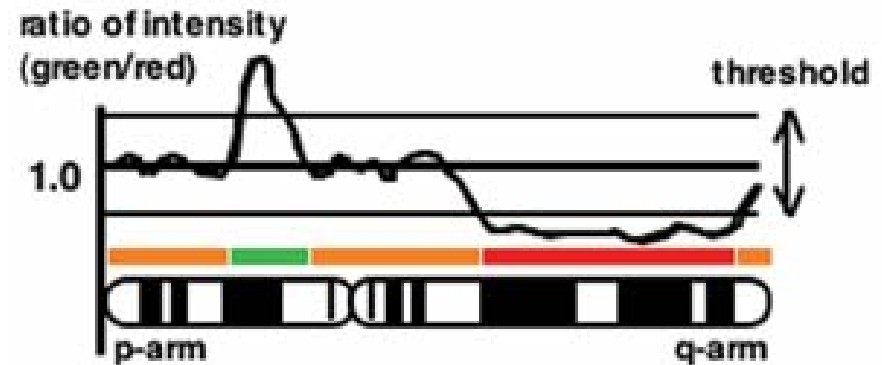
“HSR”
Região de coloração homogênea



Oncogenes

Ativação de proto-oncogenes

Ativação de proto-oncogenes e amplificação (aumento do número de cópias)



green regions : amplified in tumor
red regions : deleted in tumor
yellow regions : normal copy-number

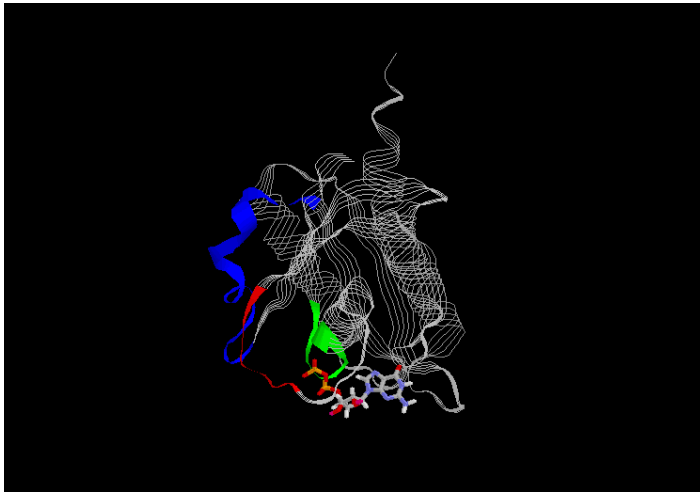


Oncogenes

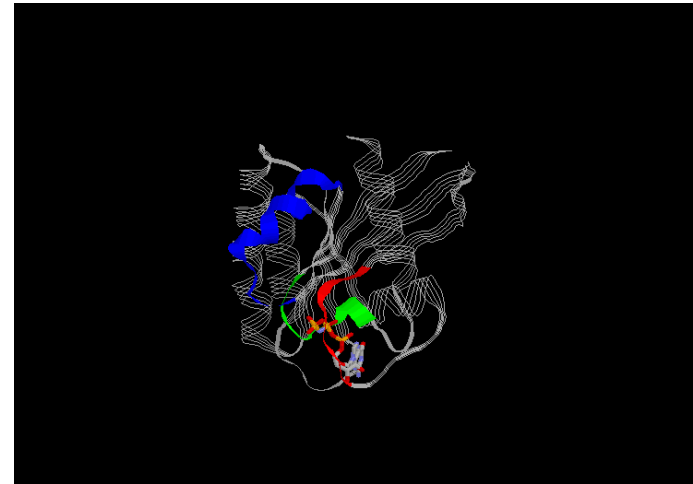
Ativação de proto-oncogenes

Ativação de oncogenes por mutações de ponto

- **H-RAS1**
 - Transdução de sinal de receptores acoplados a proteína G
 - Sinal → ligação GTP-RAS
 - GTP tem atividade GTPase: GTP-RAS → GDP-RAS (inativo)



GTP-RAS



GDP-RAS

Ca de colo, pulmão, mama e bexiga: Mutações de ponto diminuem a atividade GTPase.

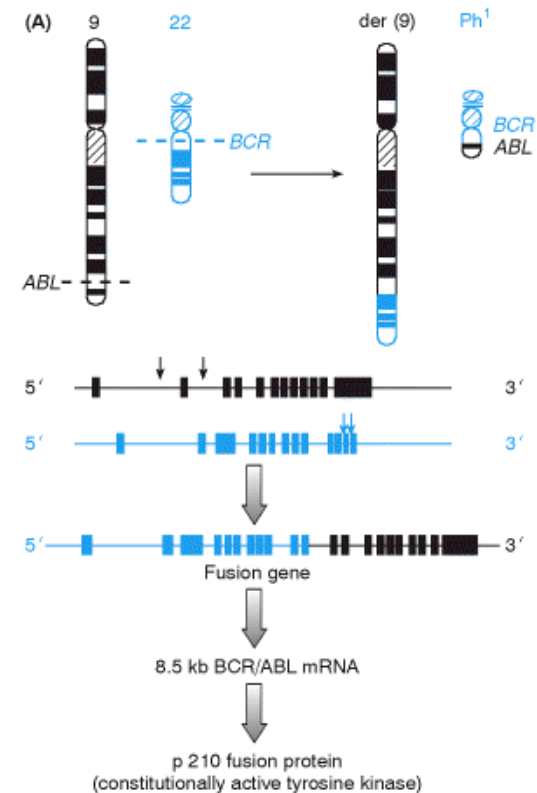
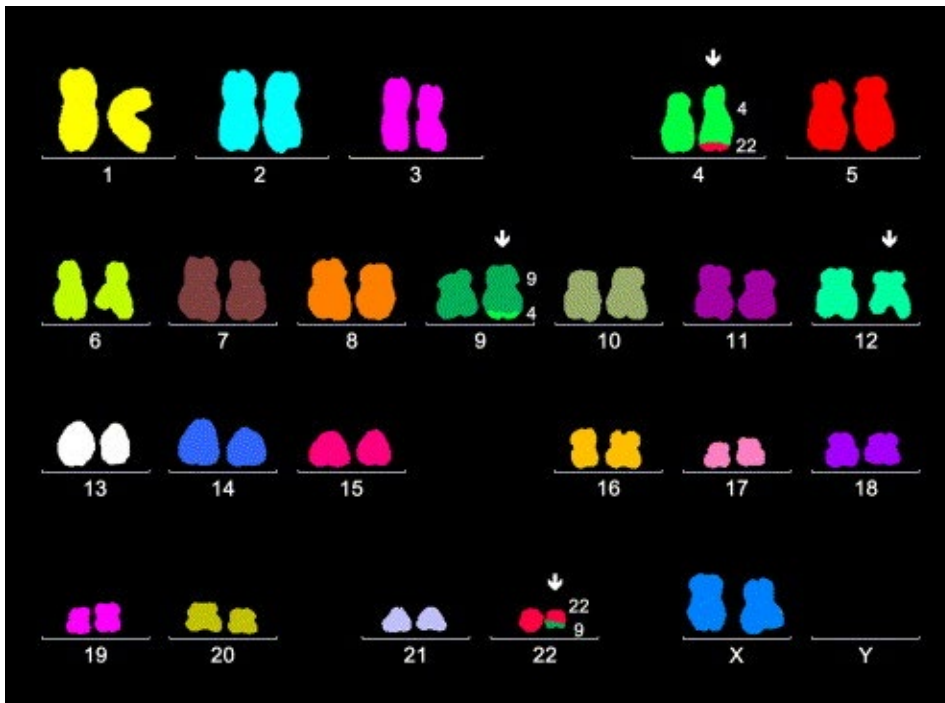


