

# **GENÉTICA DO CÂNCER**

**VICTOR E F FERRAZ  
RCG0117 – GENÉTICA HUMANA 2017  
FMRP-USP**

# GENÉTICA MOLECULAR HUMANA

4ª edição



TOM STRACHAN E ANDREW READ



# 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**



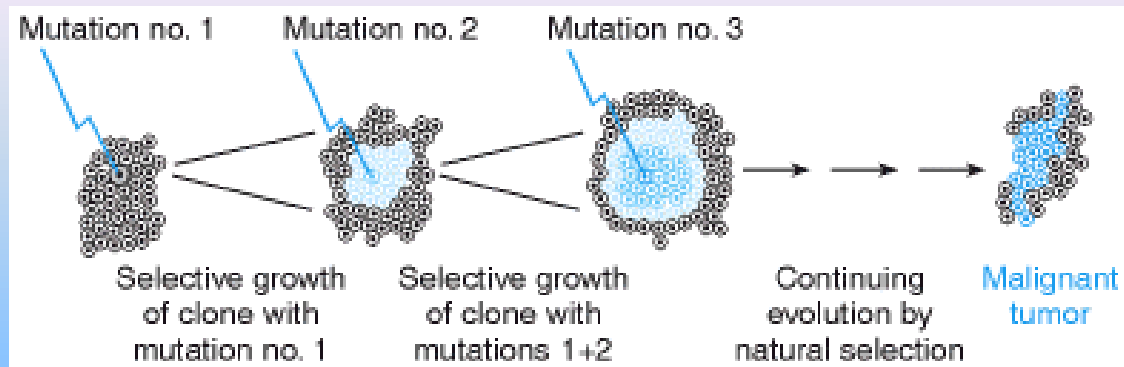
- **Seleção de mecanismos contra a proliferação celular indiscriminada**
  - **Reprodução do organismo é preservada**
  - **Bom mecanismo anti-tumor é passado à prole**

# 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?

## ➤ Algumas mutações aumentam a proliferação celular



- Algumas mutações afetam a estabilidade do genoma inteiro, aumentando a taxa geral de mutações

# Genética do Câncer

Mutações afetam número limitado de rotas

- **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**
  
- **Três categorias de genes:**
  - 1. ONCOGENES**
    - **promovem proliferação celular**
  
  - 2. GENES SUPRESSORES DE TUMOR**
    - **Inibem eventos que direcionam para câncer**
  
  - 3. GENES DO SISTEMA DE REPARO DE DNA**

# Genética do Câncer

## ONCOGENES

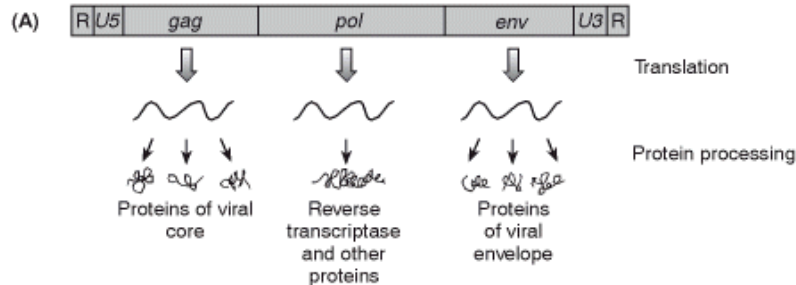
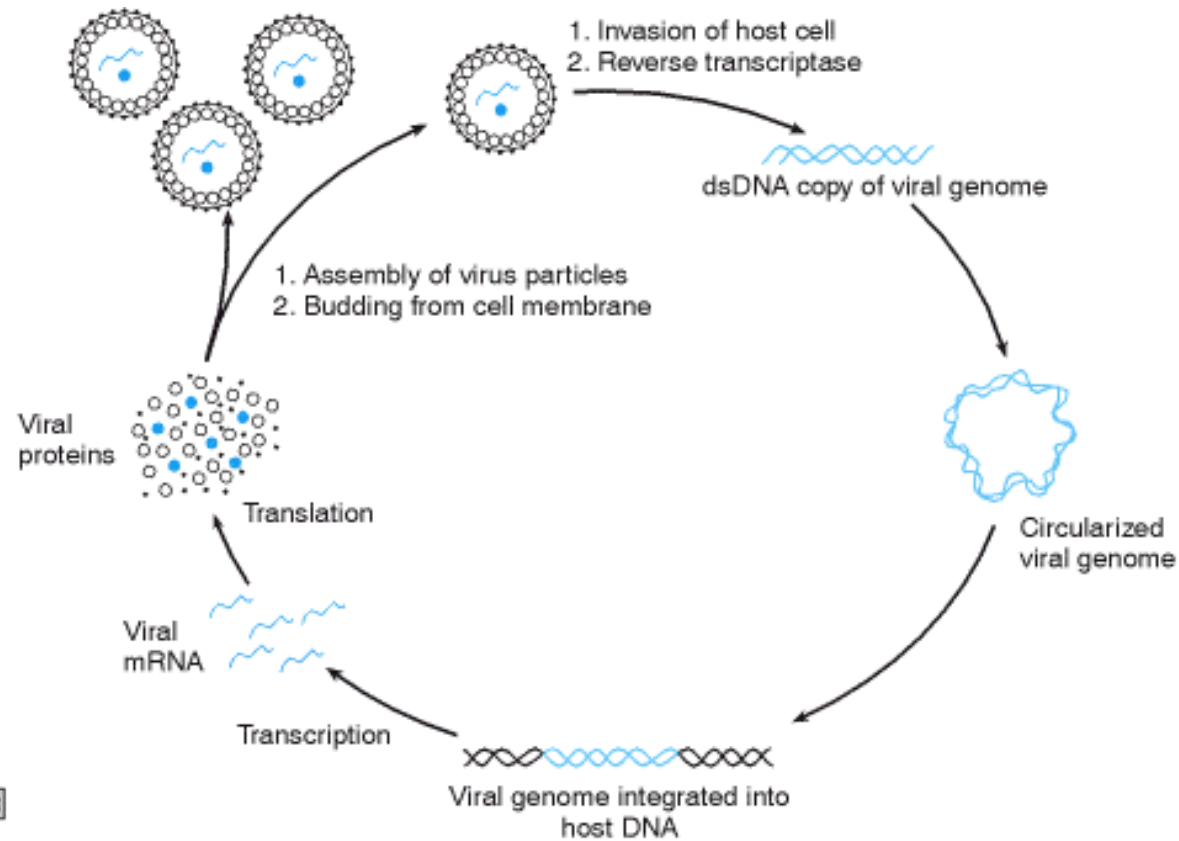
### Vírus de tumores animais – 1a evidência dos Oncogenes

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>

### Vírus de tumores animais – 3 classes

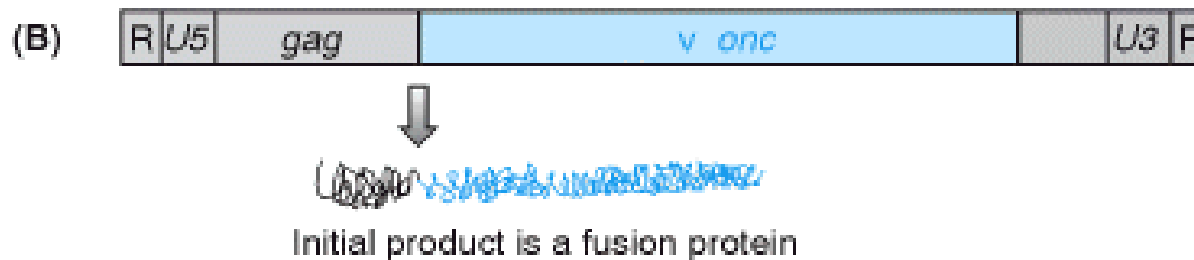
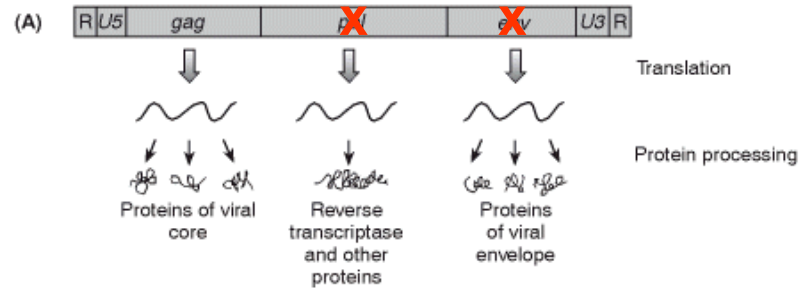
- ➔ **Vírus de DNA**
  - Causam lise celular
  - Implanta sinais de ativação de transcrição ou replicação
  - Desencadeiam proliferação celular
  
- ➔ **Retrovírus**
  - Vírus de RNA
  - Usam transcriptase viral
  - Normalmente não matam a célula (exceção: HIV)
  - 3 genes: *gag*, *pol* e *env*
  
- ➔ **Retrovírus de Transformação Aguda**
  - Partículas retrovirais
  - Transformadores eficientes
  - Tem gene adicional: oncogene
  - Precisa de um vírus normal junto

