

Genética e Genômica do Câncer

O câncer é uma das doenças mais graves e comuns observadas na medicina clínica. Existem 14 milhões de novos casos de câncer diagnosticados a cada ano e mais de oito milhões de mortes relacionados com a doença em todo o mundo. Com base nas estatísticas mais recentes disponíveis, o tratamento de câncer custa 80 bilhões de dólares por ano com gastos diretos do cuidado de saúde somente nos Estados Unidos. O câncer invariavelmente é fatal se não for tratado. A identificação de pessoas sob risco aumentado para o câncer antes de seu desenvolvimento é um objetivo importante da pesquisa genética. E tanto para aqueles com uma predisposição hereditária para o câncer quanto para aqueles na população geral, o diagnóstico precoce de câncer e seu tratamento são vitais, e ambos estão cada vez mais dependentes dos avanços no sequenciamento do genoma e na análise da expressão gênica.

NEOPLASIA

Câncer é o nome usado para descrever as formas mais agressivas de **neoplasia**, um processo patológico caracterizado por uma proliferação celular descontrolada que leva ao surgimento de uma massa ou tumor (**neoplasma**). O acúmulo anormal de células em um neoplasma ocorre em virtude de um desequilíbrio entre os processos normais de proliferação celular e de desgaste celular. As células proliferam à medida que passam pelo ciclo celular e sofrem mitose. O desgaste, devido à morte celular programada (Cap. 14), remove as células de um tecido. Para um neoplasma ser um câncer, contudo, ele também deve ser **maligno**, o que significa que não somente seu crescimento é descontrolado, mas também é capaz de invadir os tecidos vizinhos que circundam o local original (o sítio primário) e podem-se disseminar (“**metastatizar**”) para locais mais distantes (Fig. 15-1). Tumores que não invadem ou metastatizam não são cancerosos, mas são considerados tumores **benignos**, embora sua função, tamanho ou localização anormais possam fazer com que eles sejam qualquer coisa, muito menos benignos para o paciente.

O câncer não é uma doença única, mas pode ser encontrado em muitas formas e graus de malignidade. Existem três classes principais de câncer:

- **Sarcomas**, casos em que o tumor é originado no tecido mesenquimal, tal como osso, músculo ou tecido conjuntivo, ou no tecido do sistema nervoso;
- **Carcinomas**, casos em que o tumor se origina no tecido epitelial, tal como as células de revestimento do intestino, brônquios, ou ductos mamários; e
- **Neoplasmas malignos hematopoiéticos e linfoides**, tais como leucemia e linfoma, que se disseminam por toda a medula óssea, sistema linfático e sangue periférico.

Dentro de cada um dos principais grupos, os tumores são classificados pelo local, tipo tecidual, aspecto histológico, grau de malignidade, aneuploidia cromossômica e, cada vez mais, por quais mutações gênicas e anormalidades na expressão gênica são encontradas no tumor.

Neste capítulo, descrevemos quais estudos genéticos e genômicos demonstram que o *câncer é fundamentalmente uma doença genética*. Descrevemos os tipos de genes que têm sido implicados no desencadeamento do câncer e os mecanismos pelos quais a disfunção desses genes pode resultar na doença. Em segundo lugar, revisamos diversas síndromes neoplásicas hereditárias e demonstramos como reflexões obtidas em sua patogênese iluminaram a base das formas de câncer esporádicas, muito mais comuns. Também examinamos alguns desafios especiais como as síndromes hereditárias que se apresentam para a genética médica e o aconselhamento genético. Em terceiro lugar, ilustramos as maneiras pelas quais a genética e a genômica mudou tanto o modo como nós pensamos sobre as causas de câncer quanto o modo como diagnosticamos e tratamos a doença. A genômica — em particular a identificação das mutações, de modificações epigenômicas alteradas e da expressão gênica anormal nas células cancerosas — está expandindo enormemente nossa compreensão sobre o desenvolvimento do câncer e está mudando verdadeiramente o diagnóstico e o tratamento do câncer.

BASE GENÉTICA DO CÂNCER

Mutações Gênicas “Condutoras” e “Passageiras”

A aplicação ao estudo do câncer de novas tecnologias poderosas de sequenciamento para o sequenciamento do genoma (Cap. 4) e estudos de expressão do RNA (Cap. 3) trouxe uma clareza remarcada ao nosso entendimento das origens do câncer. Pela análise de muitos milhares de amostras obtidas a partir de mais de 30 tipos de câncer humano, os pesquisadores estão construindo *The Cancer Genome Atlas* (O Atlas do Genoma do Câncer), um catálogo público de mutações, modificações epigenômicas e perfis de expressão gênica anormal, encontrados em uma ampla variedade de

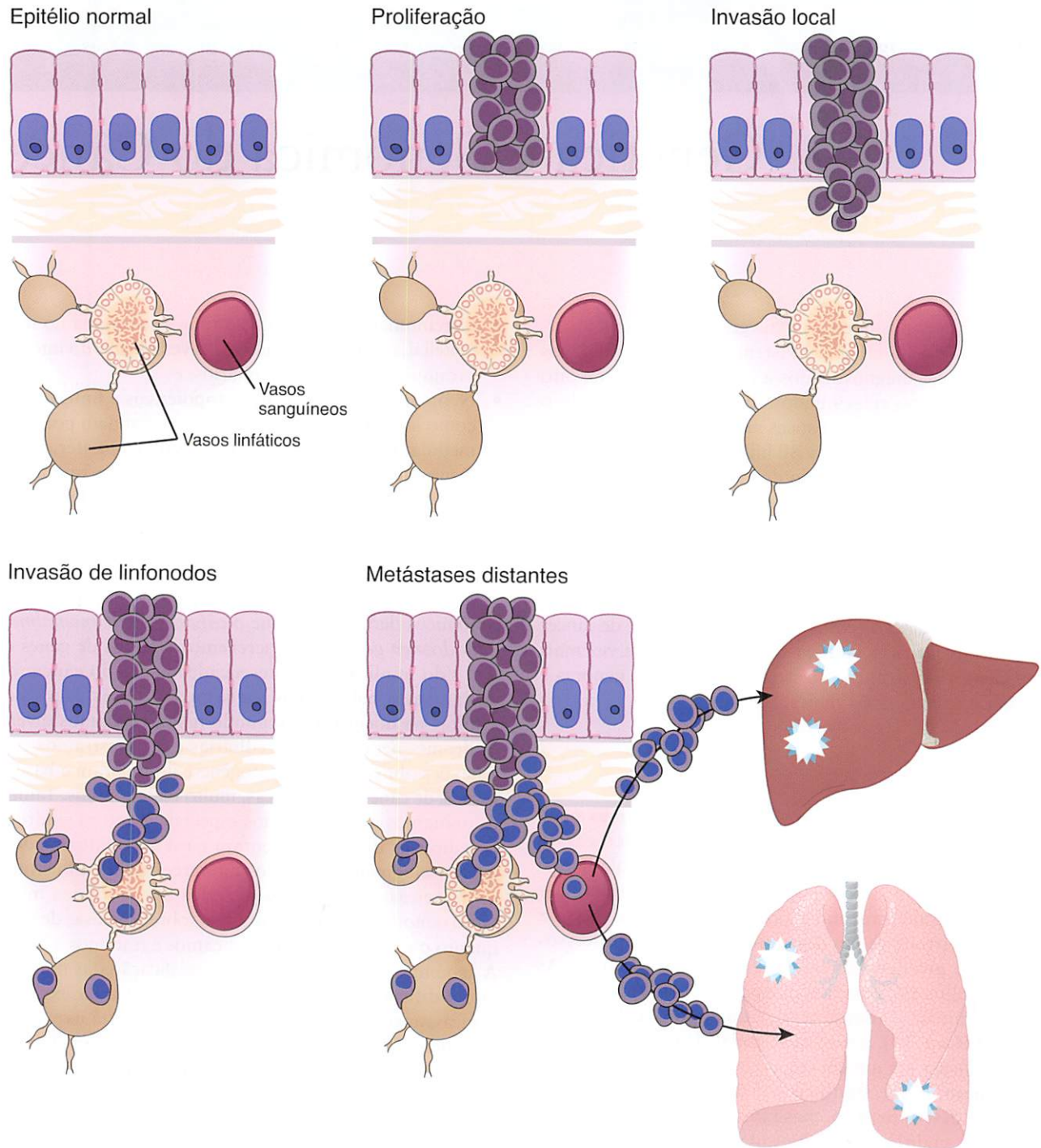


Figura 15-1 Esquema geral para o desenvolvimento de um carcinoma em um tecido epitelial como o epitélio do colo. O diagrama mostra a progressão do epitélio normal para proliferação local, invasão pela lâmina própria, disseminação para linfonodos locais e metástases distantes finais para o fígado e o pulmão.

cânceres. Embora o projeto ainda esteja em andamento, os resultados desses estudos até o momento são surpreendentes. O número de mutações presentes em um tumor pode variar desde somente algumas até muitas dezenas de milhares. A maioria das mutações encontradas pelo sequenciamento do tecido tumoral parece ser aleatória, não é recorrente em tipos específicos de câncer, e, provavelmente, ocorreu à medida que o câncer se desenvolveu, e não provocando

diretamente o desenvolvimento ou a progressão da neoplasia. Tais mutações são denominadas de mutações “passageiras”. Contudo, um subconjunto de algumas centenas de genes tem sido repetidamente considerado como sofrendo mutações em alta frequência em muitas amostras do mesmo tipo de câncer ou mesmo em múltiplos tipos diferentes de câncer, com mutações em uma frequência tão alta que seria difícil que fossem mutações passageiras. Desse modo, presume-se

que esses genes estejam envolvidos no desenvolvimento ou na progressão do câncer em si e, portanto, são considerados como genes “condutores”, ou seja, eles abrigam mutações (assim chamadas **mutações gênicas condutoras**) que provavelmente provocam o desenvolvimento ou a progressão de um câncer. Embora muitos genes condutores sejam específicos para determinados tipos de tumor, alguns, tais como aqueles presentes no gene *TP53* que codifica a proteína p53, são encontrados na vasta maioria de cânceres de muitos tipos diferentes. Embora os genes condutores mais comuns sejam atualmente conhecidos, é provável que genes condutores adicionais, menos abundantes, venham a ser identificados à medida que o *The Cancer Genome Atlas* continua a crescer.

Espectro das Mutações Gênicas Condutoras

Muitas diferentes alterações do genoma podem agir como mutações gênicas condutoras. Em alguns casos, uma mudança em um único nucleotídeo ou uma inserção ou deleção pequena pode ser uma mutação condutora. Grandes números de divisões celulares são necessários para produzir um organismo adulto com um valor estimado de 10^{14} células a partir de um zigoto unicelular. Dada uma frequência de erros de replicação de 10^{-10} por base de DNA por divisão celular, e um valor estimado de divisões celulares de 10^{15} durante a vida de um adulto, erros de replicação isolados resultam em milhares de novos nucleotídeos únicos ou pequenas mutações de inserção/deleção no genoma em *cada célula* do organismo. Alguns agentes ambientais, como carcinógenos da fumaça do cigarro ou radiação por raios ultravioleta ou raios X, irão aumentar a taxa de mutações ao longo do genoma. Se, por acaso, ocorrerem mutações em genes condutores críticos em uma determinada célula, então o processo de oncogênese pode ser iniciado.