Oncogenes

Ativação de proto-oncogenes

Ativação de oncogenes por translocações (genes quiméricos)

t(9;22) em leucemia mielóide crônica



Victor Evangelista de Faria Ferraz

vferraz@usp.br

Departamento de Genética

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Genes Supressores Tumoriais

Genes Supressores de Tumor

Mutações recessivas podem causar câncer

- Genes Supressores de Tumor

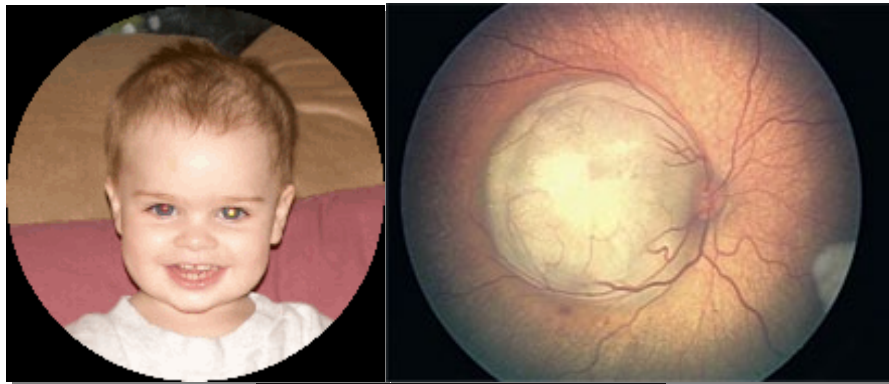
- **Descobertos:**
 1. **Clonagem posicional de genes que causam cânceres familiares raros**
 2. **Definindo regiões cromossômicas deletadas em células de tumores**
 3. **Testando tumores quanto a mutações em genes de controle do ciclo celular**
- **Perda de função das duas cópias**



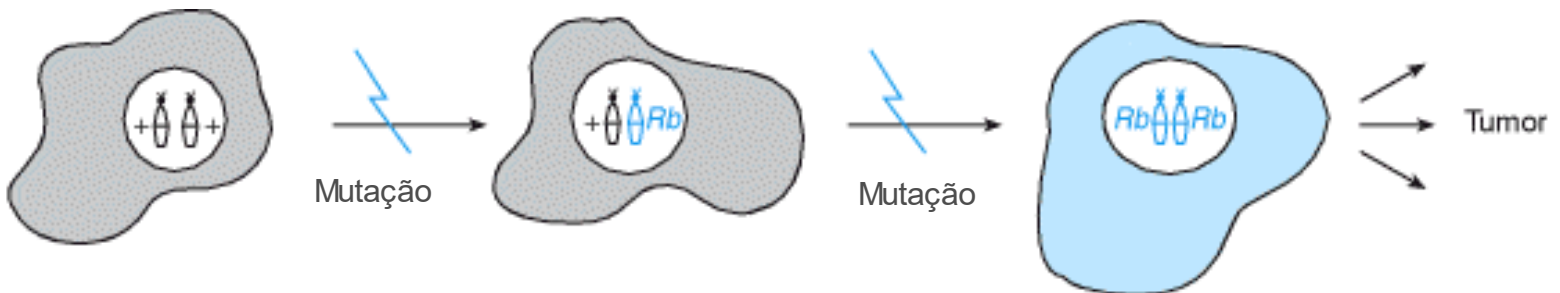
Genes Supressores Tumoriais

Genes Supressores de Tumor

A Hipótese de Knudson



Retinoblastoma



Célula somática de uma
pessoa normal

Células somáticas raras de
pessoas normais; **tod**as
células em pessoas com
retinoblastoma familiar