### Retrovírus





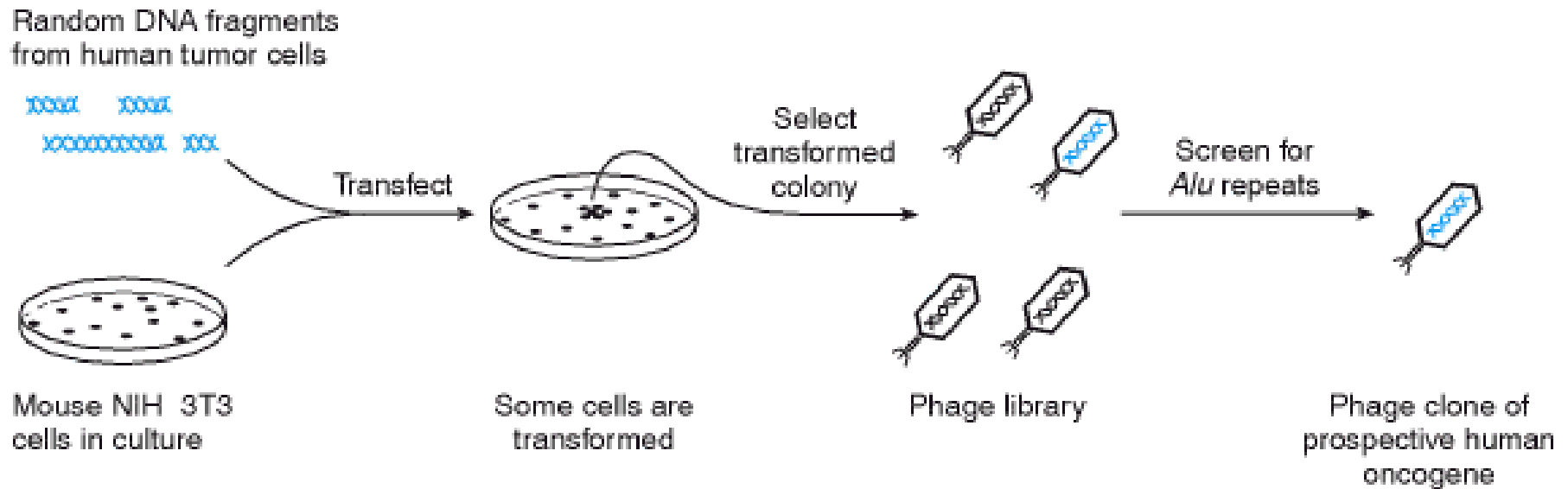
### Retrovírus de Transformação Aguda



# Genética do Câncer

## ONCOGENES

Transfecção in vivo confirmou que células cancerosas contêm oncogenes ativados



# Genética do Câncer

## ONCOGENES

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

# Genética do Câncer

## Ativação de proto-oncogenes

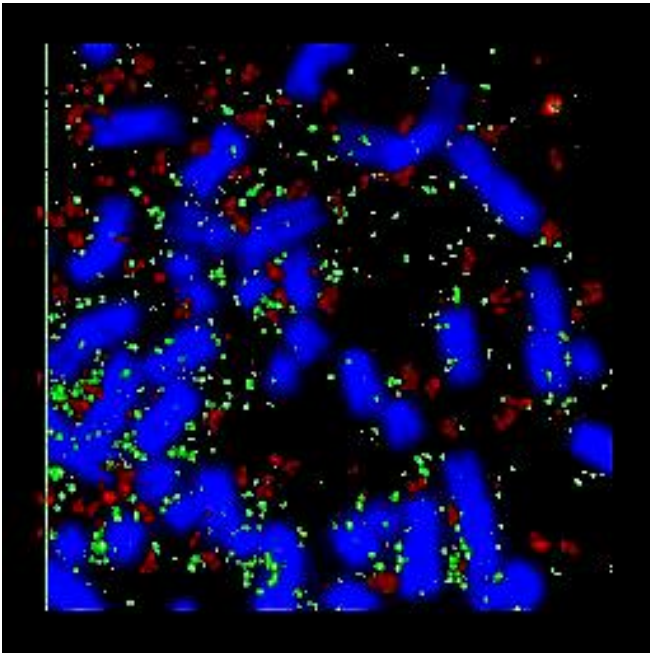
**Proto-oncogenes são versões não mutantes dos oncogenes**