Mutações cromossômicas e subcromossômicas (Caps. 4 e 5) também podem servir como mutações condutoras. Translocações particulares algumas vezes são altamente específicas para determinados tipos de câncer e envolvem genes específicos (p. ex., a translocação *BCR-ABL* na

leucemia mieloide crônica (Caso 10); por outro lado, outras neoplasias podem mostrar rearranjos complexos, nos quais os cromossomos se quebram em numerosos fragmentos e se reúnem, formando combinações novas e complexas (um processo conhecido como “**estilhaçamento cromossômico**”). Por fim, grandes alterações genômicas envolvendo muitas quilobases de DNA podem formar a base para a perda da função ou aumento da função de um ou mais genes condutores. Grandes alterações genômicas incluem deleções de um segmento de um cromossomo ou multiplicação de um segmento cromossômico para produzir regiões com muitas cópias do mesmo gene (**amplificação gênica**).

As Funções Celulares dos Genes Condutores

A natureza de algumas mutações gênicas condutoras não é surpreendente: as mutações afetam diretamente genes específicos que regulam processos que são prontamente reconhecidos como sendo importantes na oncogênese. Esses processos incluem regulação do ciclo celular, proliferação celular, diferenciação e saída do ciclo celular, inibição do crescimento pelos contatos célula-célula e morte celular programada (apoptose). Contudo, os efeitos de outras mutações gênicas condutoras não são reconhecidos tão prontamente e incluem genes que agem de modo mais global e afetam indiretamente a expressão de muitos outros genes. Incluídos nesse grupo encontram-se genes que codificam produtos que mantêm a integridade do DNA e genoma ou genes que afetam a expressão gênica, em nível de transcrição pelas mudanças epigenômicas, em nível pós-transcricional através de efeitos sobre a tradução ou estabilidade do RNA mensageiro (RNAm) ou em nível pós-traducional através de seus efeitos no *turnover* da proteína (Tabela 15-1). Outros genes condutores afetam a tradução, por exemplo, genes que codificam RNAs não codificantes a partir dos quais são derivados **microRNAs (miRNAs) reguladores** (Cap. 3). Detectou-se que muitos miRNAs são altamente superexpressos ou sub-regulados em vários tumores, algumas vezes de forma exuberante.

TABELA 15-1 Classes de Genes Condutores Mutados no Câncer

Genes com Efeitos Específicos na Proliferação Celular ou Apoptose	Genes com Efeitos Globais no Genoma ou Integridade do DNA ou na Expressão Gênica
Regulação do ciclo celular Proteínas de pontos de checagem do ciclo celular Sinalização da proliferação celular <ul style="list-style-type: none"> • Fatores de transcrição • Tirosinas quinases receptoras e ligadas à membrana • Fatores de crescimento • Serina-treonina quinases intracelulares • Quinases PI3 • Proteínas G e receptores de proteína-G acopladas • Sinalização de mTOR • Sinalização Wnt/β-catenina • Fatores de transcrição Diferenciação e sobrevivência da linhagem <ul style="list-style-type: none"> • Fatores de transcrição protegendo linhagens celulares específicas • Genes envolvidos na saída do ciclo celular para G_0 Apoptose	Integridade do genoma <ul style="list-style-type: none"> • Segregação cromossômica • Mutação genômica e gênica • Reparo de DNA • Estabilidade telomérica Expressão gênica: metabólitos anormais que afetam a atividade de múltiplos genes/produtos gênicos Expressão gênica: modificações epigenéticas do DNA/cromatina <ul style="list-style-type: none"> • Metilação e hidroximetilação do DNA • Metilação, desmetilação e acetilação de histonas da cromatina • Remodelagem do nucleossomo • Acessibilidade e compactação da cromatina (Complexos SWI/SNF) Expressão gênica: alterações pós-transcricionais <ul style="list-style-type: none"> • <i>Splicing</i> aberrante de RNAm • Micro-RNAs afetando a estabilidade e tradução do RNAm Expressão gênica: estabilidade / <i>turnover</i> de proteína

mTOR, alvo mamífero de rapamicina; RNAm, RNA mensageiro; PI3, fosfatidilinositol-3.

Uma vez que cada miRNA pode regular até 200 diferentes genes-alvo, a superexpressão ou subexpressão de miRNAs pode ter disseminado efeitos oncogênicos, porque muitos genes condutores serão desregulados. Os miRNAs não codificantes que causam impacto na expressão gênica e contribuem para a oncogênese são denominados como oncomiRs.

A Figura 15-2 é um diagrama apresentando como mutações em reguladores específicos de crescimento e em protetores globais de DNA e da integridade do genoma comprometem a homeostasia normal (Fig. 15-2A), levando a um círculo vicioso que causa perda de controle do ciclo celular, proliferação descontrolada, interrupção da diferenciação e defeitos na apoptose (Fig. 15-2B).

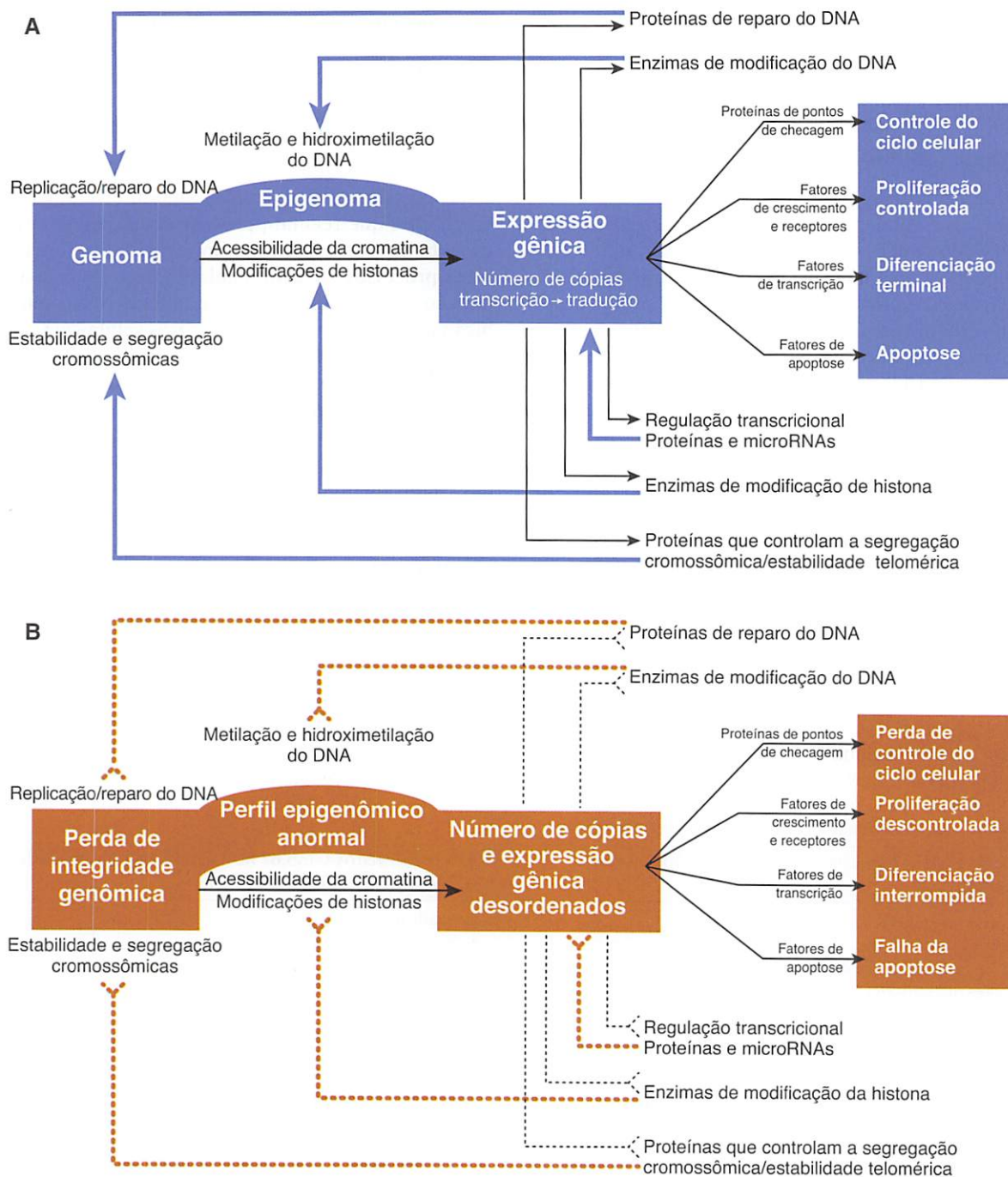


Figura 15-2 A, Visão geral das vias genéticas normais que controlam a homeostase do tecido normal. As informações codificadas no genoma (*setas pretas*) resultam na expressão gênica normal, conforme modulada pelo estado epigenômico. Muitos genes fornecem *feedback* negativo (*setas roxas*) para garantir a homeostase normal. B, Perturbações na neoplasia. As anormalidades na expressão gênica (*setas pretas tracejadas*) levam a um círculo vicioso de *feedback* positivo (*linhas tracejadas marrons*) de expressão gênica e integridade do genoma progressivamente mais desordenada.

Oncogenes Ativados e Genes Supressores Tumorais

Ambas as classes de genes condutores — aqueles com efeitos específicos sobre a proliferação celular ou a sobrevivência e aqueles com efeitos globais no genoma ou integridade do DNA (veja a Tabela 15-1) — podem ser adicionalmente subdivididos em uma ou duas categorias funcionais, dependendo de como, caso sofram mutações, eles dirigem a oncogênese.

A primeira categoria inclui os **proto-oncogenes**. Esses são genes normais que, quando sofrem mutação por muitos caminhos específicos, tornam-se genes condutores através de alterações que conduzem a *níveis excessivos de atividade*. Uma vez que sofrem mutação por esse caminho, os genes condutores desse tipo são denominados **oncogenes ativados**. Apenas uma única mutação em um alelo pode ser suficiente para ativação, e as mutações que ativam um proto-oncogene podem variar desde mutações pontuais altamente específicas, causando a desregulação ou a hiperatividade de uma proteína, passando por translocações cromossômicas que guiam a superexpressão de um gene, até eventos de amplificação gênica que criam uma superabundância do RNA codificado e do produto proteico (Fig. 15-3).

A segunda e mais comum categoria de genes condutores inclui os **genes supressores de tumor (TSGs, do inglês tumor suppressor genes)**, no quais mutações causam uma *perda da expressão* de proteínas necessárias para controlar o desenvolvimento de neoplasias. Para guiar a oncogênese, a perda de função de um TSG requer tipicamente mutações em ambos os alelos. Existem muitos caminhos pelos quais uma célula pode perder a função dos alelos TSG. Os mecanismos de perda de função podem variar desde mutações de sentido trocado (*missense*), sem sentido (*nonsense*), ou de mudança de matriz de leitura (*frameshift*) até deleções gênicas ou perda de uma parte ou mesmo um cromossomo inteiro. A perda de função dos TSGs também pode resultar de silenciamento epigenômico

transcricional, em virtude da alteração da conformação da cromatina ou da metilação do promotor (Cap. 3), ou ao silenciamento traducional pelos miRNAs ou perturbações em outros componentes da estrutura traducional (veja o Quadro).