Células fundadoras de tumor



Genes Supressores Tumoriais

Genes Supressores de Tumor

Cânceres familiares raros identificam genes supressores de tumor

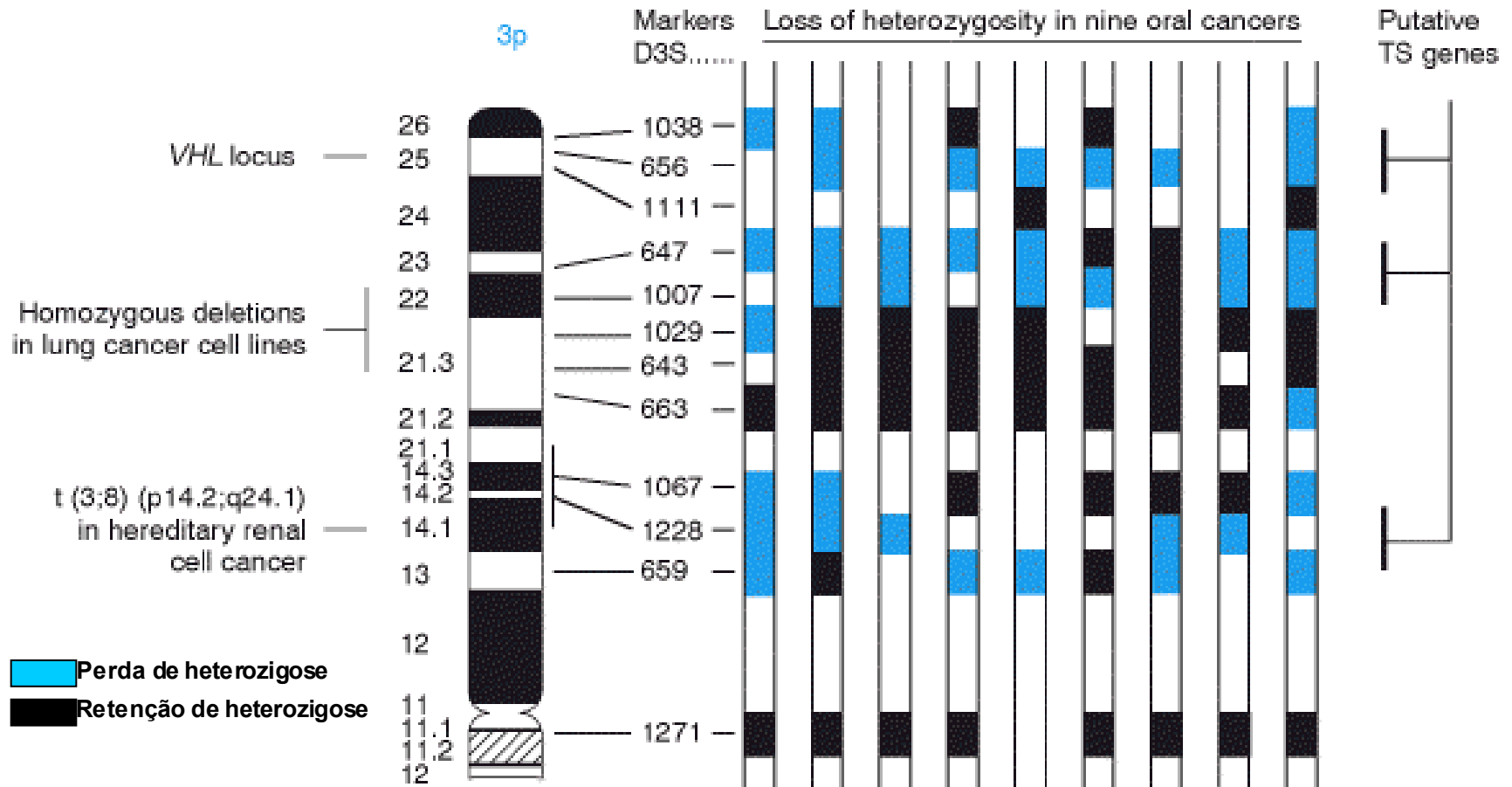
Disease	MIM No.	Map location	Gene
Familial adenomatous polyposis coli	<u>175100</u>	5q21	<i>APC</i>
Hereditary non-polyposis colon cancer	<u>120435</u> , <u>120436</u>	2p16, 3p21.3	<i>MSH2</i> , <i>MLH1</i>
Breast-ovarian cancer	<u>113705</u>	17q21	<i>BRCA1</i>
Breast cancer (early onset)	<u>600185</u>	13q12-q13	<i>BRCA2</i>
Li-Fraumeni syndrome	<u>151623</u>	17p13	<i>TP53</i>
Gorlin's basal cell nevus syndrome	<u>109400</u>	9q22-q31	<i>PTC</i>
Ataxia telangiectasia	<u>208900</u>	11q22-q23	<i>ATM</i>
Retinoblastoma	<u>180200</u>	13q14	<i>RB1</i>
Neurofibromatosis I (von Recklinghausen disease)	<u>162200</u>	17q12-q22	<i>NF1</i>
Neurofibromatosis 2 (vestibular schwannomas)	<u>101000</u>	22q12.2	<i>NF2</i>
Familial melanoma	<u>600160</u>	9p21	<i>CDKN2A</i>
von Hippel-Lindau disease	<u>193300</u>	3p25-p26	<i>VHL</i>



Genética do Câncer

Genes Supressores de Tumor

Perda de Heterozigose e Localização dos Supressores de Tumor



Victor Evangelista de Faria Ferraz

vferraz@usp.br



Departamento de Genética

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Genes Supressores Tumoriais

Genes Supressores de Tumor

Metilação pode desligar genes supressores de tumor

- **Tumores com distúrbios no padrão normal de metilação**
 - **CDKN2 - Melanoma**
 - **VHL – Doença de Von Hippel Lindau**
 - **RB1 - Retinoblastoma**
 - **MLH1 – Câncer Hereditário de Colon, Não Polipomatoso**