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

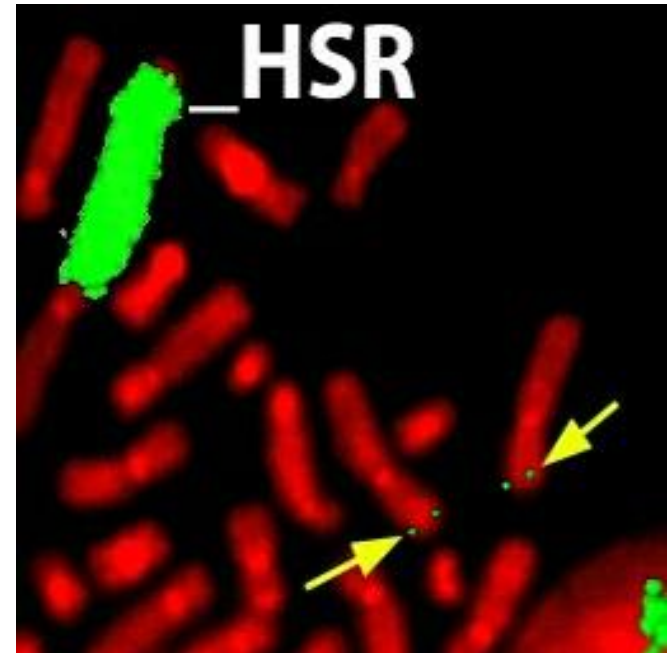
# Genética do Câncer

## Ativação de proto-oncogenes

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



“Double minutes”  
Diminutos Duplos

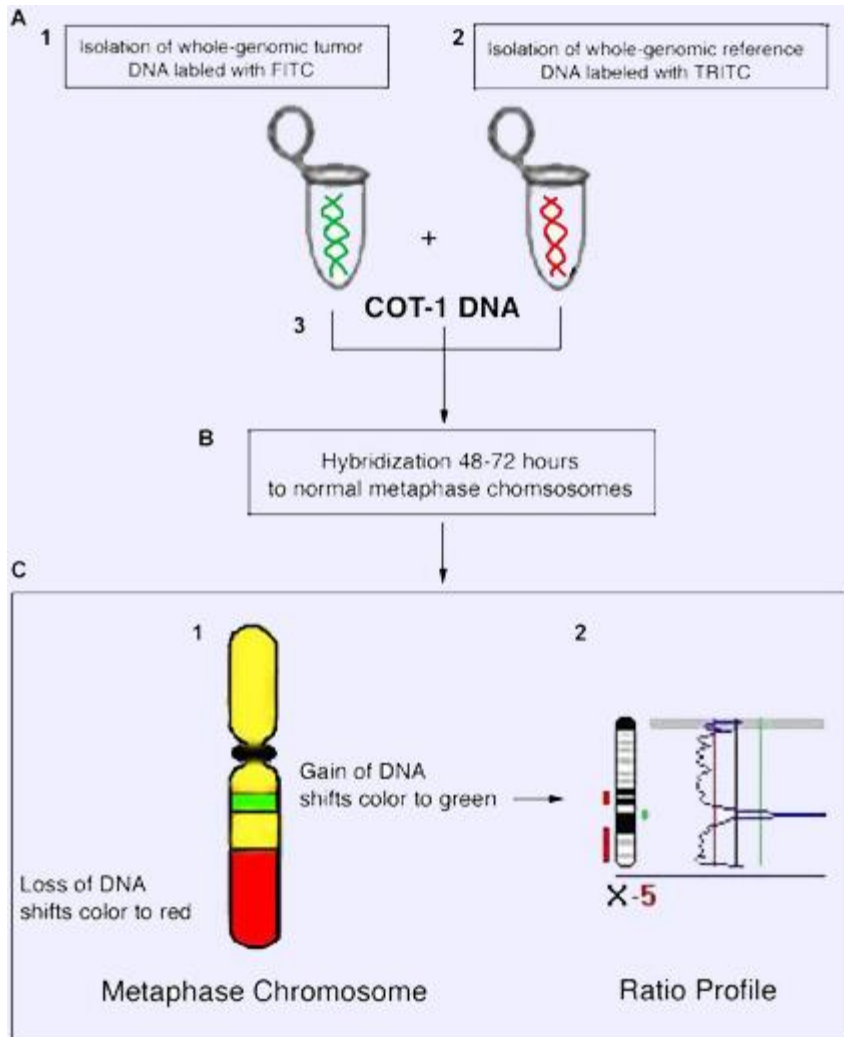


“HSR”  
Região de coloração homogênea

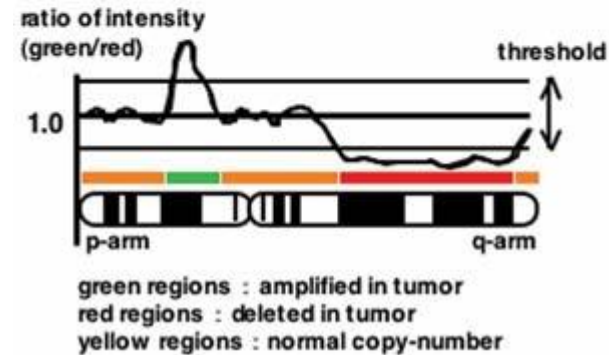
# Genética do Câncer

## Ativação de proto-oncogenes

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

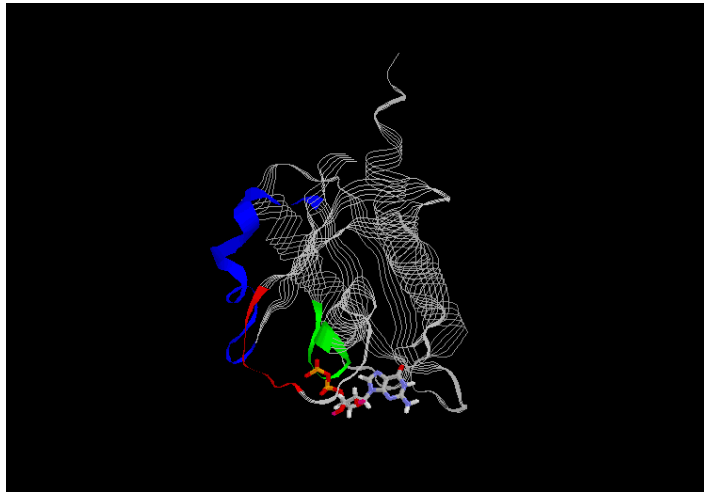


### Hibridação comparativa de genomas (CGH)

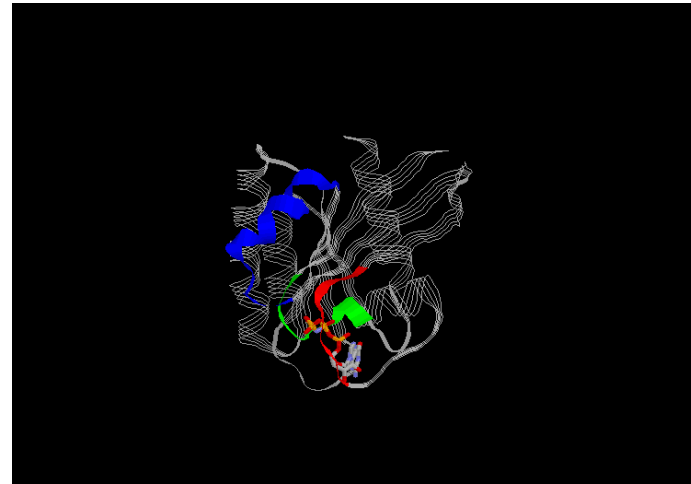


### Ativação de oncogenes por mutações de ponto

- **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**

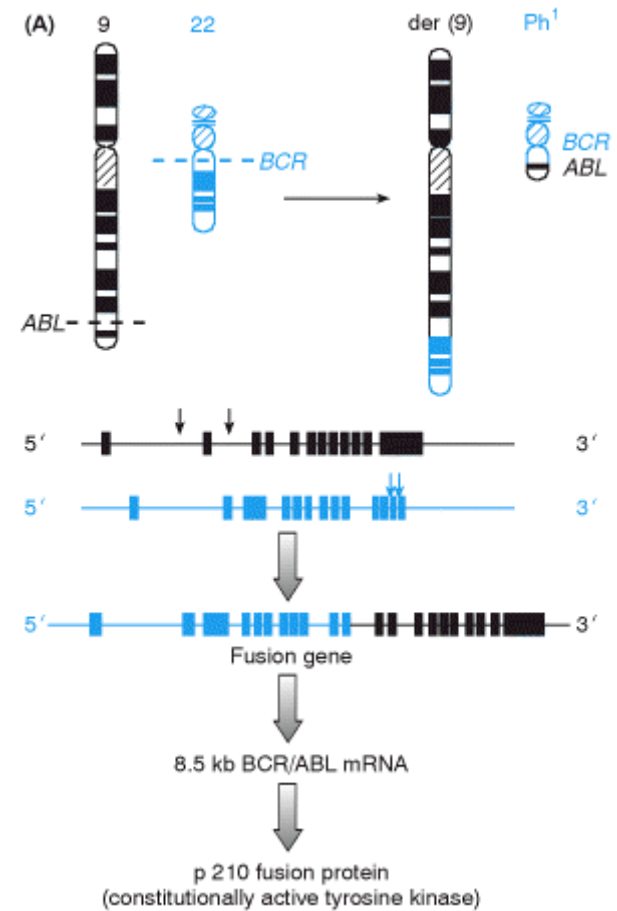
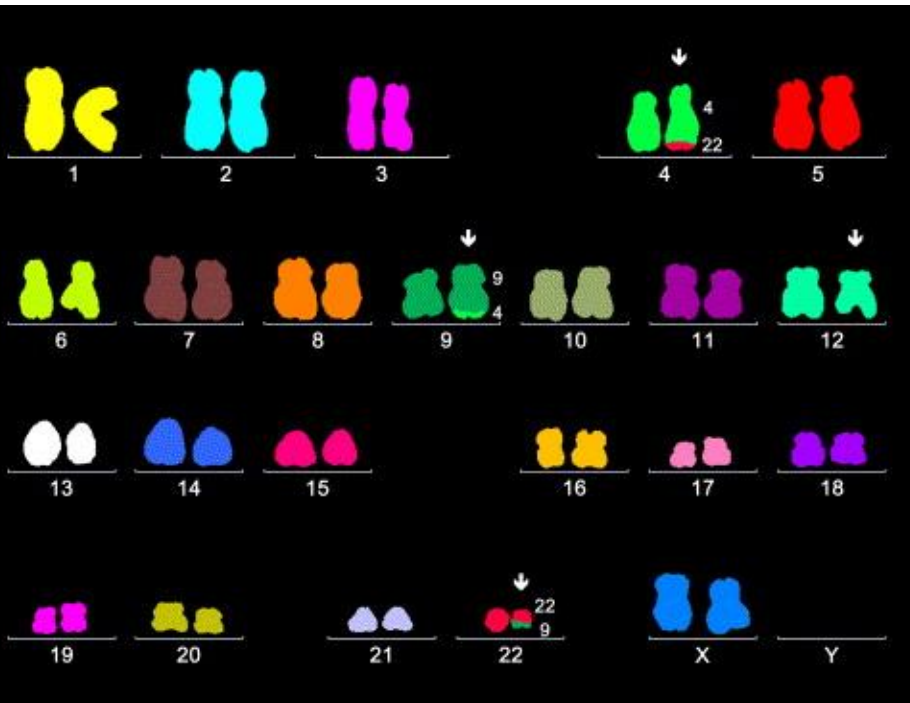
**Ca de colo, pulmão, mama e bexiga: Mutações de ponto diminuem a atividade GTPase.**

# Genética do Câncer

## Ativação de proto-oncogenes

### Ativação de oncogenes por translocações (genes quiméricos)

#### t(9;22) em leucemia mielóide crônica





### Mutações recessivas podem causar câncer

#### - Genes Supressores de Tumor

##### ➤ Descobertos:

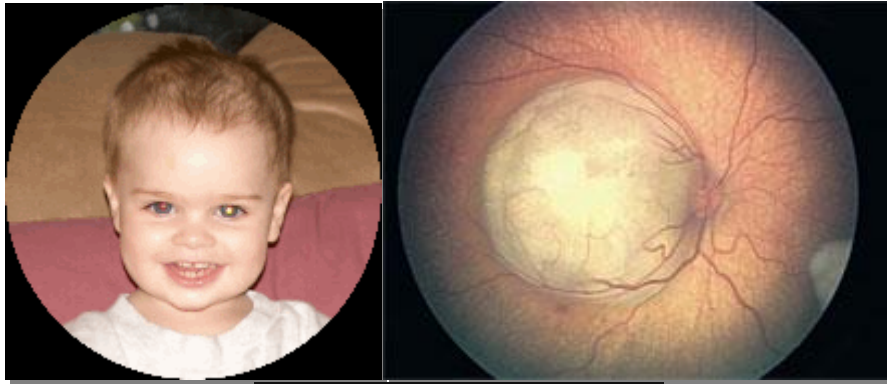
1. Clonagem posicional de genes que causam cânceres familiares raros
2. Definindo regiões cromossômicas deletadas em células de tumores
3. Testando tumores quanto a mutações em genes de controle do ciclo celular

##### ➤ Herdados de forma recessiva, por perda de função

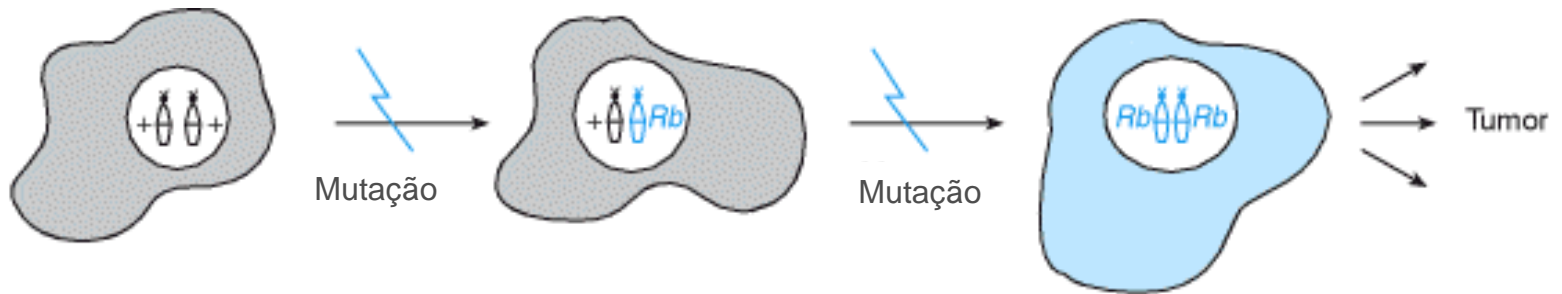
# Genética do Câncer

## Genes Supressores de Tumor

### A Hipótese de Knudson



Retinoblastoma



Célula somática de uma pessoa normal

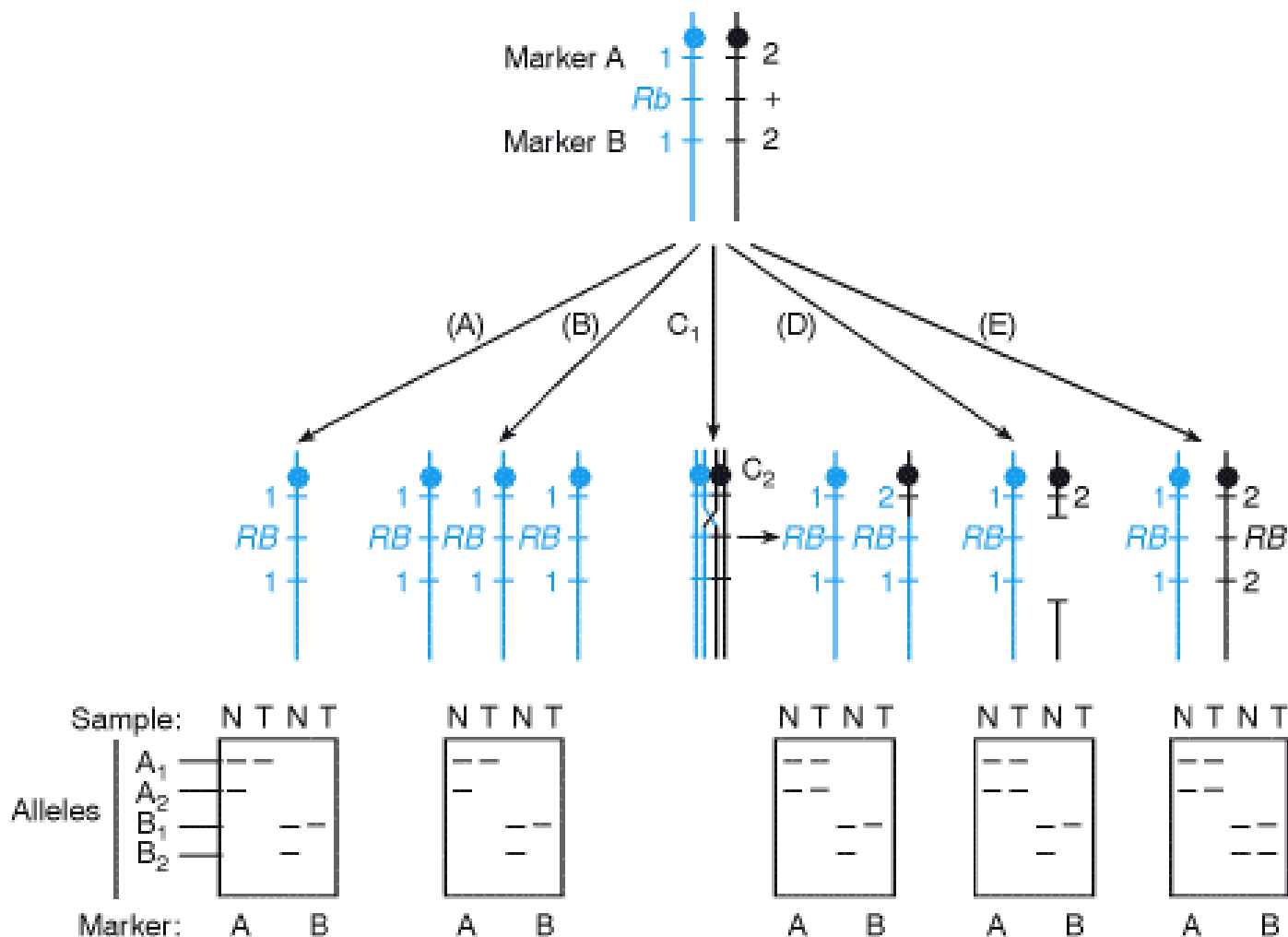
Células somáticas raras de pessoas normais; **todas** as células em pessoas com retinoblastoma familiar