Heterogeneidade Celular dentro de Tumores Individuais

O acúmulo de mutações gênicas condutoras não ocorre sincronicamente, em sintonia, em todas as células do tumor. Ao contrário, o câncer evolui ao longo de várias linhagens dentro de um tumor, como eventos mutacionais e epigenéticos aleatórios em diferentes células ativando os proto-oncogenes e paralisando a maquinaria para manter a integridade do genoma, levando a mais alterações genéticas, em um círculo vicioso de mais mutações e agravamento do controle do crescimento. As linhagens que experimentam um aumento do crescimento, sobrevivência, invasão e disseminação a distância virão a predominar conforme o câncer evolui e progride (veja o Quadro). Dessa forma, o clone original de células neoplásicas evolui e dá origem a várias sublinhagens, cada uma carregando um conjunto de mutações e alterações epigenômicas que são diferentes, mas se sobrepõem com o que é carregado em outras sublinhagens. O perfil de mutações e alterações epigenômicas pode diferir entre as mutações primárias e suas metástases, entre diferentes metástases e mesmo entre as células do tumor original ou dentro de uma única metástase. Um paradigma para o desenvolvimento de câncer, como ilustrado na Figura 15-4, fornece um quadro conceitual útil para considerar o papel da genômica e das alterações epigenômicas na evolução do câncer, um ponto que ressaltamos ao longo deste capítulo. É um modelo geral que se aplica a todos os cânceres.

Embora o foco deste capítulo seja sobre genômica e as alterações epigenômicas dentro do tumor, o tecido circundante normal também desempenha um papel importante ao fornecer o suprimento de sangue que nutre o tumor, permitindo que as células cancerosas escapem do tumor e deem

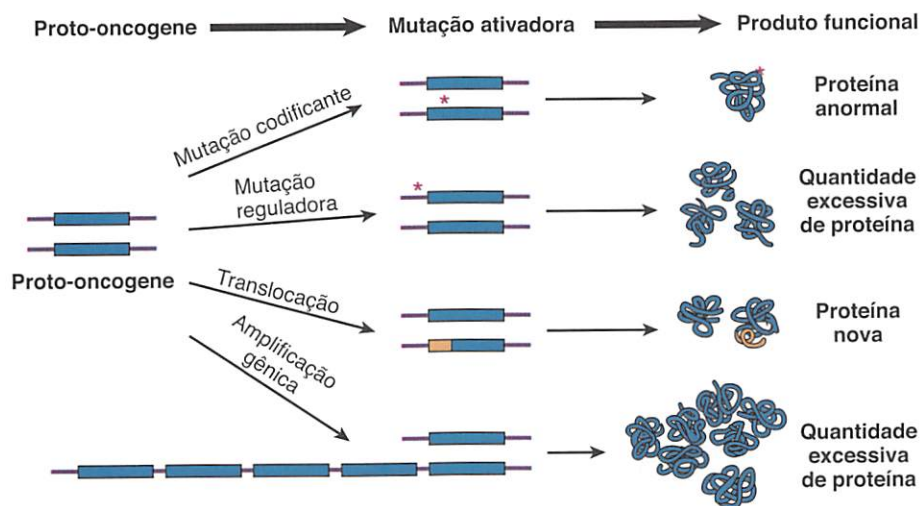


Figura 15-3 Diferentes mecanismos mutacionais levando à ativação de proto-oncogene. Estes incluem uma mutação pontual única, levando a uma mudança de aminoácido que altera a função das proteínas, mutações ou translocações que aumentam a expressão de um oncogene, uma translocação cromossômica que produz um produto novo com propriedades oncogênicas e amplificação gênica levando a quantidades excessivas do produto gênico.

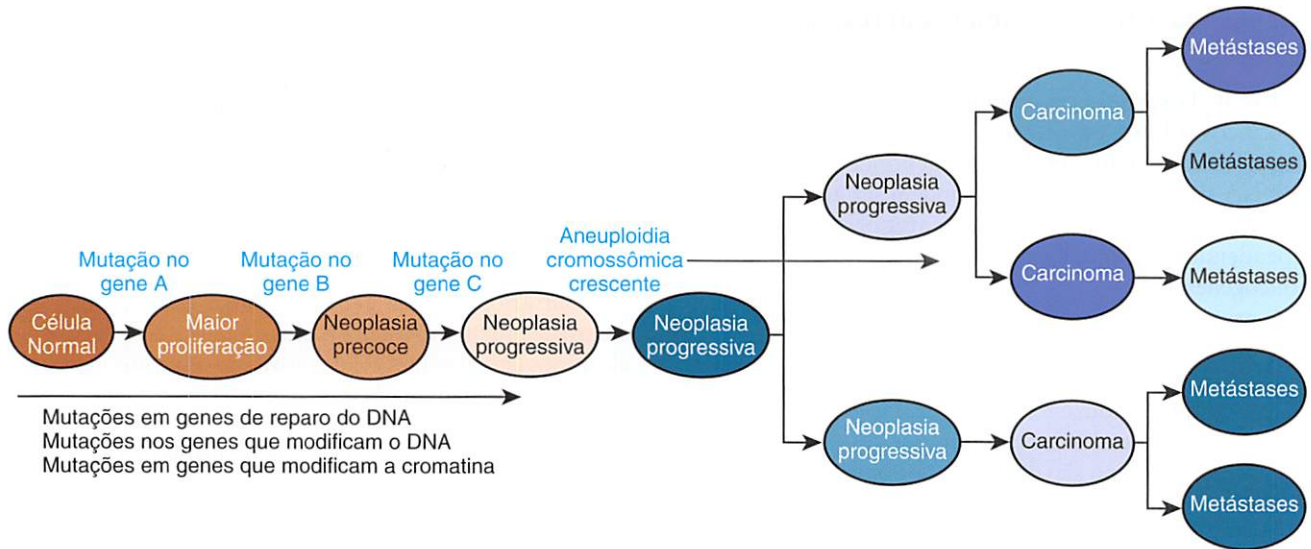


Figura 15-4 Estágios na evolução do câncer. Os graus crescentes de anormalidade são associados a perda sequencial de genes supressores de tumor de vários cromossomos e ativação de proto-oncogenes, com ou sem um defeito concomitante no reparo do DNA. Várias linhagens, carregando mutações diferentes e perfis epigenômicos variados, ocorrem dentro do tumor primário, em si, entre o câncer primário e as metástases e entre as diferentes metástases.

BASE GENÉTICA DO CÂNCER

Independentemente do fato de um câncer ocorrer esporadicamente em um indivíduo, como resultado de **mutação somática**, ou repetidamente em muitos indivíduos em uma família como um traço hereditário, o câncer é uma doença genética.

- Genes nos quais mutações causam câncer são denominados de **genes condutores**, e as mutações causadoras de câncer nesses genes são **mutações condutoras**.
- Genes condutores classificam-se em duas categorias distintas: **Oncogenes ativados** e **genes supressores de tumor (TSGs)**.
- Um **oncogene ativado** é um alelo mutante de um **proto-oncogene**, uma classe de genes que codifica proteínas celulares normais que promovem o crescimento e a sobrevivência celular. Os oncogenes facilitam a transformação maligna, estimulando a proliferação ou inibindo a apoptose. Oncogenes que codificam proteínas como, por exemplo, as seguintes:
 - Proteínas em vias de sinalização para a proliferação celular
 - Fatores de transcrição que controlam a expressão de genes promotores do crescimento
 - Inibidores da maquinaria da morte celular programada
- Um **TSG** é um gene em que a perda da função através de mutação ou silenciamento epigenômico remove diretamente os controles reguladores normais sobre o crescimento celular ou conduz indiretamente a essas perdas através de uma taxa de mutação aumentada ou expressão

gênica aberrante. Os TSGs codificam proteínas envolvidas em muitos aspectos da função celular, incluindo a manutenção do número e estrutura cromossômicos corretos, proteínas de reparo do DNA, proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular, proliferação celular ou inibição do contato, apenas para citar alguns exemplos.

- **Iniciação do tumor** pode ser causada por tipos diferentes de alterações genéticas. Essas alterações incluem mutações como, por exemplo, as seguintes:
 - Mutações de ativação ou ganho de função, incluindo amplificação gênica, mutações pontuais e mutações do promotor, que transformam um alelo de um proto-oncogene em um oncogene
 - Mutações ectópicas e heterocrônicas (Cap. 11) dos proto-oncogenes
 - **Translocações cromossômicas** que causam expressão anormal de genes ou criam genes quiméricos que codificam proteínas com propriedades funcionais novas
 - Perda de função de ambos os alelos, ou uma mutação negativa dominante de um alelo dos TSGs
- A **progressão tumoral** ocorre como resultado do acúmulo de dano genético adicional, através de mutações ou silenciamento epigenético, de genes condutores que codificam a maquinaria que repara o DNA danificado e mantém a normalidade citogenética. Uma consequência adicional do dano genético é a expressão de genes alterada que promove a vascularização e a disseminação do tumor através de invasão local e de metástases a distância.

metástases, e protegendo o tumor do ataque imune. Assim, o câncer é um processo complexo dentro do tumor e entre o tumor e os tecidos normais que o circundam.

CÂNCER EM FAMÍLIAS

Embora essencialmente todos os indivíduos estejam sob risco para algum câncer em algum momento durante suas vidas, muitas formas de câncer apresentam uma incidência

mais alta em parentes de pacientes do que na população geral. Em alguns casos, essa incidência aumentada é decorrente primariamente da herança de um único gene mutante com alta penetrância. Essas mutações resultam em **síndromes de câncer hereditário** (veja, por exemplo, os **Casos 7, 15, 29, 39 e 48**) seguindo os padrões mendelianos de herança que foram apresentados no Capítulo 7. Entre essas síndromes, sabemos atualmente de aproximadamente 100 genes diferentes em que mutações deletérias tornam

o risco muitas vezes mais elevado para o câncer em comparação com a população geral. Existem também muitas dezenas de distúrbios genéticos adicionais que, geralmente, não são considerados como sendo síndromes de câncer hereditário e ainda incluem alguma predisposição aumentada para o câncer (**Caso 6**) (p. ex., o risco aumentado durante a vida de 10 a 20 vezes para leucemia na síndrome de Down [Cap. 6]). Apesar desses exemplos nítidos, é importante enfatizar que nem todas as famílias com uma incidência aparentemente aumentada de câncer podem ser explicadas por distúrbios genéticos claramente reconhecidos ou mendelianos conhecidos. Essas famílias provavelmente representam os efeitos do ambiente compartilhado e uma ou mais variantes genéticas que aumentam a suscetibilidade, e são, portanto, classificadas como multifatoriais, com herança complexa (Cap. 8), conforme será explorado mais adiante neste capítulo.

Embora indivíduos com uma síndrome de câncer hereditário representem provavelmente menos do que 5% de todos os pacientes com câncer, a identificação de uma base genética para sua doença tem grande importância tanto para o manejo clínico dessas famílias quanto para a compreensão do câncer em geral. Primeiramente, os parentes de indivíduos com fortes predisposições hereditárias, que são mais frequentes devido a mutações monogênicas, podem ser indicados para fazer testes genéticos e aconselhamento a fim de fornecer o esclarecimento adequado ou um monitoramento e uma terapia mais intensivos, dependendo dos resultados dos testes. Em segundo lugar, como é o caso em muitas doenças comuns, a compreensão das formas hereditárias da doença fornece informações fundamentais para os mecanismos patológicos que vão muito além das raras formas hereditárias em si. Esses conceitos gerais são ilustrados nos exemplos discutidos nas próximas seções.