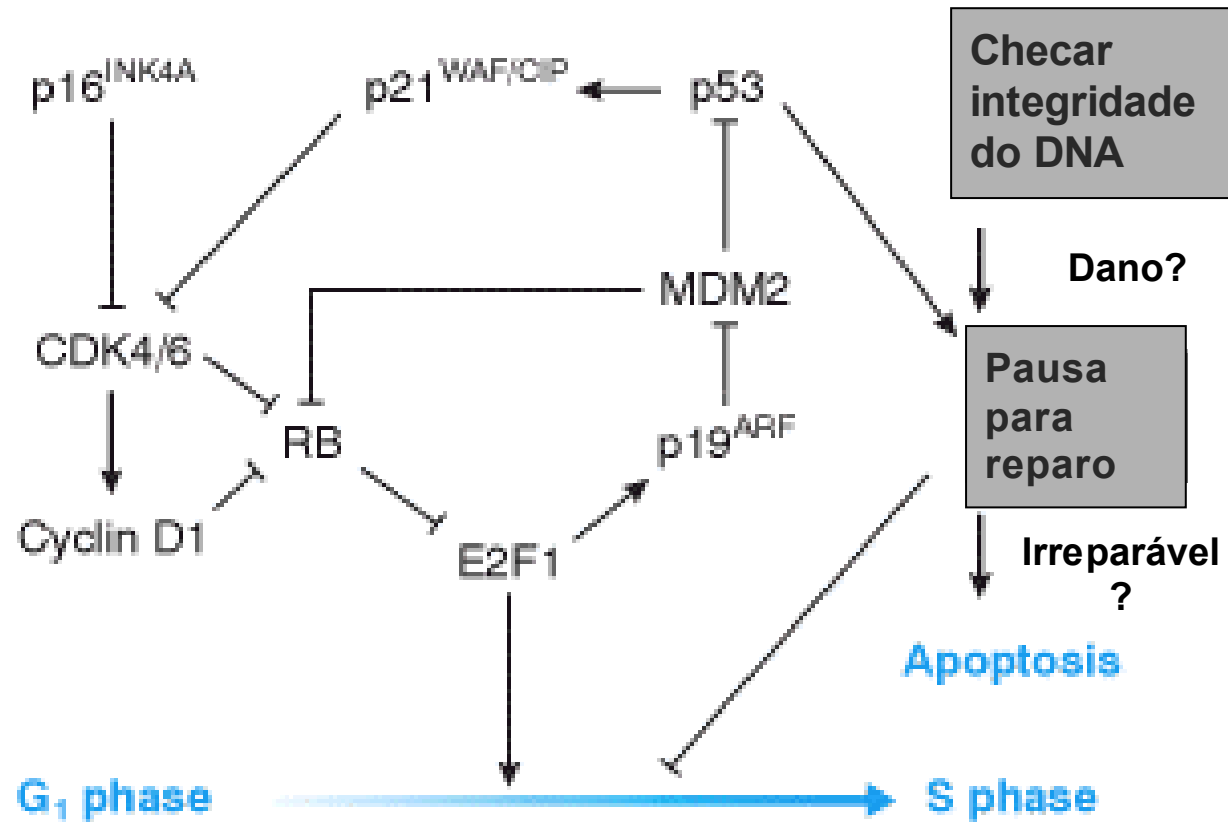


Genética do Câncer

Controle do Ciclo Celular

Envolvimento dos genes

- . *RB1*
- . *CDKN2A*
- . *TP53*



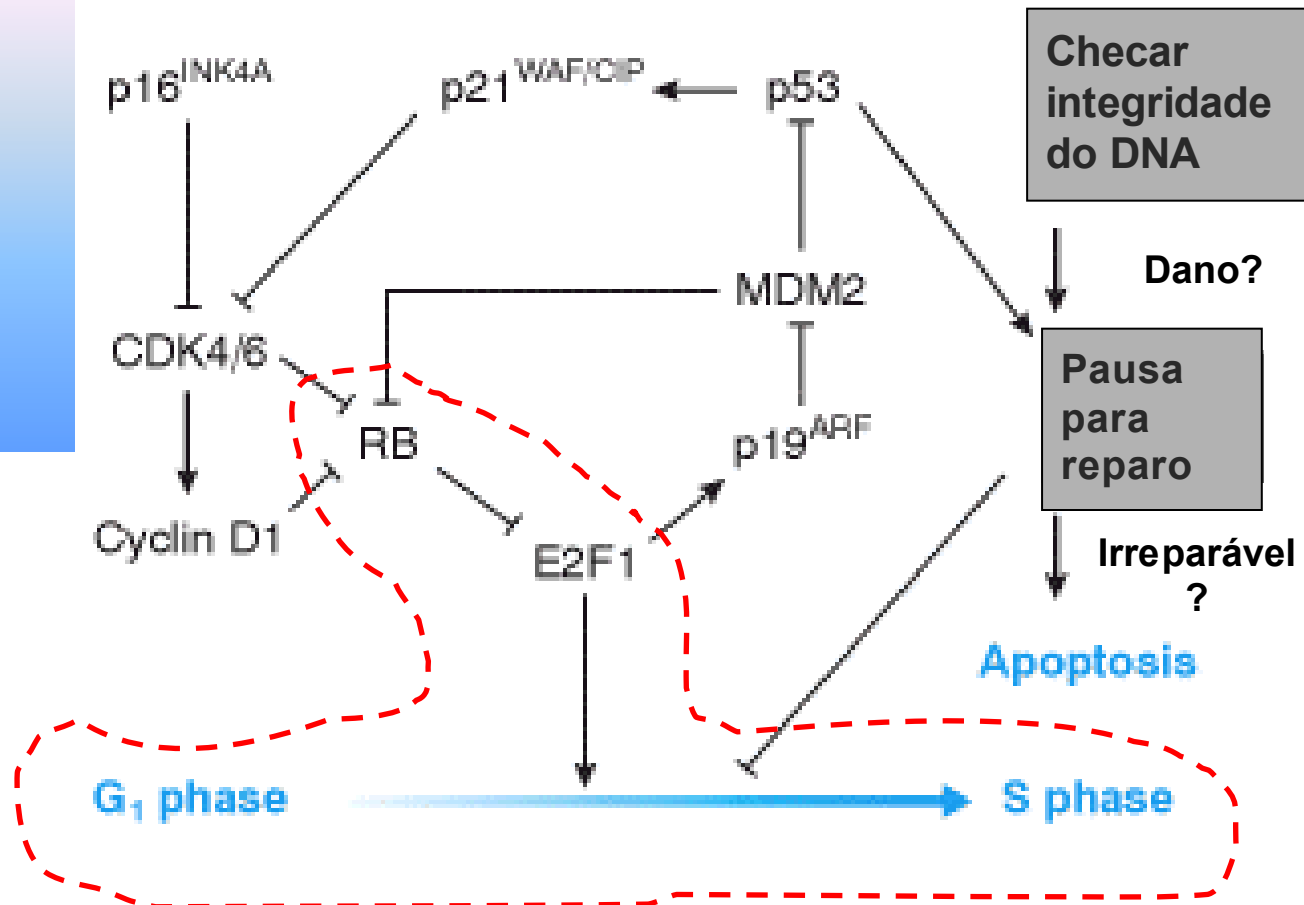
Genética do Câncer

Controle do Ciclo Celular

RB1 e sua proteína, pRb

Células normais

- pRb é inativada por fosforilação
- pRb é ativada por desfosforilação.
 - . Inativa o fator de transcrição celular E2F1