Células fundadoras de tumor

# Genética do Câncer

## Genes Supressores de Tumor

### A Hipótese de Knudson - Como ocorre a perda do alelo selvagem?



# Genética do Câncer

## Genes Supressores de Tumor

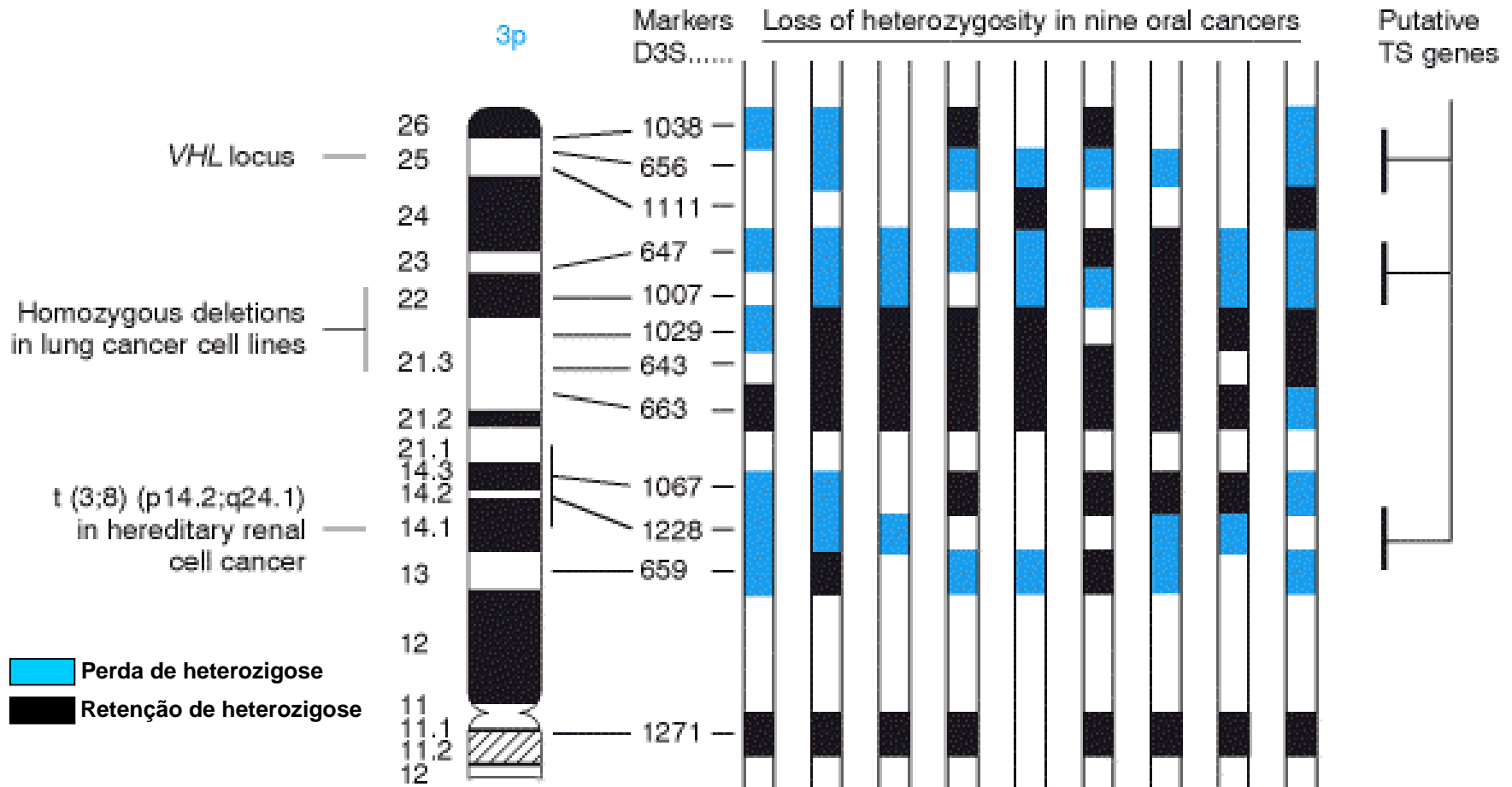
### Cânceres familiares raros identificam genes supressores de tumor

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

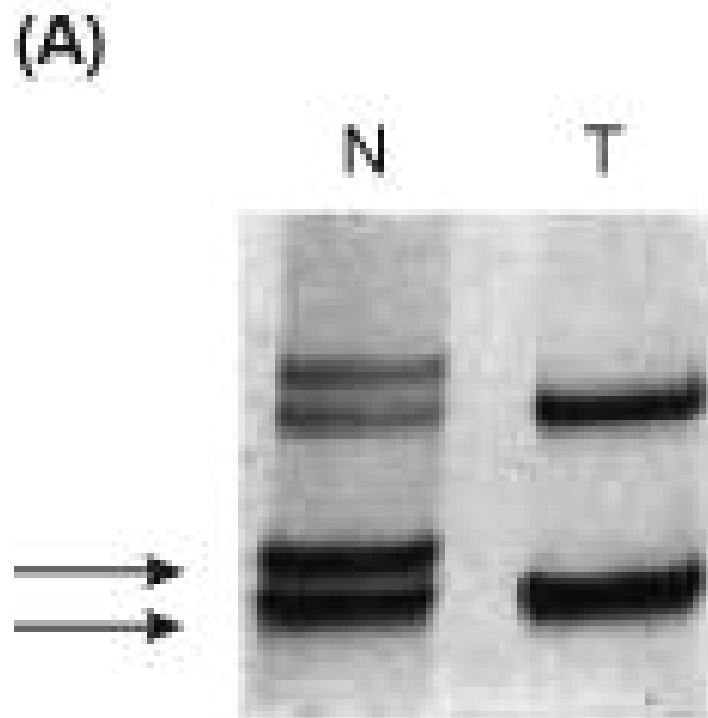
### Perda de Heterozigose e Localização dos Supressores de Tumor



# Genética do Câncer

## Genes Supressores de Tumor

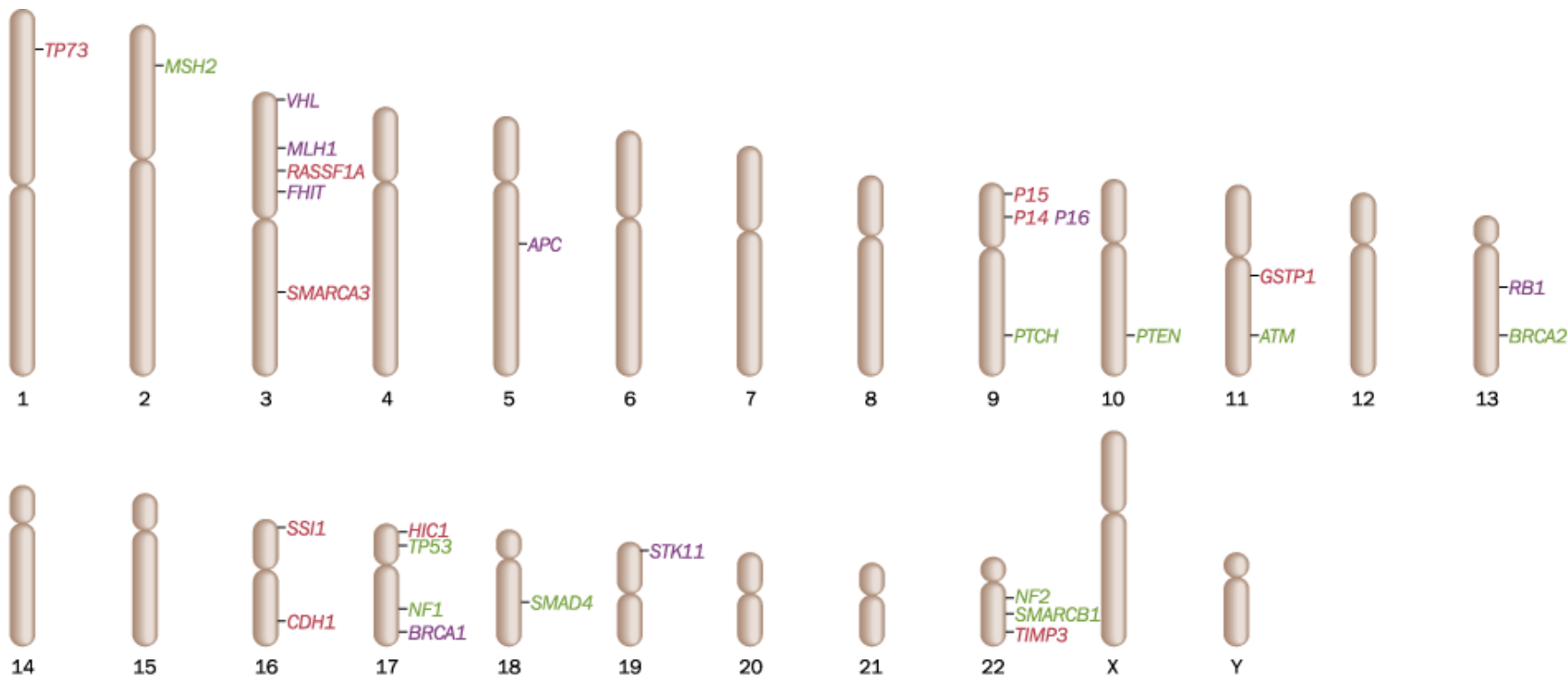
### Perda de Heterozigose e Localização dos Supressores de Tumor



Perda de Heterozigose

### 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



**Figura 17.12 Vias de silenciamento de genes supressores tumorais.** Genes apresentados em verde são silenciados apenas por mutação e aqueles em vermelho apenas por metilação, enquanto aqueles em roxo podem ser silenciados por qualquer um dos mecanismos. [De Jones PA & Baylin SB (2002) *Nat. Rev. Genet.* 3, 415-428. Com permissão de Macmillan Publishers Ltd.]



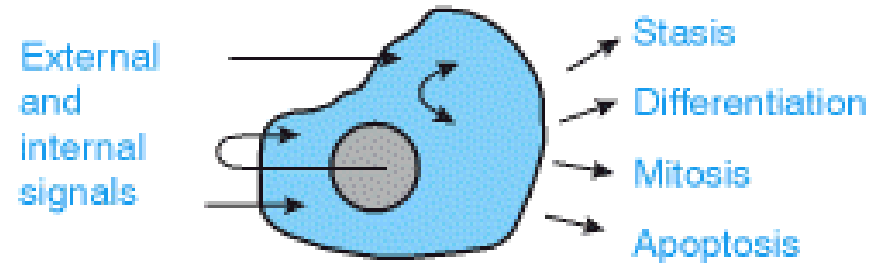
# Genética do Câncer

## Controle do Ciclo Celular

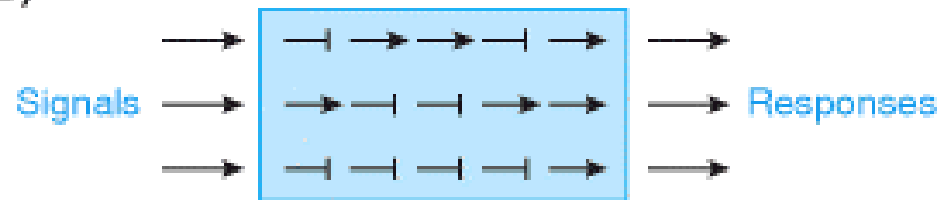
A Célula pode...

1. Permanecer estática
2. Dividir-se
3. Morrer (apoptose)
- (4). Diferenciar-se

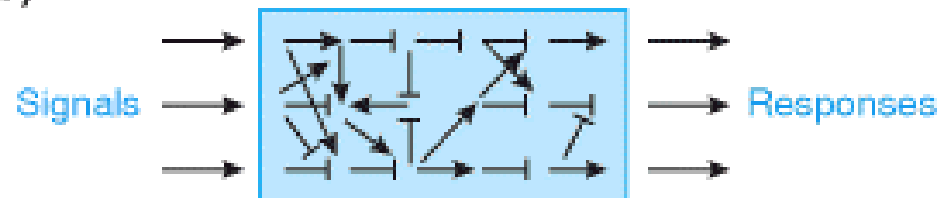
(A)