Oncogenes Ativados em Síndromes de Câncer Hereditário

Adenomatose Endócrina Múltipla Tipo 2

A variante tipo A da adenomatose endócrina múltipla tipo 2 (MEN2) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por uma alta incidência de carcinoma medular da tireoide que frequentemente, mas nem sempre, está associado a feocromocitoma, adenomas paratireóideos benignos, ou a ambos. Pacientes com a variante tipo B mais rara, denominada MEN2B, apresentam, além dos tumores vistos em pacientes com MEN2A, espessamento dos nervos e o desenvolvimento de tumores neurais benignos, conhecidos como **neuromas**, na superfície mucosa da boca e lábios e ao longo do trato gastrointestinal.

As mutações responsáveis pelo MEN2 encontram-se no gene *RET*. Indivíduos que herdaram uma mutação ativante no *RET* apresentam uma chance superior a 60% de desenvolver um tipo específico de carcinoma (medular) de tireoide, embora testes mais sensíveis, como testes sanguíneos para tireocalcitona ou catecolaminas urinárias sintetizadas por feocromocitomas, estejam anormais em bem mais de 90% de heterozigotos para MEN2.

O *RET* codifica uma proteína da superfície celular que contém um domínio extracelular que pode ligar moléculas sinalizadoras e um domínio tirosina quinase citoplasmático. Tirosinas quinases são uma classe de enzimas que fosforilam tirosinas em proteínas. A fosforilação da tirosina inicia uma cascata de mudanças de sinalização de interações proteína-proteína e DNA-proteína e na atividade enzimática de muitas proteínas (Fig. 15-5). Normalmente, receptores de tirosina quinase devem ligar moléculas de sinalização específicas a fim de sofrer a mudança conformacional que os tornam enzimaticamente ativos e capazes de fosforilar outras proteínas celulares. As mutações em *RET* que causam MEN2A aumentam sua atividade quinase mesmo na ausência de seu ligante (um estado denominado de ativação constitutiva).

O gene *RET* é expresso em muitos tecidos do organismo e é necessário para o desenvolvimento embrionário normal dos gânglios autônomos e rins. Não está claro porque as mutações que ativam a linhagem germinativa nesse proto-oncogene resultam em um câncer específico de tipos histológicos distintos, restritos aos tecidos específicos, enquanto outros tecidos em que o oncogene é expresso não desenvolvem tumores. De modo interessante, o *RET* é o mesmo gene implicado na doença de Hirschsprung (**Caso 22**) (Cap. 8), embora aquelas mutações geralmente sejam mutações de perda de função não ativadoras. Existe, contudo, algumas famílias nas quais a *mesma* mutação em *RET* pode agir como um oncogene ativado em alguns tecidos (como a tireoide) e causar MEN2A, enquanto não têm função suficiente em outros tecidos, como os neurônios entéricos em desenvolvimento do trato gastrointestinal, resultando em doença de Hirschsprung. Desse modo, mesmo a mutação idêntica pode ter efeitos diferentes em tecidos diferentes.

A Teoria dos Dois Eventos de Inativação de Gene Supressor de Tumor no Câncer

Conforme introduzido anteriormente, enquanto as proteínas codificadas por proto-oncogenes promovem câncer quando ativadas ou superexpressas, mutações nos TSGs contribuem para a condição maligna por um mecanismo diferente, a perda de função de ambos os alelos do gene. Os produtos de muitos TSGs atualmente foram isolados e caracterizados, sendo alguns deles apresentados na Tabela 15-2.

A existência de mutações TSG levando ao câncer foi proposta há cerca de 5 décadas para explicar por que certos tumores podem ocorrer em formas hereditárias ou esporádicas (Fig. 15-6; veja a discussão mais adiante nesta seção). Foi sugerido que a forma hereditária do câncer infantil **retinoblastoma** (veja a próxima seção) pode ser iniciada quando uma célula em uma pessoa heterozigota para uma mutação da *linhagem germinativa* no TSG do retinoblastoma, necessária para impedir o desenvolvimento do câncer, é submetida a um *segundo* evento *somático* que inativa os outros alelos do gene do retinoblastoma. Em consequência desse segundo evento somático, a célula perde a função de ambos os alelos, dando origem a um tumor. Na forma esporádica de retinoblastoma, ambos os alelos também são inativados, mas, nesse caso, a inativação resulta de dois eventos somáticos que ocorrem na mesma célula.

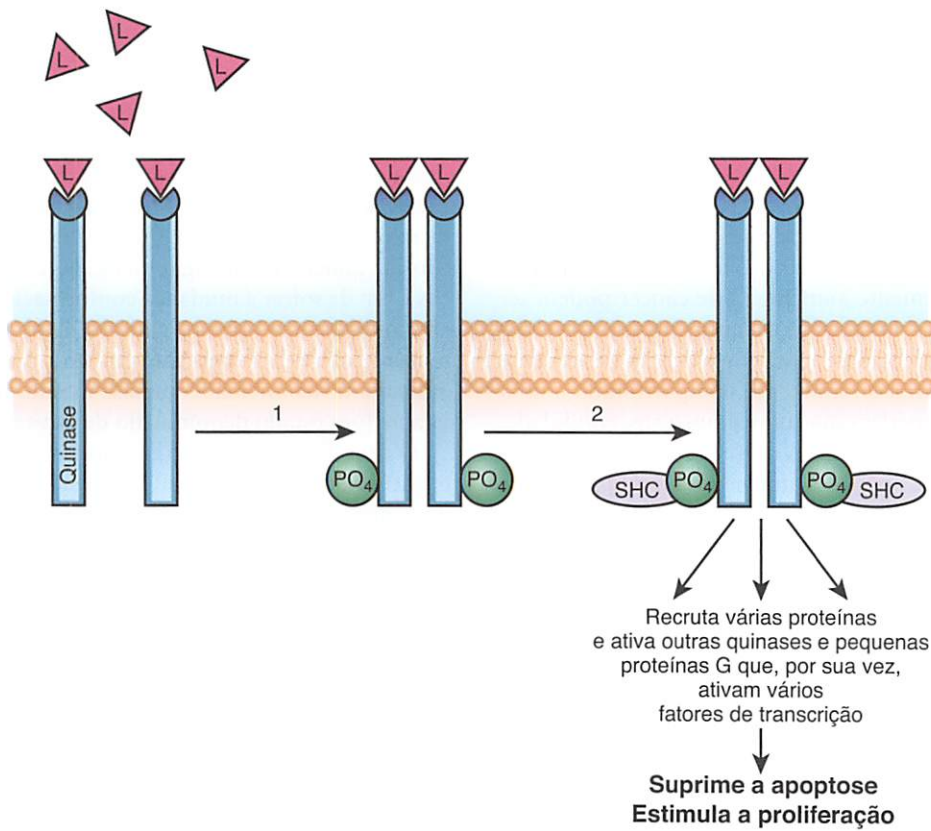


Figura 15-5 Diagrama esquemático da função do receptor Ret, o produto do proto-oncogene *RET*. Após a ligação de um ligante (L), como o fator de crescimento derivado da glia ou neurturina, ao domínio extracelular, a proteína dimeriza e ativa seu domínio quinase intracelular para resíduos de tirosina específicos autofosforilados. Estes, em seguida, ligam-se à proteína adaptadora SHC, que desencadeia várias cascatas de interações de proteínas complexas envolvendo outras serina-treoninas e quinases fosfatidilinositol e pequenas proteínas G, que, por sua vez, ativam outras proteínas, em última análise, ativando determinados fatores de transcrição que suprimem a apoptose e estimulam a proliferação celular. Mutações no *RET* que resultam em uma variante tipo A de adenomatose endócrina múltipla, tipo 2 (MEN2A) causam a dimerização inapropriada e a ativação de sua própria quinase intrínseca sem ligação ao ligante.

TABELA 15-2 Genes Supressores de Tumor Selecionados

Gene	Produto Gênico e Possível Função	Distúrbios em que o Gene é Afetado	
		Familiares	Esporádicos
<i>RB1</i>	p110 Regulação do ciclo celular	Retinoblastoma	Retinoblastoma, carcinomas de pulmão de pequenas células, câncer de mama
<i>TP53</i>	p53 Regulação do ciclo celular	Síndrome de Li-Fraumeni	Câncer de pulmão, câncer de mama, muitos outros
<i>APC</i>	APC Várias funções na regulação da proliferação e adesão celular	Polipose adenomatosa familiar	Câncer colorretal
<i>BVS</i>	VHL Faz parte de um complexo de destruição citoplasmática com APC que, normalmente, inibe a indução do crescimento dos vasos sanguíneos quando o oxigênio está presente	Síndrome de von Hippel-Lindau	Carcinoma renal de células claras
<i>BRCA1, BRCA2</i>	BRCA1, BRCA2 Reparo de cromossomos em resposta a quebras de DNA de dupla-fita	Câncer de mama e ovário familiares	Câncer de mama, câncer de ovário
<i>MLH1, MSH2</i>	MLH1, MSH2 Reparo de nucleotídeos mal pareados entre as fitas do DNA	Síndrome de Lynch	Câncer colorretal

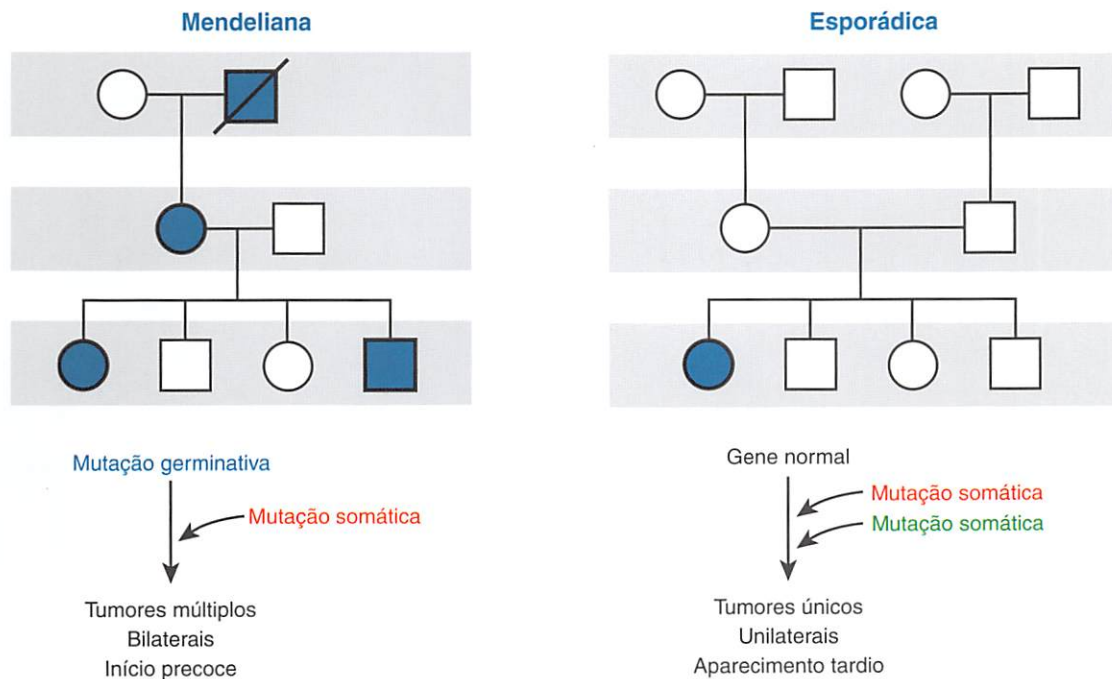


Figura 15-6 Comparação de formas mendeliana e esporádica de cânceres como retinoblastoma e polipose familiar do colo. Veja o texto para discussão.