Genética do Câncer

Controle do Ciclo Celular

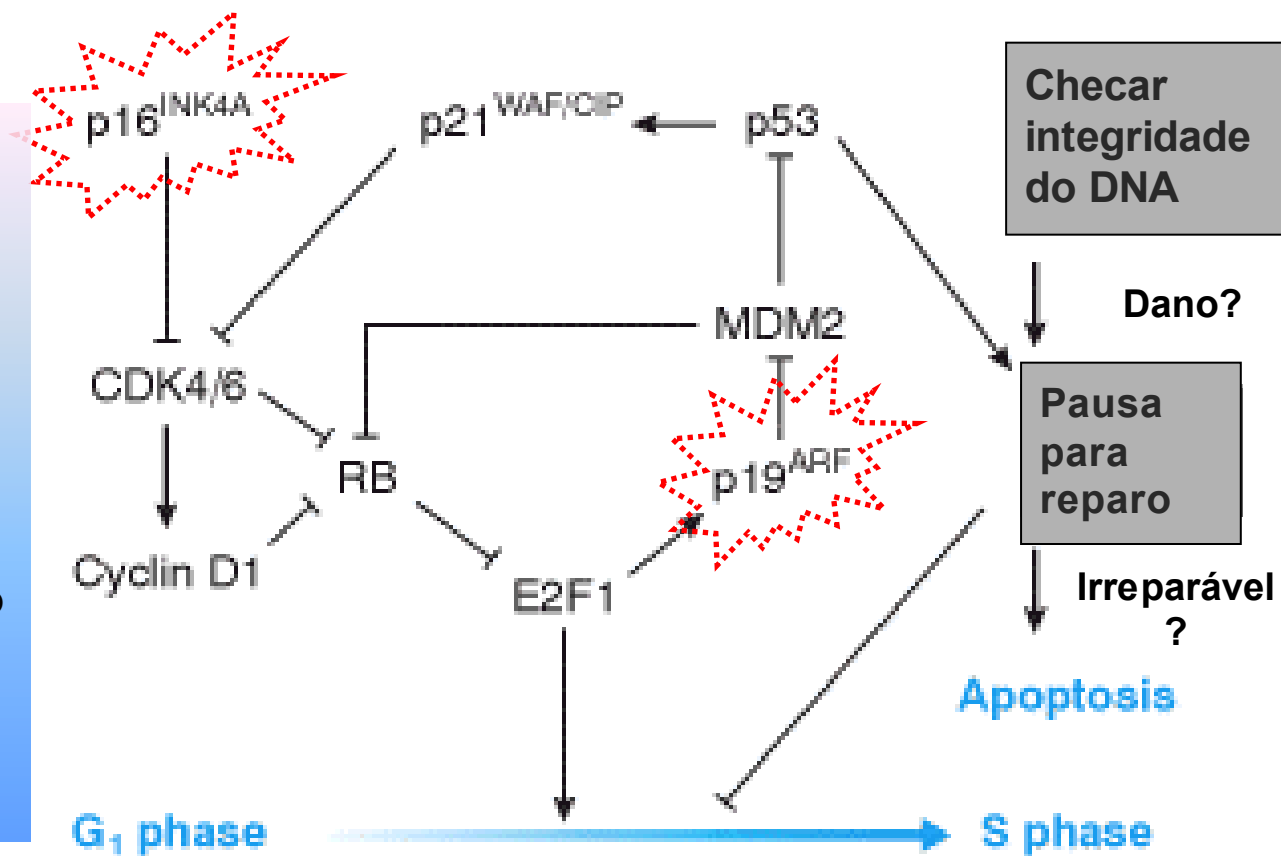
CDKN2A e suas proteínas, CDKN2A (P16^{INK4A}) e ARF (P19^{ARF})

. Funções do CDKN2A

- Inibe fosforilação da pRB
- Perda de função leva a perda da função de RB1

. Funções de ARF

- Desestabiliza MDM2, que induz degradação de p53
- Perda de função leva a excesso de MDM2 e destruição de p53



Genes de Reparo de DNA

Controle da Integridade do Genoma

Instabilidade nucleotídica manifesta-se por meio de defeitos de replicação e de reparo do DNA

- **Defeitos no reparo de nucleotídeos por excisão**
 - **Reparo por excisão é importante para defeitos causados por UV, radiação ionizante e agentes químicos**