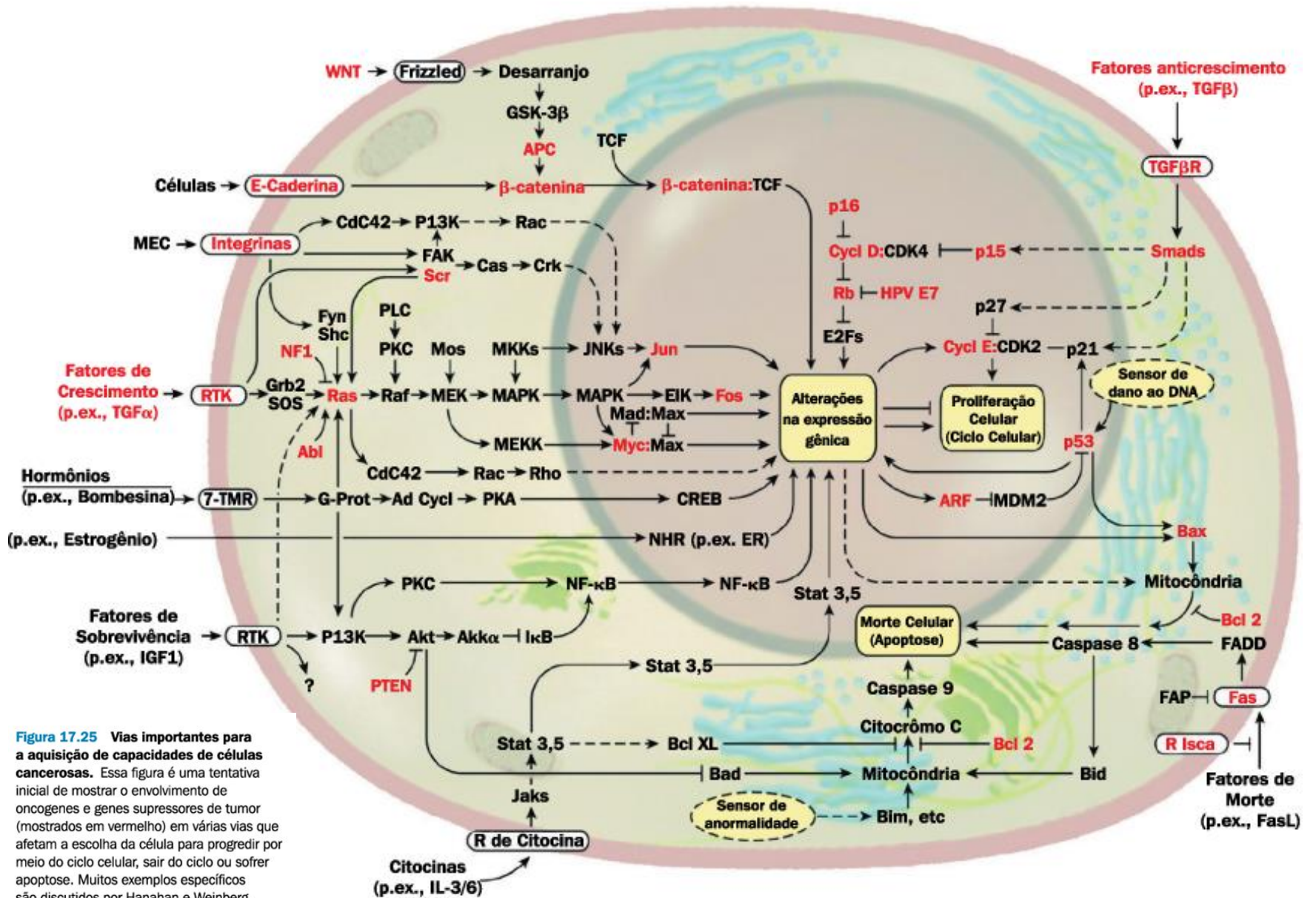


(B)



(C)





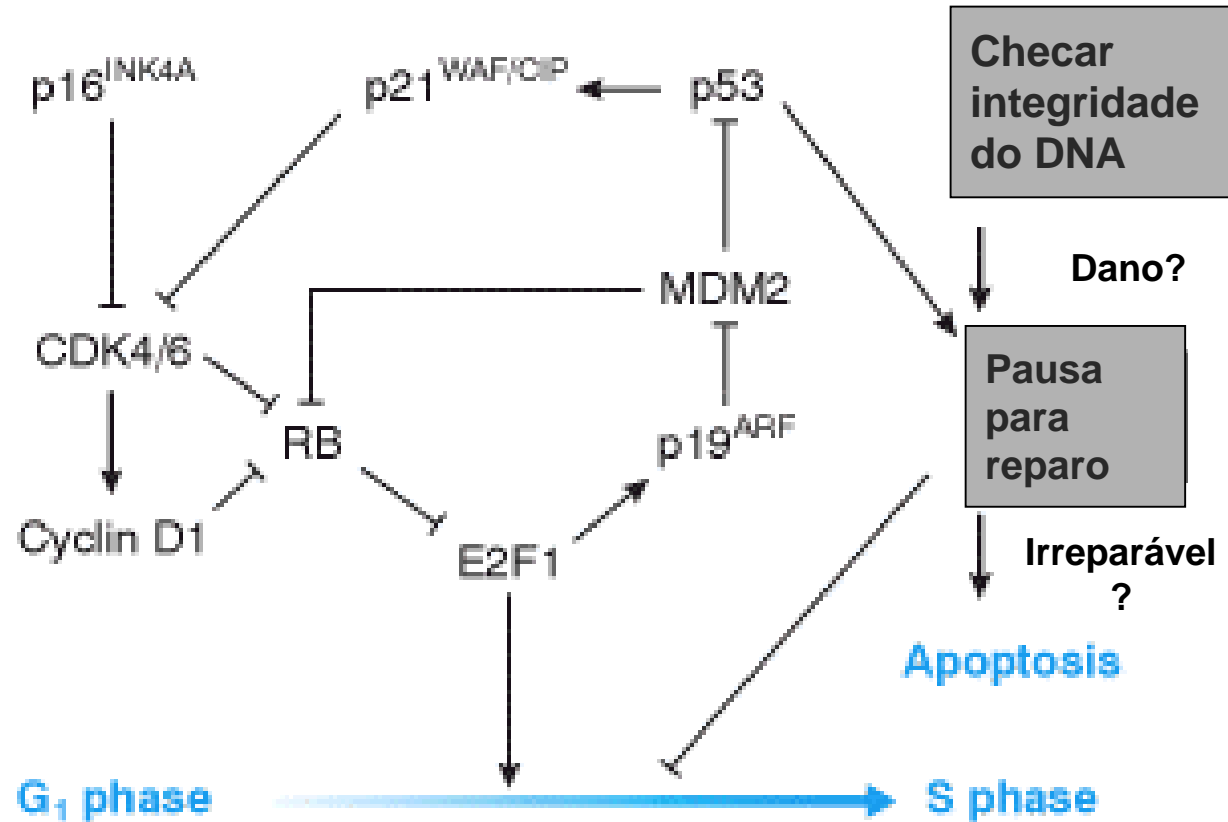
**Figura 17.25** Vias importantes para a aquisição de capacidades de células cancerosas. Essa figura é uma tentativa inicial de mostrar o envolvimento de oncogenes e genes supressores de tumor (mostrados em vermelho) em várias vias que afetam a escolha da célula para progredir por meio do ciclo celular, sair do ciclo ou sofrer apoptose. Muitos exemplos específicos são discutidos por Hanahan e Weinberg, de onde essa figura foi retirada. RTK, receptor tirosina-cinase; 7-TMR, receptor de superfície celular com 7 segmentos transmembrana; ECM, matriz extracelular. [De Hanahan D & Weinberg RA (200) *Cell* 100, 57-70. Com permissão de Elsevier.]