Esse assim chamado modelo de dois eventos (*two-hit model*) atualmente é amplamente aceito como a explicação para muitas neoplasias hereditárias juntamente com o retinoblastoma, incluindo a **polipose familiar do colo**, o **câncer de mama familiar**, a **neurofibromatose tipo 1 (NF1)**, a **síndrome de Lynch** e a **síndrome de Li-Fraumeni**.

Genes Supressores de Tumor em Síndromes de Câncer Autoss micas Dominantes

Retinoblastoma

O retinoblastoma é o protótipo de doenças causadas por muta o em um TSG e   um tumor maligno raro da retina em crianças, com uma incidência de aproximadamente um em 20.000 nascimentos (Fig. 15-7) (**Caso 39**). O diagnóstico de um retinoblastoma geralmente deve ser seguido pela retirada do olho afetado, embora tumores menores, diagnosticados em um estágio precoce, possam ser tratados por terapia local de modo que a visão possa ser conservada.

Aproximadamente 40% dos casos de retinoblastoma são de forma hereditária, em que a criança (conforme discutido recentemente e como representado geralmente pela família apresentada na Figura 15-6) herda um alelo mutante no *locus* do retinoblastoma (*RB1*) através da linhagem germinativa de um pai heterozigoto ou, mais raramente, de um pai com mosaicismos da linhagem germinativa para uma muta o *RB1* (Cap. 7). Nessas crianças, as células da retina, que se parecem com todas as outras células do organismo, já estão carregando um alelo *RB1* defeituoso herdado, sofrem uma muta o somática ou outra altera o no alelo normal remanescente, levando

À perda de ambas as cópias do gene *RB1* e iniciando o desenvolvimento de um tumor em cada uma dessas células (Fig. 15-8).

O distúrbio parece ser hereditário como um traço dominante porque o grande número de retinoblastos primordiais e sua rápida taxa de prolifera o tornam muito provável que ocorra uma muta o somática como um segundo evento em um ou mais dos mais de 10^6 retinoblastos já carregando uma muta o *RB1* hereditária. Uma vez que a chance de um segundo evento   tão grande, ela ocorre frequentemente em mais de uma célula e, desse modo, heterozigotos para o distúrbio frequentemente apresentam tumores originando-se em sítios múltiplos, como os **tumores multifocais** em um olho, em ambos os olhos (**retinoblastoma bilateral**), ou em ambos os olhos, bem como na glândula pineal (denominado de retinoblastoma “trilateral”). Contudo, vale ressaltar que a ocorrência de um segundo caso   uma questão aleatória e não ocorre em 100% dos casos; a penetrância do retinoblastoma, portanto, embora superior a 90%, não   completa.

Os outros 60% dos casos de retinoblastoma são esporádicos; nesses casos, *ambos* os alelos *RB1* em uma única célula da retina sofreram muta o ou inativa o independentemente aleatória, e a criança não carrega uma muta o *RB1* herdada através da linhagem germinativa. Uma vez que dois eventos na mesma célula são um fato estatisticamente raro, existe geralmente apenas um único tumor clonal, e o retinoblastoma é detectado em uma localiza o (unifocal) em apenas um olho. Contudo, o tumor unilateral não   garantia de que a criança não tem a forma hereditária de retinoblastoma, uma vez que



Figura 15-7 Retinoblastoma em uma menina jovem, evidenciado como um reflexo branco no olho esquerdo afetado, quando a luz reflete diretamente a superfície do tumor. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

15% dos pacientes com o tipo hereditário desenvolvem um tumor apenas em um olho. Outra diferença entre tumores hereditários e esporádicos é que a idade média de surgimento da forma esporádica é na primeira infância, mais tarde do que em crianças com a forma hereditária (veja a Fig. 15-6), refletindo o tempo médio mais prolongado necessário para ocorrerem duas mutações, em vez de uma.

Em uma pequena porcentagem de pacientes com retinoblastoma, a mutação responsável é uma deleção citogeneticamente detectável ou a translocação da porção do cromossomo 13 que contém o gene *RB1*. Tais alterações cromossômicas, caso elas também perturbem genes adjacentes ao *RB1*, podem levar a características dismórficas adicionais às do retinoblastoma.

Natureza do Segundo Evento. De modo característico, para o retinoblastoma, bem como para outras síndromes de câncer hereditário, o primeiro evento é uma mutação herdada, que é uma mudança na sequência do DNA. O segundo evento, contudo, pode ser causado por uma variedade de mecanismos genéticos, epigenéticos ou genômicos (veja a Fig. 15-8); embora seja mais frequentemente uma mutação somática, a perda de função *sem* mutação, tal como ocorre com o silenciamento epigenético (Cap. 3), também foi observada em algumas células neoplásicas. Embora diversos mecanismos tenham sido documentados, o tema comum é a perda de função de *RB1*. O produto do gene *Rb1*, a p110 Rb1, é uma fosfoproteína que normalmente regula a entrada da célula na fase S do ciclo celular (Cap. 2). Desse modo, a perda do gene *RB1* e/ou a ausência do produto do gene *RB1* normal (por qualquer mecanismo) privam as células de um ponto de checagem importante e permitem uma proliferação descontrolada (veja a Tabela 15-2).

Perda de Heterozigidade. Além das mutações e do silenciamento epigenético, um novo mecanismo genômico foi descoberto quando os geneticistas fizeram uma descoberta incomum, mas altamente significativa, ao comparar polimorfismos do DNA no *locus RB1* no DNA de células normais com aqueles presentes no tumor de retinoblastoma do mesmo paciente. Indivíduos com retinoblastoma que eram heterozigotos nos *loci* polimórficos ao lado do *locus RB1* em tecidos normais (veja a Fig. 15-8) tinham tumores que continham alelos provenientes apenas de um de seus dois homólogos do cromossomo 13, revelando uma **perda de heterozigidade (LOH, do inglês loss of heterozygosity)** no DNA do tumor e ao redor do *locus RB1*. Além disso, em casos familiares, os marcadores do cromossomo 13 retidos foram os herdados do genitor afetado, ou seja, o cromossomo com o alelo *RB1* anormal. Desse modo, nesses casos, a LOH representa o segundo evento do alelo remanescente. A LOH pode ocorrer por deleção intersticial, mas também existem outros mecanismos, como recombinação mitótica ou monossomia do 13, em virtude da não disjunção (veja a Fig. 15-8).

A LOH é o mecanismo mutacional mais comum pelo qual a função do alelo *RB1* normal remanescente é perturbada em heterozigotos, embora cada um dos mecanismos mostrados na Figura 15-8 tenha sido documentado em pacientes diferentes. A LOH é uma característica de tumores em diversas neoplasias, tanto hereditárias quanto esporádicas, e frequentemente é considerada como uma evidência para a existência de um TSG na região de LOH.

Câncer de Mama Familiar devido a Mutações em *BRCA1* e *BRCA2*

O câncer de mama é comum. Entre todos os casos dessa doença, uma pequena proporção (≈3% a 5%) parece ser decorrente de uma predisposição mendeliana com padrão de

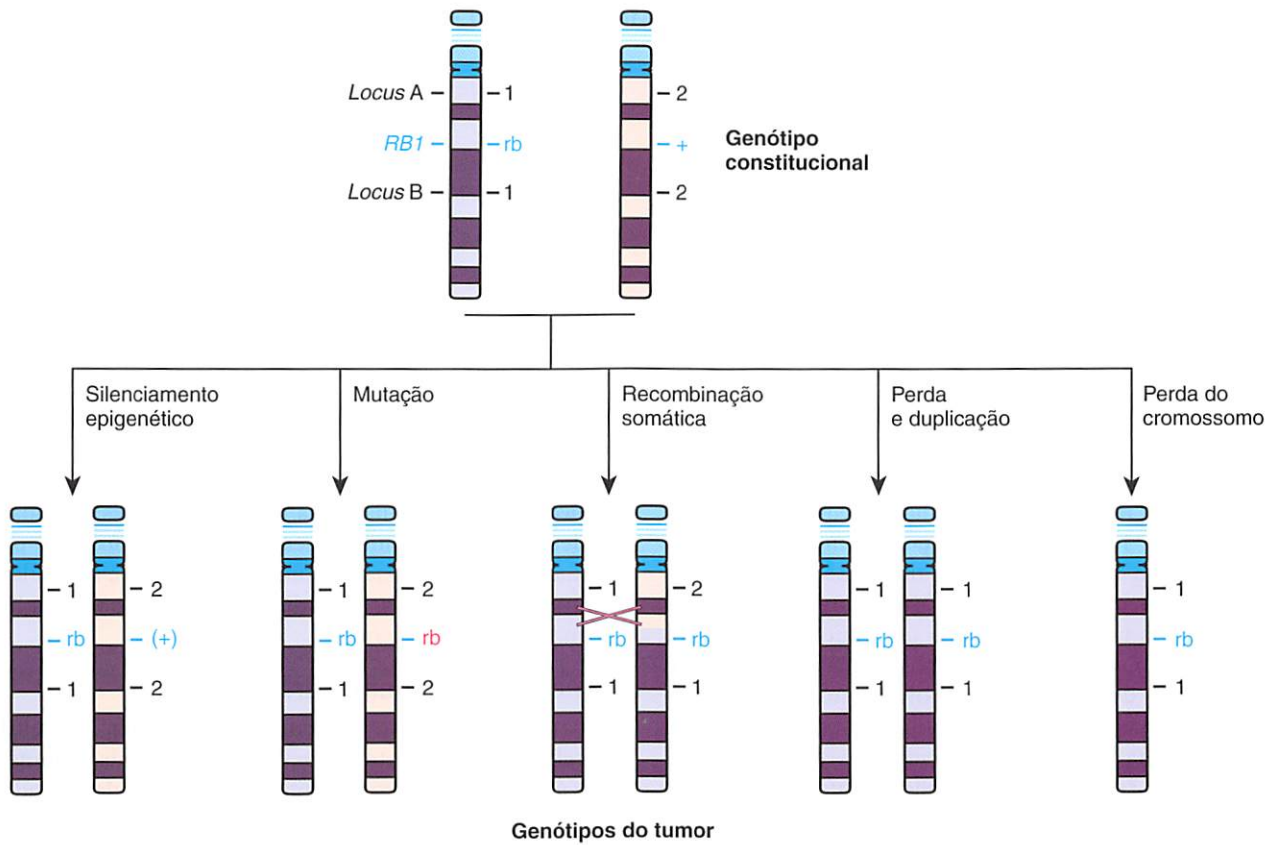


Figura 15-8 Mecanismos cromossômicos que podem conduzir à perda de heterozigidade para marcadores de DNA em ou próximos de um gene supressor de tumor em um indivíduo heterozigoto para uma mutação germinativa herdada. A figura mostra os eventos que constituem o “segundo evento” que conduz ao retinoblastoma com perda de heterozigidade (LOH). Eventos locais como mutação, conversão gênica ou silenciamento transcricional por metilação do promotor, no entanto, podem causar a perda da função de ambos os genes de *RB1* sem produzir LOH. +, alelo normal, rb, alelo mutante.

herança dominante e alta penetrância que aumenta o risco de câncer de mama na mulher de quatro a sete vezes acima dos 12% de risco durante a vida observados na população feminina em geral. Nessas famílias, observamos frequentemente aspectos característicos de câncer hereditário (ao contrário do esporádico): múltiplos indivíduos afetados em uma família, idade de manifestação mais precoce, doença bilateral, frequentemente multifocal, ou um segundo tumor de mama primário independente e segundas neoplasias primárias em outros tecidos como ovário e próstata.