Xeroderma Pigmentoso

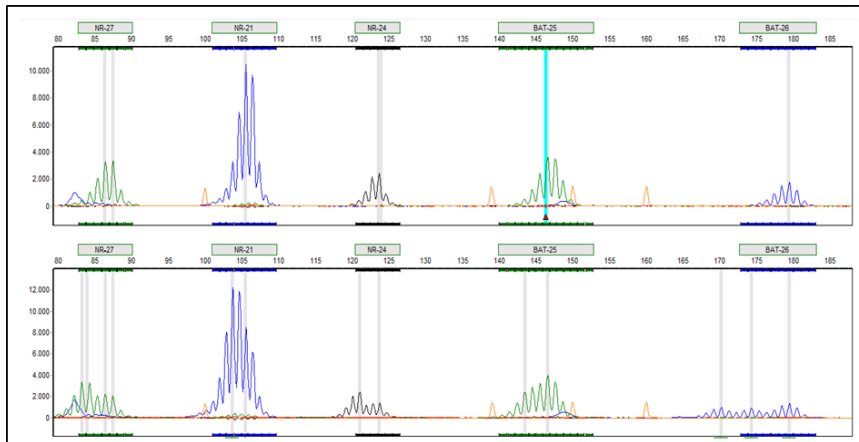


Genes de Reparo de DNA

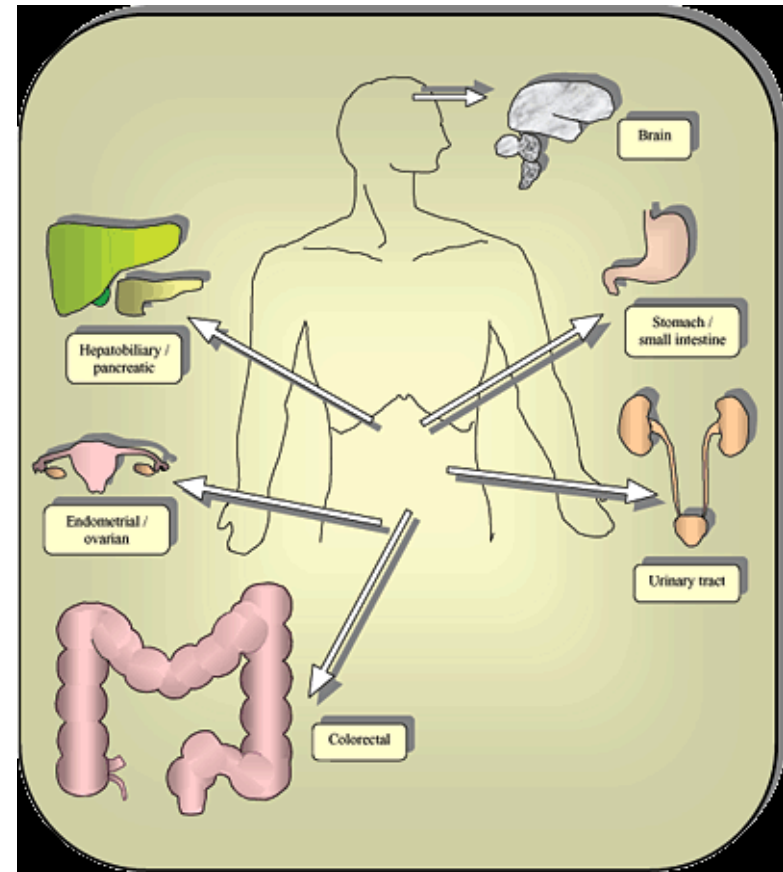
Controle da Integridade do Genoma

Instabilidade nucleotídica manifesta-se por meio de defeitos de replicação e de reparo do DNA

- Defeitos no reparo de erros de replicação
 - Reparo de Malpareamento
 - Síndrome de Lynch



Rosa, 2018



Victor Evangelista de Faria Ferraz

vferraz@usp.br



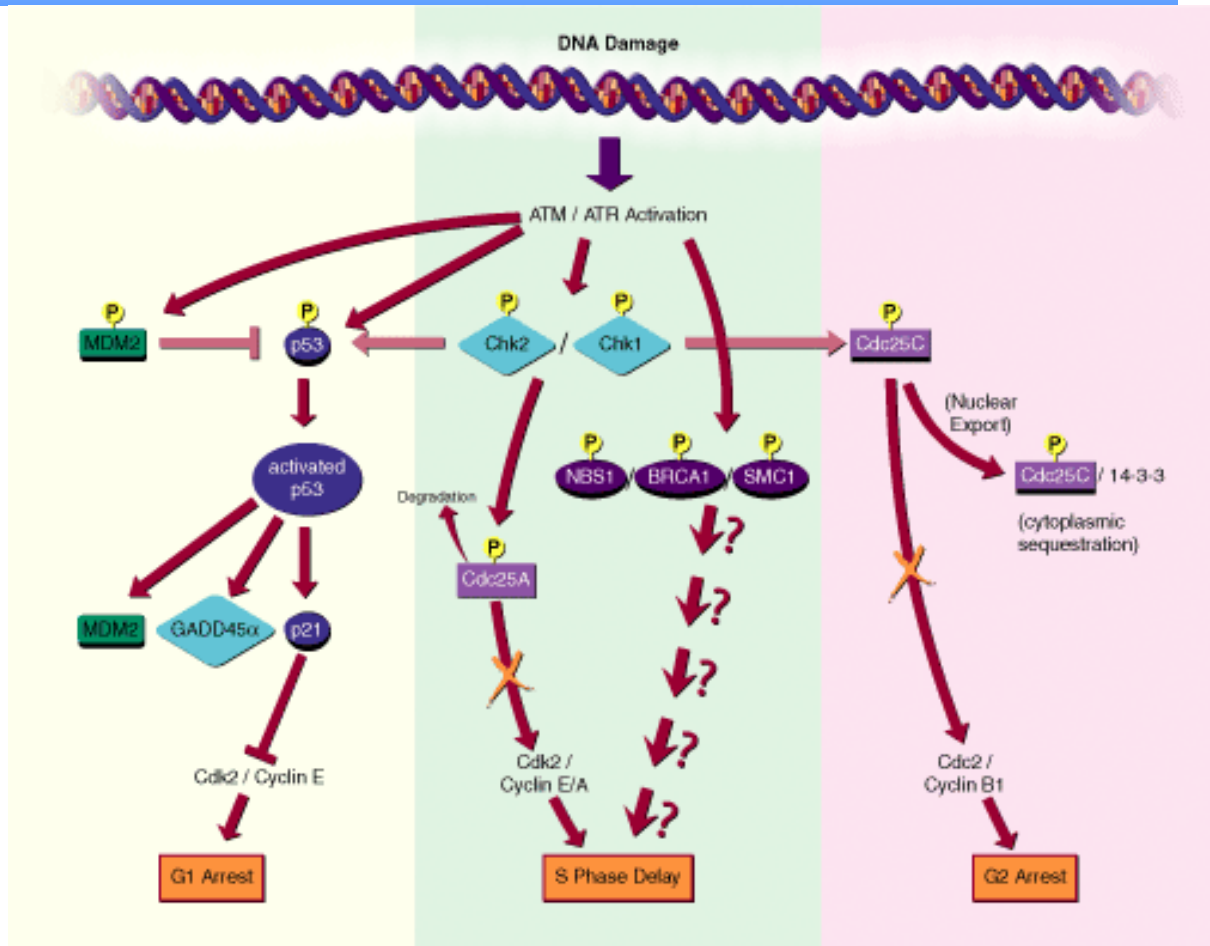
Departamento de Genética

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Genes de Reparo de DNA

Controle da Integridade do Genoma

Ponto de controle de dano no DNA está frequentemente inativado em tumores



Mutações de ATM

- Ataxia Telangectasia
 - . ↑ câncer
 - . Morte até 25 anos
 - . Gene ATM # ativa p53 quando há dano de DNA