# Genética do Câncer

## Controle do Ciclo Celular

### Envolvimento dos genes

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



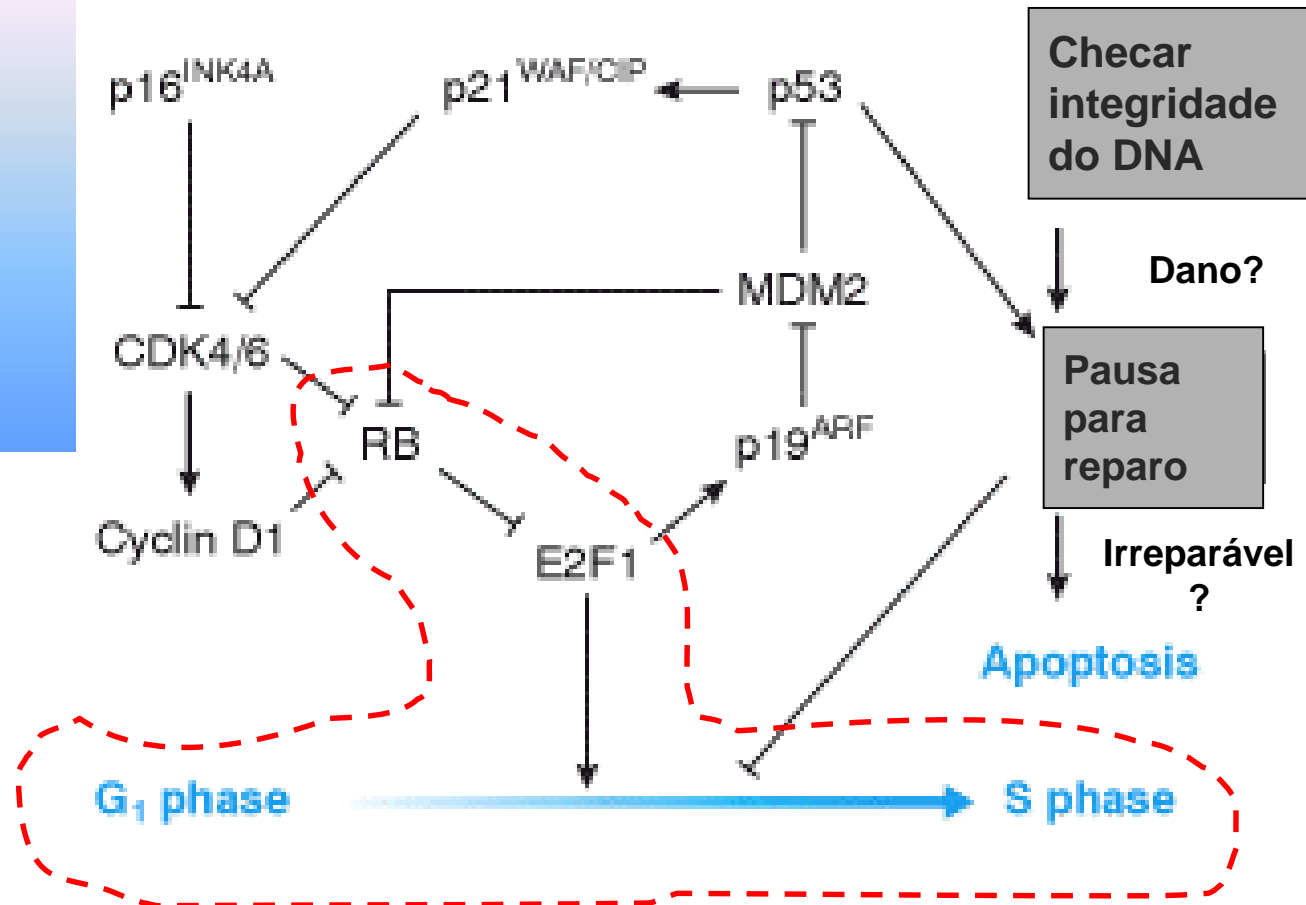
# Genética do Câncer

## 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

### p53 e sua proteína, TP53

#### . Funções do p53

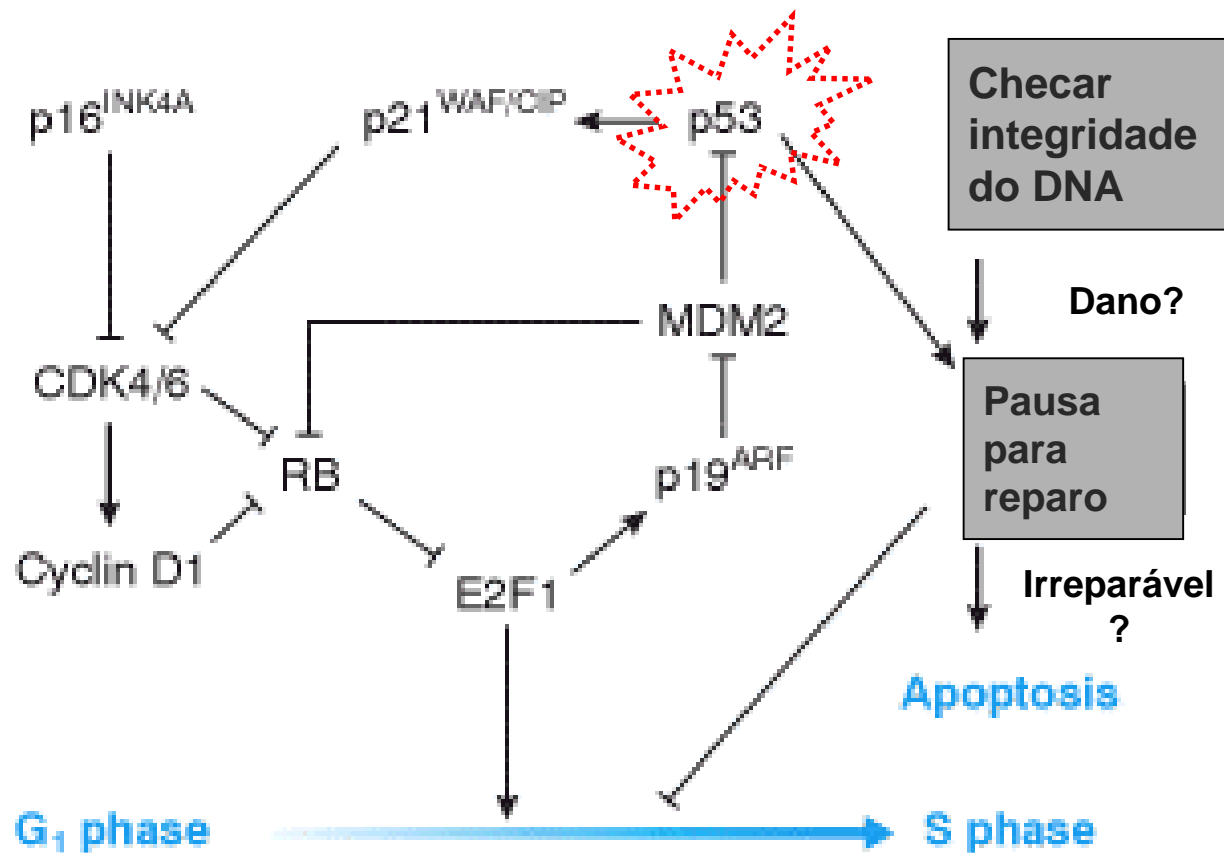
- Fator de transcrição
- Impedir células danificadas de continuarem o ciclo celular
- Papel importante na apoptose

#### . 17p12

- Perda de heterozigose comum em tumores

#### . Mutações constitucionais

- Sínd. de Li-Fraumeni



# Genética do Câncer

## Controle do Ciclo Celular

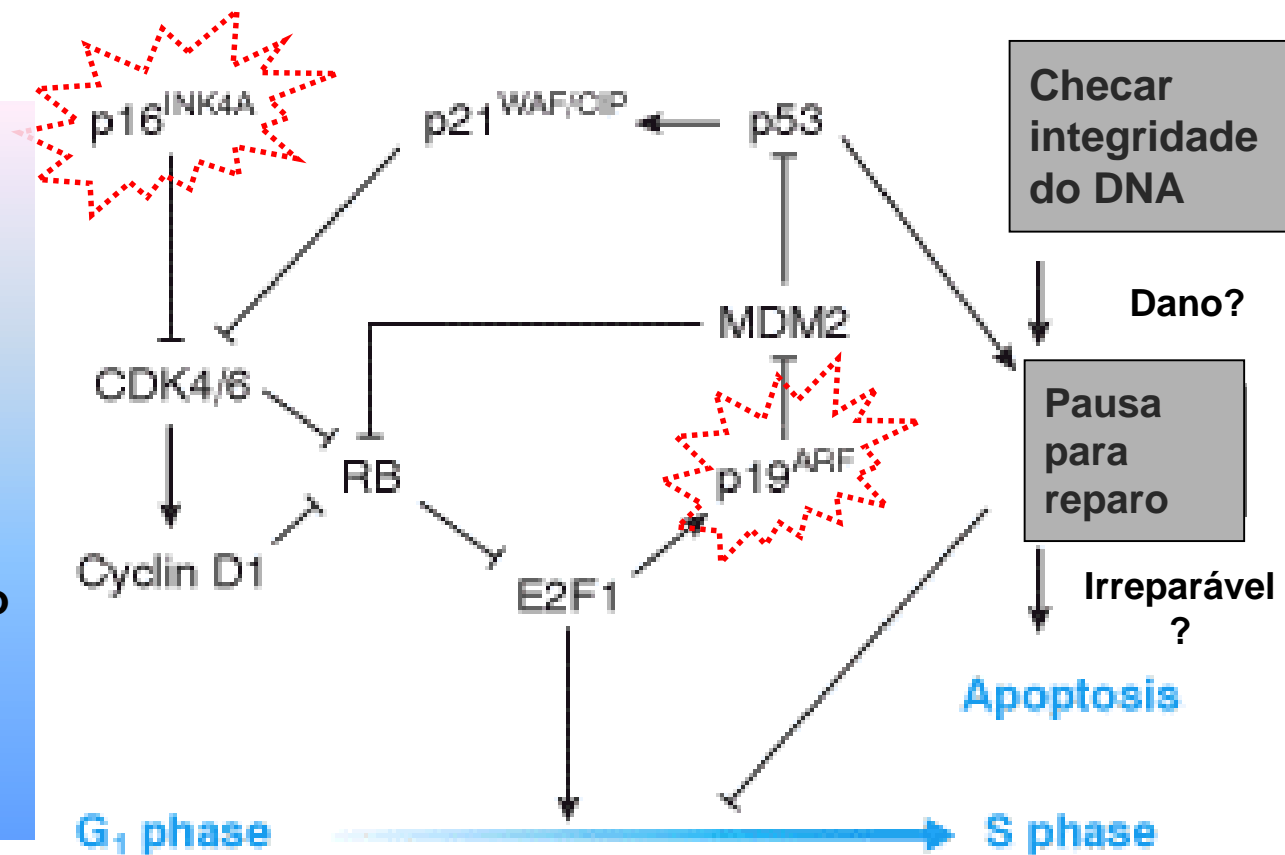
### CDKN2A e suas proteínas, CDKN2A (P16<sup>INK4A</sup>) e ARF (P19<sup>ARF</sup>)

#### . 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



# Genética do Câncer

## 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**
  - **Ex.: Xeroderma Pigmentoso**



# Genética do Câncer

## 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
  - Instabilidade de microssatélites
  - Ex.: câncer de colon não polipomatoso autossômico dominante

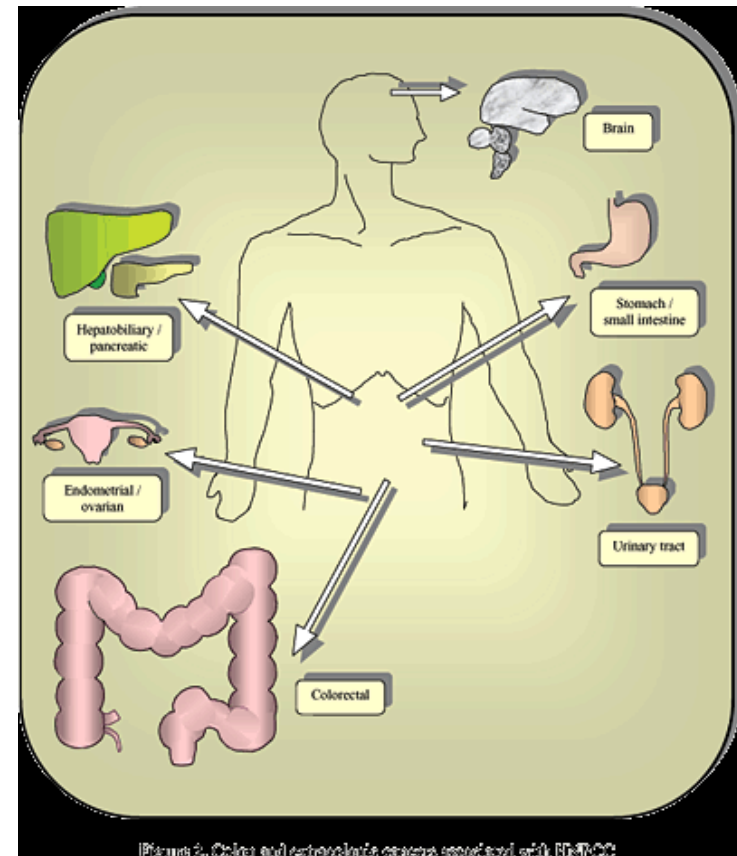
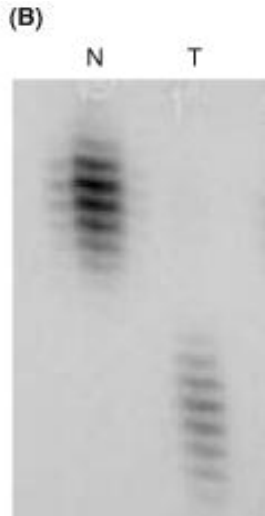
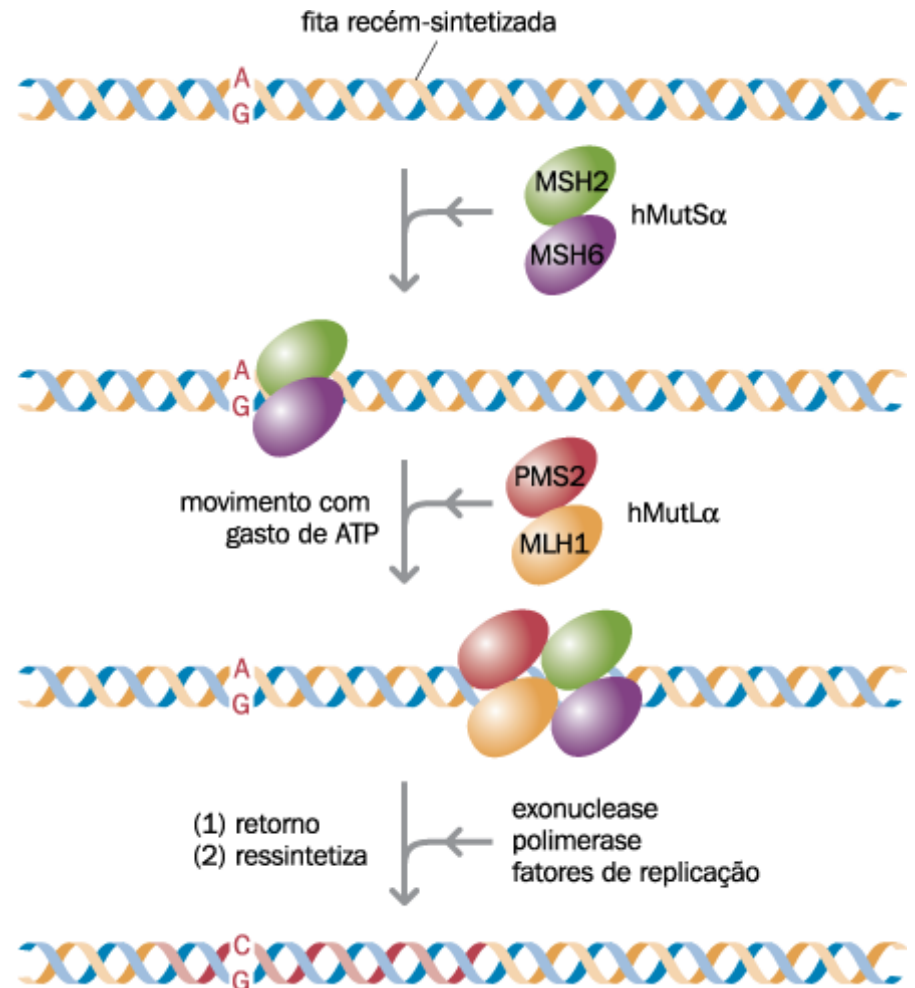


Figure 2. Sites and prevalence of microsatellite instability (MSI) in human tissues.