Embora diversos genes em que mutações causam formas mendelianas altamente penetrantes de câncer de mama tenham sido descobertos a partir de estudos em famílias, os dois genes responsáveis pela maioria de todos os cânceres de mama hereditários são *BRCA1* e *BRCA2* (Caso 7). Juntos, esses dois TSGs são responsáveis por aproximadamente metade e um terço, respectivamente, dos cânceres de mama familiares autossômicos dominantes. Numerosos alelos mutantes de ambos os genes atualmente estão catalogados. Mutações no *BRCA1* e *BRCA2* também estão associadas a um aumento significativo no risco de câncer de ovário e das trompas de falópio em mulheres heterozigotas. Além disso, mutações em *BRCA2* e, em uma extensão menor, em *BRCA1*, também são responsáveis por 10% a 20% de

todos os cânceres de mama em homens e aumentam o risco de câncer de mama em homens em 10 a 60 vezes acima do 0,1% observado entre os homens da população geral durante a vida (Tabela 15-3).

Os produtos dos genes *BRCA1* e *BRCA2* são proteínas nucleares contidas dentro do mesmo complexo de multiproteínas. Esse complexo foi implicado na resposta celular à quebra de DNA de dupla-fita, como ocorre normalmente, por exemplo, durante a recombinação homóloga ou anormalmente como um resultado de dano ao DNA. Como pode ser esperado para qualquer TSG, o tecido tumoral de heterozigotos para mutações *BRCA1* e *BRCA2* frequentemente demonstra LOH com perda do alelo normal.

Penetrância das Mutações *BRCA1* e *BRCA2*. A detecção pré-sintomática de mulheres sob risco de desenvolvimento de câncer de mama como um resultado de qualquer um desses genes de suscetibilidade depende de detectar mutações claramente patogênicas por sequenciamento dos genes. Com o propósito de tratamento e aconselhamento do paciente, seria útil conhecer o risco durante a vida do desenvolvimento de câncer da mama nos indivíduos, sejam homens ou mulheres, que são portadores de mutações específicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, em comparação

TABELA 15-3 Riscos de Câncer durante a Vida em Portadores de Mutações *BRCA1* ou *BRCA2* em Comparação com a População em Geral

Tipo de Câncer	Risco da População Geral	Risco de Câncer quando uma Mutação está Presente	
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Mama em mulheres	12%	50%-80%	40%-70%
Segundo câncer de mama primário em mulheres	3,5% no prazo de 5 anos Até 11%	27% no prazo de 5 anos	12% no prazo de 5 anos 40%-50% em 20 anos
Ovário	1%-2%	24%-40%	11%-18%
Mama masculino	0,1%	1%-2%	5%-10%
Próstata	15% (Origem norte-europeia) 18% (afro-americanos)	< 30%	< 39%
Pancreático (ambos os sexos)	0,50%	1%-3%	2%-7%

Dados de Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL: *BRCA1* and *BRCA2* hereditary breast and ovarian cancer. Atualizada em 26 de setembro, 2013. In Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, editors: GeneReviews[Internet], Seattle, University of Washington, Seattle, 1993-2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>.

com o risco na população masculina ou feminina em geral (veja a Tabela 15-3). Estudos iniciais demonstraram um risco superior a 80% de câncer de mama até a idade de 70 anos em mulheres heterozigotas para mutações *BRCA1* deletérias, com um valor estimado um pouco inferior para portadoras da mutação *BRCA2*. Essas estimativas dependem de estimativas do risco de desenvolvimento de câncer em parentes do sexo feminino em famílias verificadas porque o câncer de mama já tinha ocorrido muitas vezes em pessoas da família; ou seja, famílias em que a mutação específica *BRCA1* ou *BRCA2* era altamente penetrante.

Quando estimativas de risco similares foram feitas a partir de estudos baseados em populações, contudo, nos quais as mulheres portadoras das mutações *BRCA1* e *BRCA2* não foram selecionadas, porque elas eram membros de famílias nas quais muitos casos de câncer de mama já tinham se desenvolvido, as estimativas de risco eram mais baixas e variavam de 40% a 50% até a idade de 70 anos. A discrepância entre a penetrância dos alelos mutantes em famílias com múltiplas ocorrências de câncer de mama e a penetrância observada em mulheres identificadas pela triagem populacional e não pela história familiar sugere que outros fatores genéticos ou ambientais devem desempenhar um papel na penetrância final das mutações *BRCA1* e *BRCA2* em mulheres heterozigotas para essas mutações.

Além das mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, mutações em outros genes também podem causar síndromes de câncer de mama com herança autossômica dominante, embora menos comumente. Essas síndromes, que incluem as síndromes de Li-Fraumeni, do câncer gástrico difuso hereditário, de Peutz-Jeghers e de Cowden, demonstram riscos de câncer de mama durante a vida que se aproximam daqueles observados nos portadores de mutações *BRCA1* e *BRCA2*, bem como riscos para outras formas de câncer como sarcomas, tumores cerebrais, e carcinomas do estômago, tireoide e intestino delgado.

Frente a uma família com múltiplos indivíduos afetados com câncer de mama, frequentemente os médicos procuram distinguir sinais no paciente e na história familiar para ajudar a orientar a escolha de quais genes irão analisar (veja o Quadro). Contudo, o rápido declínio no custo do sequenciamento de um gene ou mesmo do sequenciamento de genoma completo tem possibilitado o desenvolvimento de painéis

gênicos, nos quais uma dúzia ou mais de genes candidatos podem ser testada simultaneamente e com precisão para mutações, frequentemente com um custo que é equivalente ou menor ao que era cobrado previamente para analisar apenas um ou dois genes.

Câncer de Colo Hereditário

O câncer colorretal, uma condição maligna das células epiteliais do colo e reto, é uma das formas mais comuns de câncer. Ele afeta aproximadamente 1,3 milhão de indivíduos em todo o mundo por ano (150.000 dos quais estão nos Estados Unidos) e é responsável por aproximadamente 10% a 15% de todos os cânceres. A maior parte dos casos é esporádica, mas uma pequena proporção de casos de câncer de colo é familiar, entre os quais encontram-se duas condições autossômicas dominantes: polipose adenomatosa familiar (PAF) e a síndrome de Lynch (SL), juntamente com suas variantes.

Polipose Adenomatosa Familiar. A PAF (Caso 15) e sua subvariante, síndrome de Gardner, juntas têm uma incidência de aproximadamente um para 10.000. Em heterozigotos para PAF, pólipos adenomatosos benignos totalizando muitas centenas se desenvolvem no colo durante as primeiras 2 décadas de vida. Em quase todos os casos, um ou mais pólipos tornam-se malignos. A remoção cirúrgica do colo (colectomia) previne o desenvolvimento de doença maligna. Uma vez que esse distúrbio é herdado como um traço autossômico dominante, parentes de pessoas afetadas devem ser examinados periodicamente por colonoscopia. A PAF é causada por mutações de perda de função em um TSG conhecido como gene *APC* (assim chamado em virtude de a condição ser anteriormente denominada *adenomatous polyposis coli*). A síndrome de Gardner também ocorre devido a mutações no *APC* e, portanto, é alélica à PAF. Pacientes com síndrome de Gardner têm, além dos pólipos adenomatosos com transformação maligna observada na PAF, outras anomalias extracolônicas, incluindo osteomas dos maxilares e desmóides, que são tumores que se originam no músculo da parede abdominal. Embora os parentes de um indivíduo comprometido com síndrome de Gardner que também é portador da mesma mutação *APC* tendam a demonstrar

também as manifestações extracolônicas da síndrome de Gardner, a mesma mutação em indivíduos não aparentados mostrou causar PAF somente em um indivíduo e síndrome de Gardner em outro. Desse modo, o fato de um indivíduo ter ou não PAF ou síndrome de Gardner não é simplesmente devido a qual mutação está presente do gene APC, mas é, provavelmente, afetado pela variação genética em outro lugar do genoma.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA AS SÍNDROMES DE CÂNCER HEREDITÁRIO

Síndrome de Li-Fraumeni (LFS): Critérios de Chompret*

- Probando com tumor pertencente ao espectro de tumores LFS (p. ex., sarcoma de tecido mole, osteossarcoma, tumor cerebral, câncer de mama na pré-menopausa, carcinoma adrenocortical, leucemia, câncer de pulmão broncoalveolar) antes de 46 anos de idade E pelo menos um parente de primeiro ou de segundo grau com tumor LFS (exceto o câncer de mama se probando tiver câncer de mama) antes de 56 anos de idade ou com múltiplos tumores; OU
- Probando com múltiplos tumores (exceto múltiplos tumores de mama), dois dos quais pertencentes ao espectro de tumores LFS e o primeiro dos quais ocorreu antes de 46 anos de idade; OU
- Paciente com carcinoma adrenocortical ou tumor do plexo coroide, independentemente da história familiar

Síndrome de Câncer Gástrico Difuso Hereditário

- História familiar de câncer gástrico difuso com dois ou mais casos de câncer gástrico, pelo menos um câncer gástrico difuso diagnosticado antes dos 50 anos
- Família com câncer de mama lobular múltiplo

Síndrome de Peutz-Jeghers

- Pólipos hamartomatosos tipo Peutz-Jeghers no intestino delgado, bem como no estômago, intestino grosso e em locais extraintestinais, incluindo a pelve renal, brônquios, vesícula biliar, vias nasais, bexiga urinária e ureteres
- Máculas pigmentadas no rosto, ao redor da mucosa oral e região perianal, mais pronunciadas na infância

Síndrome de Cowden

- Câncer de mama precoce, particularmente antes de 40 anos de idade
- Macrocefalia, especialmente de 63 cm ou mais no sexo masculino, 60 cm ou mais em mulheres
- Câncer de tireoide, particularmente do tipo folicular, antes dos 50 anos de idade
- Bócio, tireoidite de Hashimoto
- Gangliocitoma displásico do cerebelo (doença de Lhermitte-Duclos)
- Hamartomas intestinais
- Acantose glicogênica esofágica
- Achados cutâneos de tricolemomas ou sardas penianas
- Papilomas da cavidade oral

*De Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, et al: 2009 Versão dos critérios Chompret para a síndrome de Li Fraumeni, *J Clin Oncol* 27:e108, 2009.

Síndrome de Lynch. Aproximadamente 2% a 4% dos casos de câncer de cólon são atribuíveis à SL (**Caso 29**). A SL é caracterizada pela herança autossômica dominante do câncer de colo em associação a um pequeno número de pólipos adenomatosos que se iniciam precocemente na vida adulta. O número de pólipos geralmente é bastante pequeno, em contraste com as centenas a milhares de pólipos adenomatosos observados com a PAF. Entretanto, os pólipos na SL apresentam alto potencial para sofrer transformação maligna. Os heterozigotos para o gene da SL mais comumente mutado têm aproximadamente 80% de risco de desenvolvimento de câncer do colo durante a vida; mulheres heterozigotas têm um risco um pouco menor (aproximadamente 70%), mas também apresentam um risco de aproximadamente 40% de câncer de endométrio. Existem também riscos adicionais de 10% a 20% para câncer das vias biliares ou do trato urinário e do ovário. Tumores das glândulas sebáceas da pele (**síndrome de Muir-Torre**) podem ser o primeiro sinal a se manifestar na SL; desse modo, a presença desses tumores em um paciente deve aumentar a suspeita de uma possível síndrome de câncer de colo hereditário.