Papel dos Telômeros

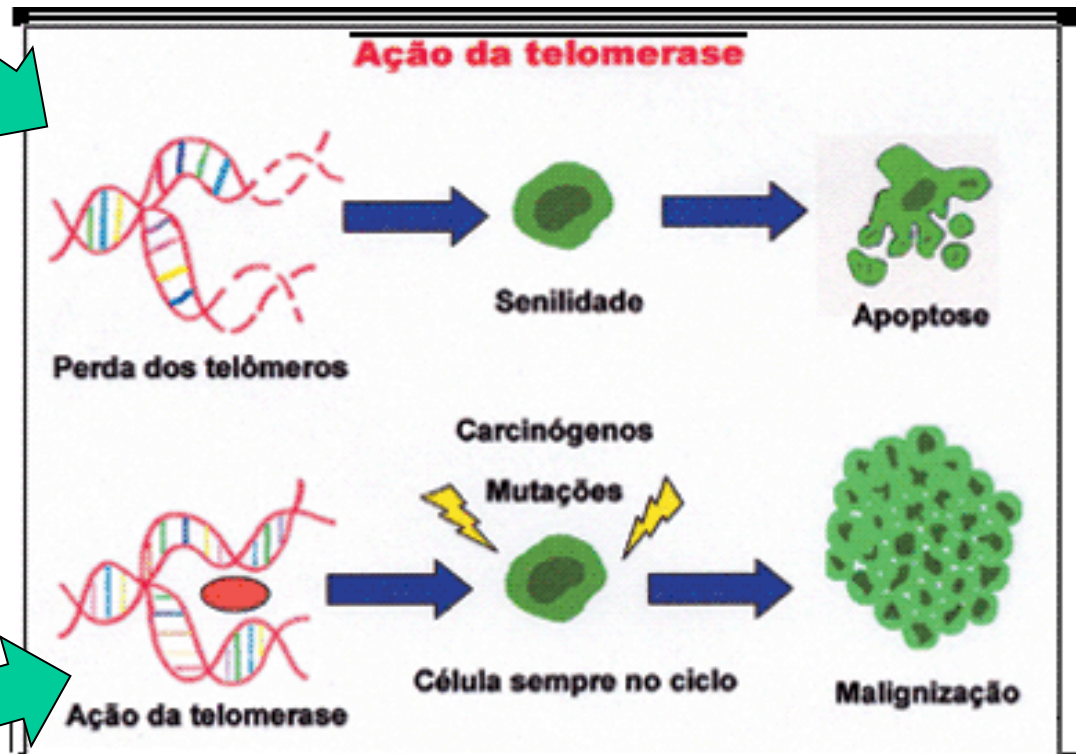
Controle da Integridade do Genoma

Telomerase, estabilidade cromossômica e imortalidade celular

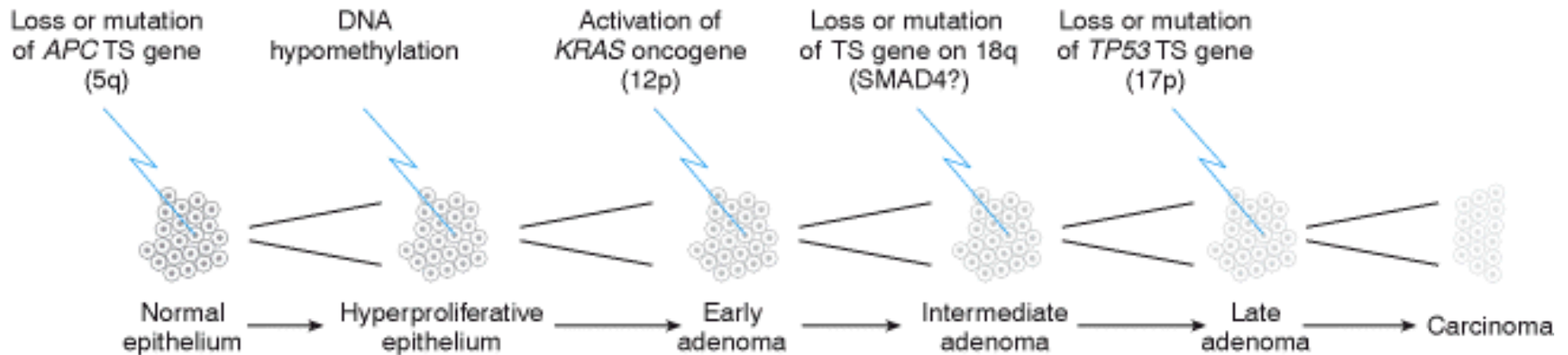


Células maduras

Câncer



Exemplo do Câncer Colorretal





Genética ou Genômica?



Departamento de Genética

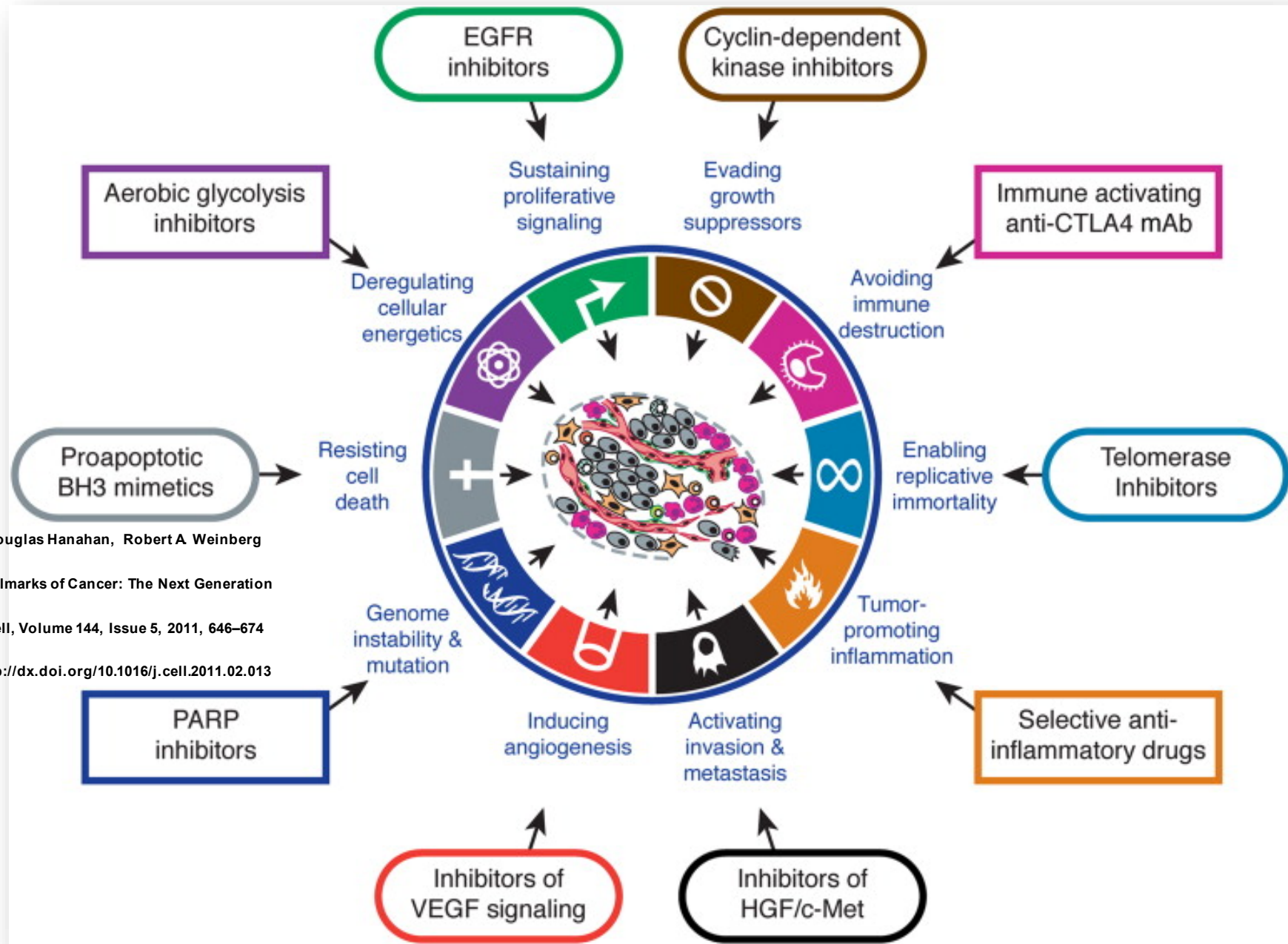
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Victor Evangelista de Faria Ferraz