**Figura 17.20 Mecanismo de reparo de mal pareamento.** Erros de replicação podem causar pareamentos incorretos entre bases ou pequenas alças (*loops*) de inserção-deleção. Estes são reconhecidos pelo hMutS $\alpha$ , um dímero das proteínas MSH2 e MSH6, ou às vezes pelo dímero hMutS $\beta$ , formado pelas proteínas MSH2 e MSH3. As proteínas se deslocam ao longo do DNA, ligam-se ao dímero hMutL $\alpha$  (MLH1-PMS2), e montam então o “reparossomo” completo, o qual retorna e ressintetiza a nova fita.



# Genética do Câncer

## Controle da Integridade do Genoma

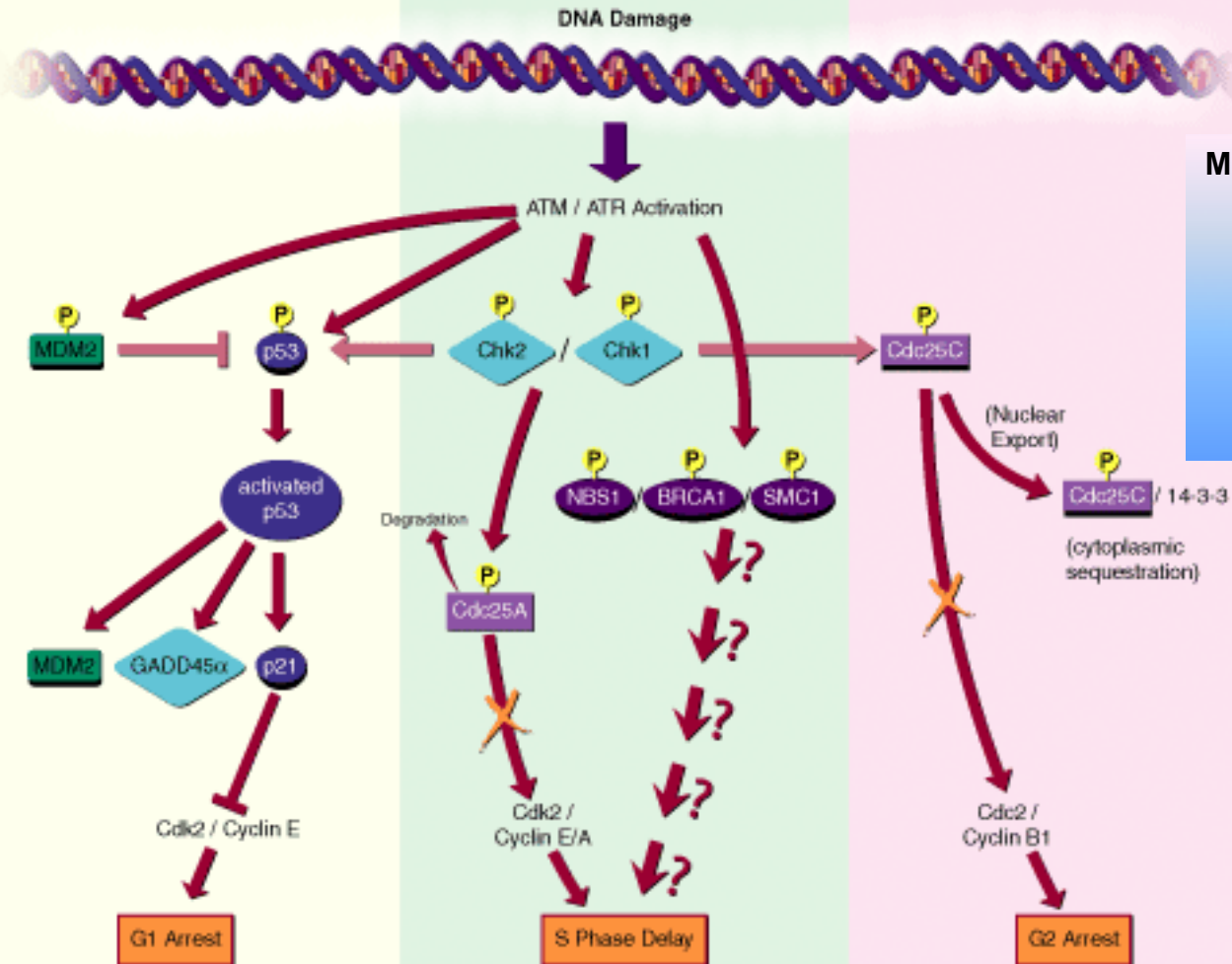
### Instabilidade cromossômica e câncer



# Genética do Câncer

## Controle da Integridade do Genoma

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



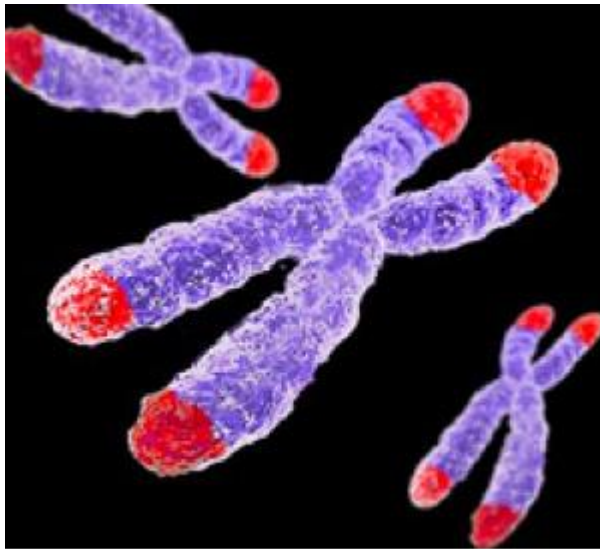
### Mutações de ATM

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

# Genética do Câncer

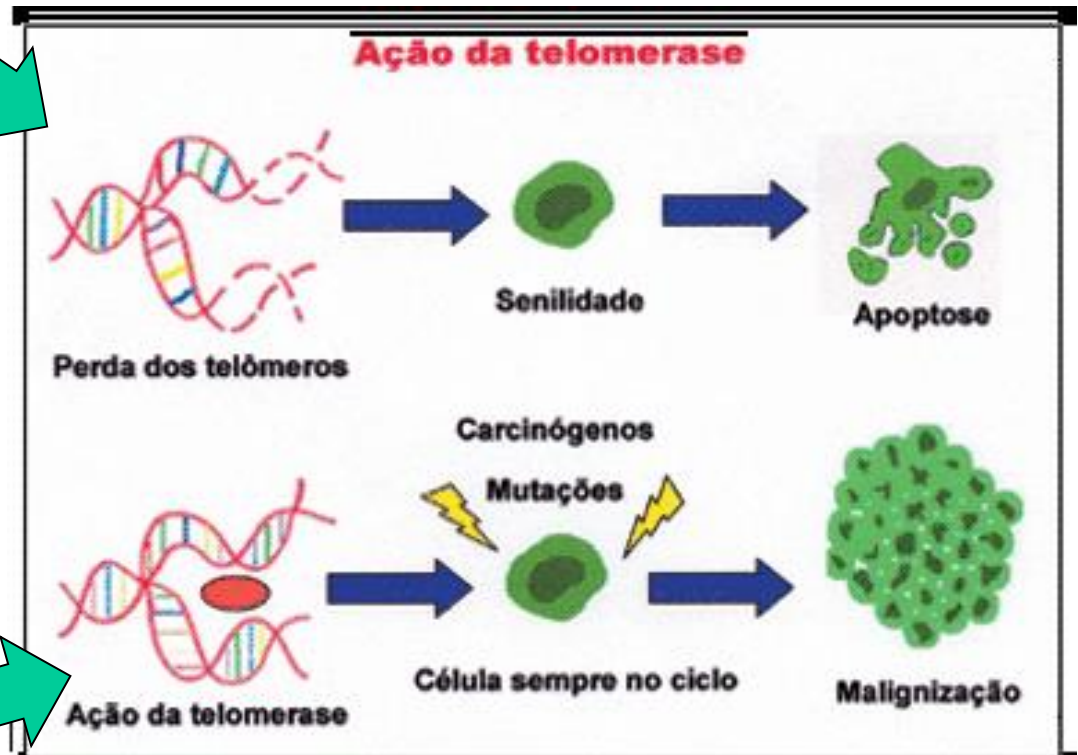
## Controle da Integridade do Genoma

### Telomerase, estabilidade cromossômica e imortalidade celular



Células maduras