A SL resulta de mutações de perda de função em um de quatro genes de reparo do DNA distintos, mas relacionados (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*) e que codificam proteínas do reparo de mau pareamento (*mismatch repair*). Embora todos esses quatro genes tenham sido implicados na SL em diferentes famílias, o *MLH1* e o *MSH2* juntos são responsáveis pela vasta maioria de SL, enquanto os outros têm sido encontrados somente em alguns pacientes e frequentemente são associados a um menor grau de deficiência de reparo de mau pareamento e com uma penetrância mais baixa. Assim como os genes *BRCA1* e *BRCA2*, os genes de reparo de mau pareamento da SL são TSGs envolvidos na manutenção da integridade do genoma. Ao contrário do *BRCA1* e do *BRCA2*, contudo, os genes SL não são envolvidos em reparo de quebras de DNA de dupla-fita. Em vez disso, seu papel é reparar o pareamento de bases de DNA incorreto (*i.e.*, fazer pareamentos que não sejam A com T ou C com G) que pode ocorrer durante a replicação do DNA.

Em nível celular, o fenótipo mais marcante de células com deficiência de proteínas do reparo de mau pareamento é um enorme aumento tanto nas mutações de ponto quanto nas mutações que ocorrem durante a replicação de repetições de DNA simples, como um segmento contendo um “cordão” da mesma base, por exemplo ($A)_n$, ou um microsatélite, tal como $(TG)_n$ (Cap. 4). Acredita-se que os microsatélites sejam especialmente vulneráveis ao pareamento incorreto devido ao fato de o deslizamento da fita sendo sintetizada na fita-modelo poder ocorrer mais prontamente quando uma repetição de sequências em *tandem* curtas está sendo sintetizada. Tal instabilidade, denominada de fenótipo **instabilidade-positiva do microsatélite (MSI+)**, do inglês *microsatellite instability-positive*, ocorre em duas ordens de magnitude de frequência mais alta em células deficientes em ambas as cópias de um gene de reparo de mau pareamento. O fenótipo MSI+ é facilmente visto no DNA como três, quatro ou mesmo mais alelos de um polimorfismo microsatélite em um DNA de tumor de um indivíduo único (Fig. 15-9). Estima-se que células deficientes em ambas as cópias de um gene de reparo de mau pareamento possam ser portadoras de 100.000 mutações dentro de repetições simples em todo o genoma.

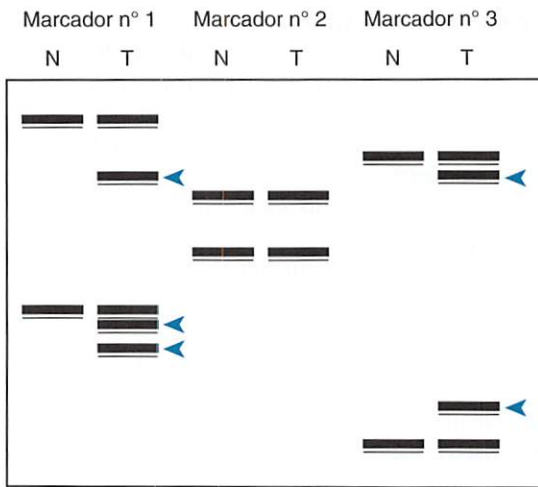


Figura 15-9 Eletroforese em gel de três marcadores polimórficos diferentes de microssatélites em amostras normais (N) e de tumor (T) de um paciente com uma mutação em *MSH2* e instabilidade de microssatélites. Embora o marcador n° 2 não mostre nenhuma diferença entre os tecidos normais e tumorais, a genotipagem dos marcadores n° 1 e n° 3 revela alelos extras (*setas azuis*), um pouco menores, um pouco maiores, que os alelos presentes no tecido normal.

Em virtude do aumento da taxa de mutação nessas classes de sequência, a perda de função dos genes de reparo de mau pareamento levará a mutações somáticas em outros genes condutores. Dois desses genes condutores foram isolados e caracterizados. O primeiro é o *APC*, cuja função e papel normais na PAF foram anteriormente descritos. O segundo é o gene *TGFBR2*, no qual mutações também causam uma síndrome de câncer de colo hereditário autossômica dominante. O *TGFBR2* codifica o receptor II do fator transformador de crescimento- β , uma serina-treonina quinase que inibe a divisão celular intestinal. O *TGFBR2* é particularmente vulnerável à mutação quando as proteínas de reparo de mau pareamento são perdidas, porque ele contém um estiramento de 10 adeninas que codificam três lisinas dentro de sua sequência codificante; a deleção de uma ou mais dessas resulta em uma mutação de mudança de matriz de leitura (*frameshift*) e de perda de função. A SL é um excelente exemplo de como um gene, como o *MLH1*, que tem um efeito global sobre a taxa de mutação em todo o genoma, pode ser um gene condutor por seu efeito em outros genes, como o *TGFBR2*, que está envolvido mais especificamente em guiar o desenvolvimento de um câncer.

Mutações nos Genes Supressores de Tumor Causando Síndromes de Câncer Pediátrico Autossômico Recessivo

Como esperado a partir do importante papel que a replicação de DNA e as enzimas de reparo desempenham na vigilância e prevenção de mutações, defeitos herdados que alteram a função das enzimas de reparo podem levar a um aumento dramático na frequência de mutações de todos os tipos, incluindo aquelas que levam ao câncer.

Mutações nos genes de reparo de mau pareamento SL são frequentes o suficiente na população para existirem raros

indivíduos com *duas mutações* da linhagem germinativa em um dos genes SL. Embora muito mais raras do que as formas autossômicas dominantes de SL recém-discutidas, essa condição, conhecida como **síndrome de reparo de mau pareamento constitucional**, resulta em um risco acentuadamente elevado para muitos cânceres durante a infância, incluindo o câncer colorretal e o câncer do intestino delgado, bem como alguns cânceres não associados a SL, tais como leucemia na infância e vários tipos de tumores cerebrais na infância.

Diversos outros distúrbios autossômicos recessivos bem conhecidos, incluindo o **xeroderma pigmentoso (Caso 48)**, a **ataxia-telangiectasia**, a **anemia de Fanconi** e a **síndrome de Bloom**, também ocorrem devido à perda de função de proteínas necessárias para o reparo ou replicação normais do DNA. Pacientes com essas condições raras têm uma alta frequência de mutações cromossômicas e gênicas e, como um resultado, um risco acentuadamente aumentado para vários tipos de câncer, especialmente leucemia ou, no caso do xeroderma pigmentoso, cânceres de pele em áreas expostas ao sol. Clinicamente, radiografias devem ser utilizadas com extrema cautela, se é que devem, em pacientes com ataxia-telangiectasia, anemia de Fanconi e síndrome de Bloom, e a exposição à luz solar deve ser evitada em pacientes com xeroderma pigmentoso.

Embora essas síndromes sejam distúrbios autossômicos recessivos raros, heterozigotos para esses defeitos genéticos são muito mais comuns e parecem estar sob risco aumentado para neoplasia maligna. Por exemplo, a anemia de Fanconi, na qual os homozigotos apresentam diversas anomalias congênitas, insuficiência da medula óssea, leucemia e carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, e uma **síndrome de instabilidade cromossômica** que resulta de mutações em pelo menos 18 *loci* diferentes envolvidos no reparo cromossômico e do DNA. No conjunto, a anemia de Fanconi tem uma frequência populacional de aproximadamente um a cinco por milhão, que se traduz em uma frequência de portadores de aproximadamente um a dois por 500. Um desses *loci* da anemia de Fanconi foi revelado ser o conhecido gene do câncer hereditário *BRCA2*. Outros incluem *BRIP1*, *PALB2* e *RAD51C* (discutido na próxima seção), que sabidamente aumentam a suscetibilidade ao câncer de mama em heterozigotos. De modo similar, as mulheres heterozigotas para certas mutações de ataxia-telangiectasia têm globalmente um aumento do risco de duas vezes em comparação com controles e um risco cinco vezes mais elevado de câncer de mama antes dos 50 anos de idade. Desse modo, os heterozigotos para essas síndromes de instabilidade constituem um considerável agrupamento de indivíduos sob risco aumentado para câncer.

Teste para Mutações Germinativas que Causam Câncer Hereditário

Conforme apresentado anteriormente, embora cânceres esporádicos sejam realmente esporádicos e devido completamente a(s) mutação(ões) somática(s), outros provavelmente irão refletir uma predisposição a um câncer específico devido a variantes familiares em um ou mais genes. Essa situação aumenta a possibilidade do uso de testes genéticos ou até mesmo de sequenciamento do genoma completo para triar mutações germinativas

que podem informar estimativas de risco para membros da população geral ou para famílias com história familiar insuficiente para implicar uma síndrome de câncer hereditário. Ilustramos a seguir as questões envolvidas no caso de duas neoplasias comuns, o câncer de mama e o câncer colorretal.

Teste para *BRCA1* e *BRCA2*

A identificação de uma mutação germinativa em *BRCA1* ou *BRCA2* em um paciente com câncer de mama é de importância evidente para o aconselhamento genético e para o manejo do risco de câncer para os filhos da paciente, irmãos e outros parentes, que podem ou não estar sob risco aumentado. Tal teste é, naturalmente, importante também para o manejo do próprio paciente. Por exemplo, além da remoção do câncer, uma mulher que foi detectada como portadora de uma mutação *BRCA1* pode escolher também ter uma mastectomia profilática na mama não afetada ou uma ooforectomia bilateral simultaneamente para minimizar o número de cirurgias separadas e de exposições à anestesia. Achar uma mutação na probanda ou um parente de primeiro grau também permitiria um teste mutação-específico no restante da família.

De maneira importante, contudo, a fração de todas as pacientes com câncer de mama, cuja doença é causada por uma mutação germinativa no gene *BRCA1* ou *BRCA2*, é pequena, com estimativas que variam entre 1% e 3% em populações não selecionadas por história familiar de câncer de mama ou ovário, ou por idade de manifestação da doença. O câncer de mama masculino é 100 vezes menos comum do que o câncer de mama feminino, mas quando ocorre, a frequência de mutações germinativas nos genes de câncer de mama hereditário, particularmente o *BRCA2*, é de 16%.

Até bastante recentemente, o custo da análise de mutação em *BRCA1* e *BRCA2* era utilizado para justificar uma limitação do sequenciamento genético para aqueles pacientes com maior probabilidade de serem portadores de uma mutação, como todos os pacientes masculinos com câncer de mama e todas as mulheres com menos de 50 anos com câncer de mama, mulheres com câncer de mama bilateral, ou mulheres com parentes de primeiro ou segundo grau com câncer de ovário ou câncer de mama. Contudo, à medida que o custo de sequenciamento cai, e grandes painéis gênicos para genes de suscetibilidade ao câncer de mama, incluindo *BRCA1* e *BRCA2*, podem agora ser analisados por menos do que eles custavam previamente para sequenciar apenas *BRCA1* e *BRCA2* sozinhos as diretrizes de poucos anos atrás irão inevitavelmente sofrer reavaliação.

Teste de Mutação Germinativa no Câncer Colorretal

Somente 4% dos pacientes com câncer de colo, não selecionados por uma história familiar de câncer, são portadores de uma mutação em um dos quatro genes de reparo de mau pareamento *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* que causam SL; uma fração menor contém mutações *APC* que causam PAF. Assim como com o câncer de mama, os geneticistas precisam equilibrar o custo e o ganho de se sequenciar genes do câncer colorretal hereditário em cada paciente com câncer de colo diante da importância evidente do achado de tal mutação para cada paciente e sua família.