vferraz@usp.br

10%





Douglas Hanahan, Robert A Weinberg

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

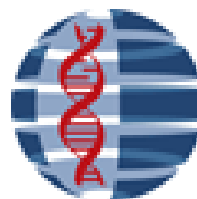
Cell, Volume 144, Issue 5, 2011, 646–674

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

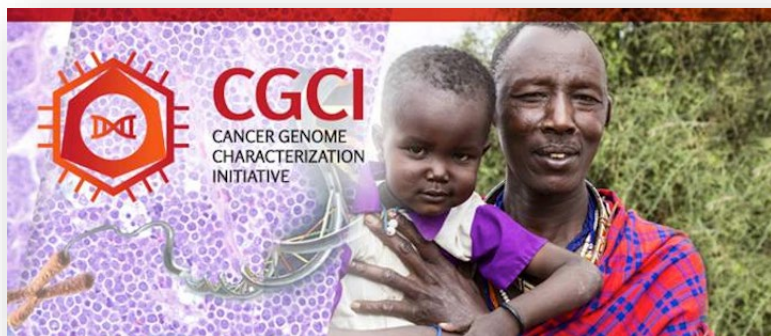




THE CANCER GENOME ATLAS
National Cancer Institute
National Human Genome Research Institute



International
Cancer Genome
Consortium



COSMIC
Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer



Departamento de Genética

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Victor Evangelista de Faria Ferraz

vferraz@usp.br



Departamento de Genética

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Victor Evangelista de Faria Ferraz

vferraz@usp.br



Departamento de Genética

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Victor Evangelista de Faria Ferraz

vferraz@usp.br



Indicações de
Drogas para
Câncer



Processos
Patológicos



Sinais ou
Sintomas



Achados
Histopatológicos



Departamento de Genética

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Victor Evangelista de Faria Ferraz

vferraz@usp.br



Indicações de
Drogas para
Câncer



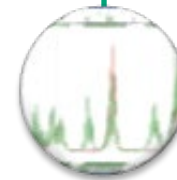
Processos
Patológicos



Sinais ou
Sintomas



Achados
Histopatológicos



Biomarcadores



Departamento de Genética

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Victor Evangelista de Faria Ferraz

vferraz@usp.br

O que levar para casa?

- CONHECER os mecanismos e tipos de genes envolvidos na carcinogênese e seu papel clínico
 - Oncogenes
 - Supressores Tumorais
 - Genes de Reparo
- RECONHECER o papel dos genes supressores tumorais em de reparo no cancer hereditário
- RECONHECER a complexidade genômica do câncer



AGC

AMBULATÓRIO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO DO CÂNCER 2024

Fellowship



Dra Thaliane Buranello

R3 Genética Médica



Dr Jhonatan Souza

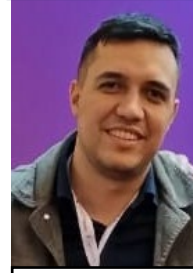


Dra Lisandra Palaro



Dr Paulo Zattar

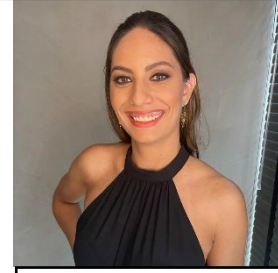
R2 Genética Médica



Dr Eduardo Naves



Dr Renê Diogenes



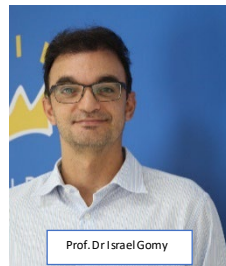
Dra Vitória Zanluchi



Prof. Dr. Victor Ferraz

Prof. Dra. Milena Floria

Prof. Dr. Wilson Araújo



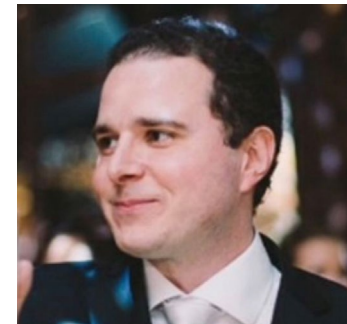
Prof. Dr. Israel Gomy



Prof. Dr. Luis Guilherme Darrigo
Onco-hematologista pediátrico



Dra. Marina Cormedi
Médica geneticista



Dr. Bruno Filardi
Oncologista clínico



Departamento de Genética

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

vferraz@usp.br

Victor Evangelista de Faria Ferraz

vferraz@usp.br