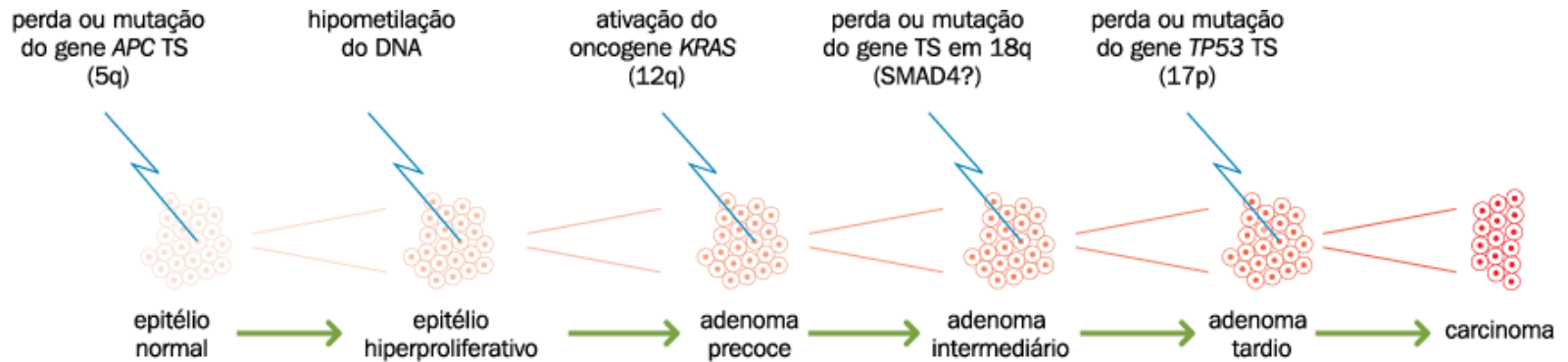
Câncer



# Genética do Câncer

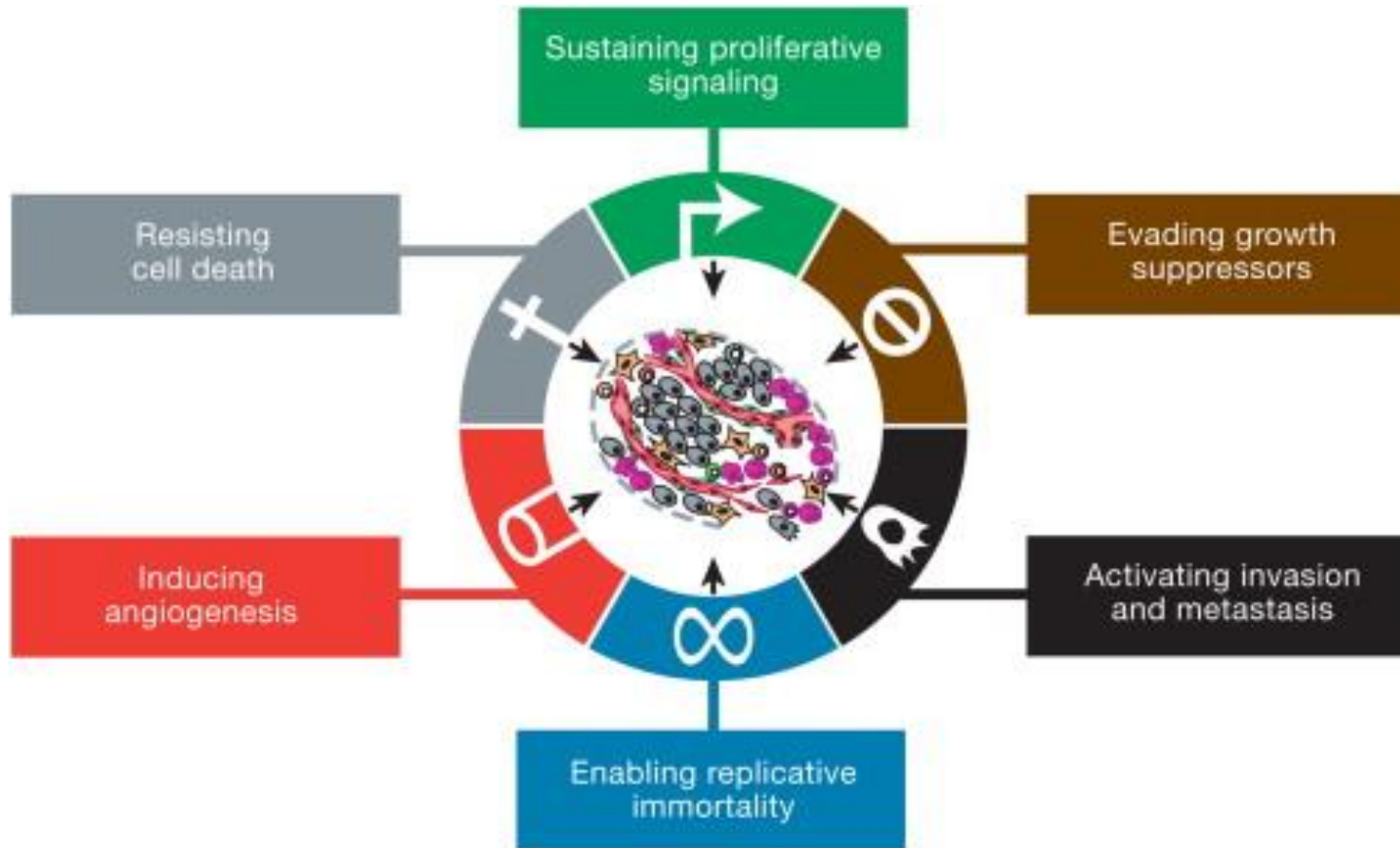
## Evolução múltipla do câncer

### Exemplo do Câncer Colorretal



**Figura 17.22 Um modelo para o desenvolvimento de múltiplos estágios do câncer de colo.** Em muitos tumores, perda, ativação ou mutação de certos genes são vistas em estágios histológicos particulares, como descrito no texto. Isso é primariamente uma ferramenta para se pensar sobre como os tumores se desenvolvem, em vez de uma descrição firme. É provável que cada câncer colorretal tenha se desenvolvido por meio dos mesmos estágios histológicos, mas as mudanças genéticas subjacentes são mais variadas.

# HALLMARKS OF CANCER

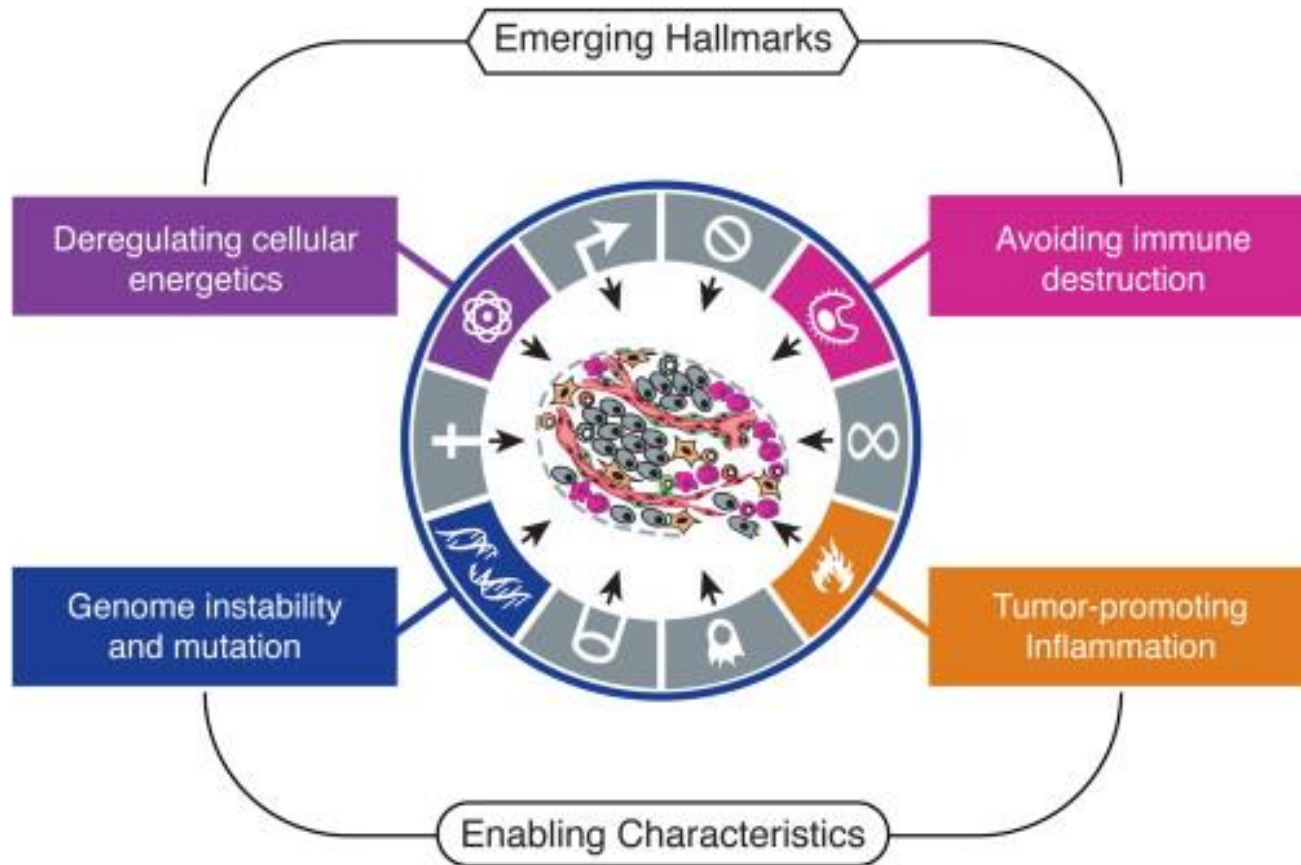


Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg

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>



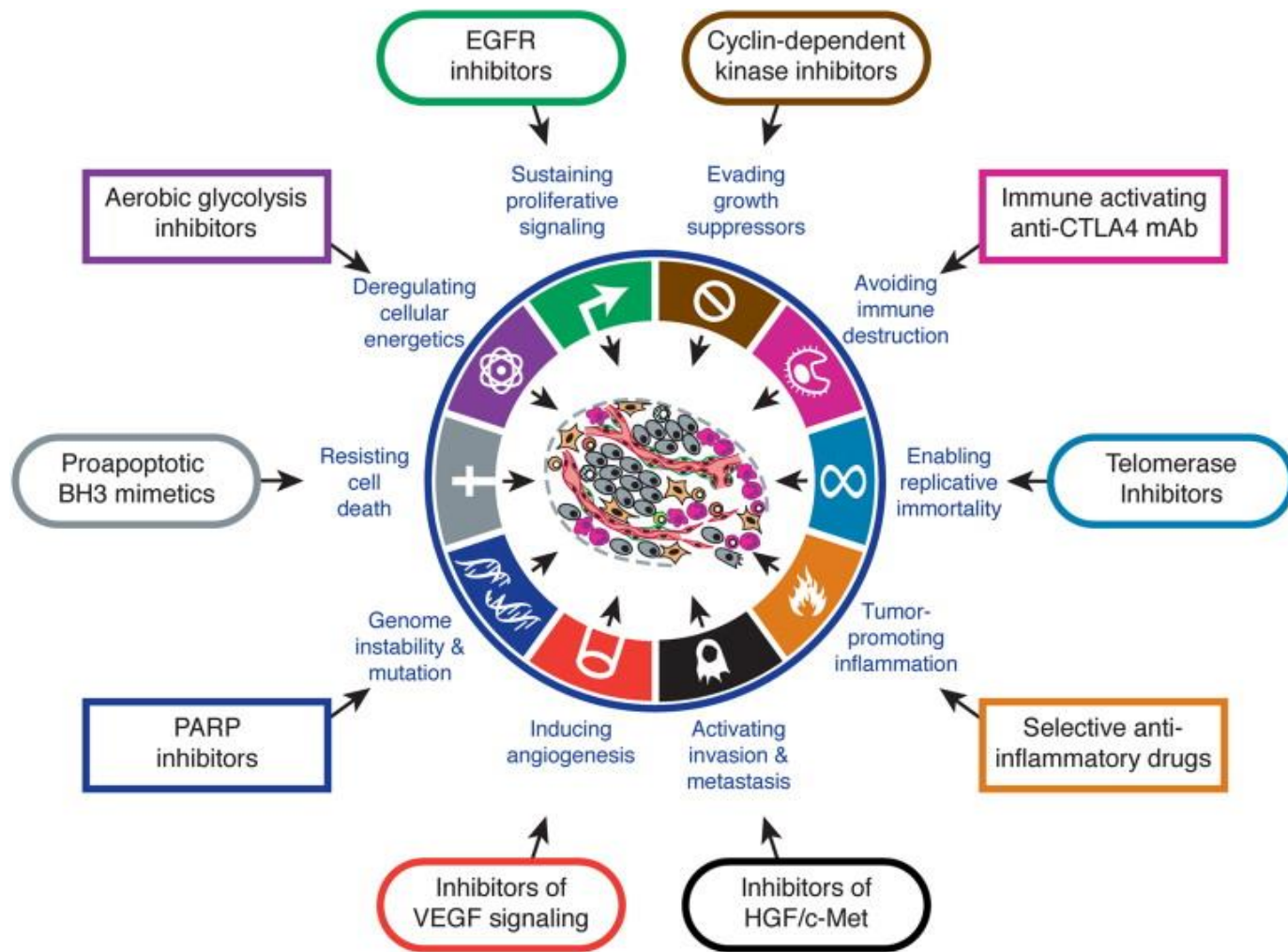
Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg

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>





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>