Para LS, fatores clínicos como a presença de múltiplos pólipos, idade de manifestação precoce (antes de 50 anos de idade), a localização do tumor em porções mais proximais do colo, a presença de um segundo tumor ou história de câncer colorretal, uma história familiar de cânceres colorretais ou outros cânceres (câncer endometrial, particularmente) e câncer em parentes com menos de 50 anos de idade, são todos achados que aumentam a probabilidade de um paciente com câncer de colo ser portador de uma mutação em um gene de reparo de mau pareamento. Estudos moleculares do tecido tumoral, para procurar evidências de fenótipo MSI+ (conforme discutido anteriormente neste capítulo) ou evidências da ausência de proteína *MSH2* e/ou *MSH6* pela coloração de anticorpo no tumor, também aumentam a probabilidade de que um paciente com câncer colorretal seja portador de uma mutação germinativa de reparo de mau pareamento. Infelizmente, a perda da coloração de proteína *MLH1* em tumores devido à metilação do promotor é um achado epigenético frequente em cânceres esporádicos do colo e, portanto, é muito menos preditiva de uma mutação germinativa LS.

Combinar critérios clínicos e moleculares permite a identificação de um subconjunto de todos os pacientes de câncer colorretal, no qual a probabilidade de encontrar uma mutação de reparo de mau pareamento é muito superior a 4%. Esses pacientes são claramente o grupo com melhor relação custo-benefício, nos quais o sequenciamento pode ser recomendado. No entanto, como com todas essas tentativas de custo-efetividade, limitar o número de pacientes estudados para aumentar o rendimento dos pacientes com sequenciamento positivo inevitavelmente resulta em perder uma minoria considerável (20%) dos pacientes com mutações germinativas de reparo de mau pareamento. Novamente, o custo da análise de mutação deve ser reavaliado, conforme a tecnologia fica mais acessível economicamente. Discussões mais detalhadas dos testes genéticos serão apresentadas no Capítulo 18.

Para PAF, a presença de centenas de pólipos adenomatosos, desenvolvendo-se em idade precoce, múltiplos adenomas sebáceos, ou os sinais extracolônicos de síndrome de Gardner são suficientes para desencadear testes germinativos para uma mutação no *APC*. Há, no entanto, certas mutações no *APC* que resultam em pólipos muito menos numerosos e sem características extracolônicas (referidos como “PAF atenuada”). A PAF atenuada pode ser confundida clinicamente com a LS, mas os tumores geralmente não têm defeitos de reparo de mau pareamento ou instabilidade de microssatélites.

OCORRÊNCIA FAMILIAR DE CÂNCER

O câncer também pode mostrar aumento da incidência em famílias que não se encaixam em um padrão mendeliano bem-definido. Por exemplo, estima-se que cerca de 20% de todos os casos de câncer de mama que ocorrem em famílias que não possuem uma doença mendeliana clara, altamente penetrante, no entanto, têm uma contribuição genética significativa, conforme revelado por estudos em gêmeos e famílias (Cap. 8). Quando parentes são afetados, o aumento observado no risco de câncer pode ser devido a mutações em um único gene, mas com penetrância que seja suficientemente reduzida para ocultar qualquer padrão de herança mendeliana. Por exemplo, no

câncer de mama, as mutações em um gene como o *PALB2* podem aumentar o risco para o câncer de mama ao longo da vida em aproximadamente 25% aos 55 anos de idade e em cerca de 40% aos 85 anos. A falta de risco de câncer de mama óbvio em homens com mutações *PALB2* obscurece mais ainda o padrão de herança, embora haja uma redução significativa do risco aumentado para câncer pancreático em homens com esses alelos de penetrância reduzida. As mutações em *BRIP1* e *RAD51C* têm efeitos similares.

É provável que a maior parte de câncer familiar, no entanto, seja um distúrbio complexo causado por fatores genéticos e fatores ambientais compartilhados (Cap. 8). O

grau de risco de câncer familiar complexo pode ser avaliado por estudos epidemiológicos que comparam com que frequência a doença ocorre em parentes em comparação com a população em geral. A incidência idade-específica de muitas formas de câncer em familiares de probandos é aumentada em relação à incidência do mesmo câncer em uma coorte de idade correspondente na população em geral (Fig. 15-10). Esse aumento do risco foi observado em indivíduos cujos familiares em primeiro grau (pai ou irmão) são afetados por uma grande variedade de diferentes tipos de câncer, com um aumento ainda maior na incidência quando ambos, o pai e o irmão de um indivíduo, são afetados. Por

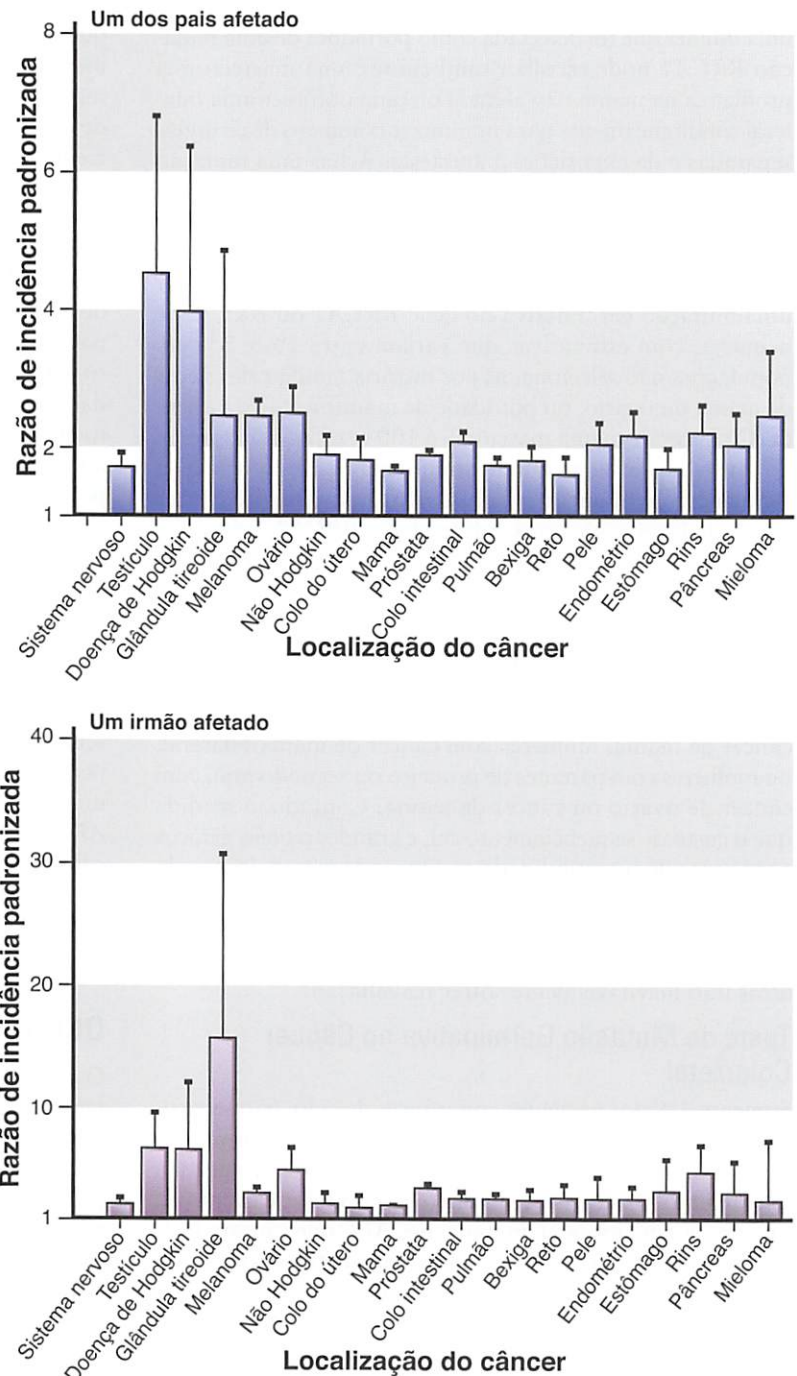


Figura 15-10 Razões de incidência padronizadas (SIRs, do inglês standardized incidence ratios) para cânceres em vários locais em parentes de primeiro grau (filho ou irmão) de uma pessoa afetada. Uma SIR é semelhante à relação de risco relativo (λr) que se baseia na prevalência da doença (conforme descrito no Cap. 8), exceto que SIR é a razão da incidência de casos de câncer em parentes dividida pelo número esperado da incidência em um grupo de idade de correspondência da população em geral. As barras de erro refletem os limites de confiança de 95% sobre as SIRs. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

exemplo, estudos epidemiológicos com base populacional têm demonstrado que aproximadamente 5% de todos os indivíduos na América do Norte e Europa Ocidental irão desenvolver câncer colorretal em sua vida, mas o risco para o câncer colorretal ao longo da vida é de duas a três vezes mais elevado em comparação com a média de risco da população se um parente de primeiro grau for afetado.

De acordo com a provável herança complexa dos cânceres, estudos de associação genômica ampla (Cap.10) identificaram mais de 150 variantes comuns associadas principalmente a uma variedade de cânceres. O câncer de próstata, em particular, mostra várias associações a polimorfismos de nucleotídeos únicos localizados em regiões intergênicas ou intrônicas de mais de uma dúzia de *loci*. Infelizmente, as *odds ratios* para a maioria dessas associações são inferiores a 2,0, e a maioria situa-se em menos de 1,3, sendo responsáveis, portanto, no máximo por 20% do risco de câncer de próstata familiar observado. Em geral, então, embora o papel das variantes herdadas no genoma seja claro, não conseguimos ainda explicar em detalhes as tendências familiares aumentadas da maioria dos cânceres. Se variantes comuns não capturam todo o risco ou se existem exposições ambientais não reconhecidas em comum entre os membros da família continuam sendo possibilidades não exclusivas.

CÂNCER ESPORÁDICO

Anteriormente, introduzimos o conceito de ativação de oncogenes por uma variedade de mecanismos mutacionais (veja a Fig. 15-3). Aqui, vamos explorar esses mecanismos e seus efeitos em maiores detalhes, particularmente no contexto de cânceres esporádicos.

Ativação de Oncogenes por Mutações Pontuais

Muitos oncogenes mutantes foram primeiramente identificados por estudos moleculares de linhagens celulares derivadas de cânceres esporádicos. Um dos primeiros oncogenes ativados descobertos era um mutante do gene *RAS* derivado de uma linhagem de células de carcinoma de bexiga. O *RAS* codifica uma grande família de pequenas proteínas ligadas ao trifosfato de guanosina (GTP) (as chamadas **proteínas G**) que servem como interruptores moleculares de “liga-desliga” para ativar ou inibir moléculas de ligação a jusante. Notavelmente, o oncogene ativado e seu proto-oncogene homólogo normal diferem em apenas um único nucleotídeo. A alteração levou à síntese de uma proteína Ras anormal que foi capaz de sinalizar continuamente, estimulando, assim, a divisão celular e transformando-se em um tumor. As mutações pontuais de *RAS* são agora conhecidas em muitos tumores, e os genes *RAS* foram demonstrados experimentalmente como sendo o alvo mutacional de agentes cancerígenos conhecidos, um achado que defende um papel para os genes mutantes *RAS* no desenvolvimento de muitos tipos de câncer.

Até a presente data, quase 50 proto-oncogenes humanos foram identificados como mutações condutoras em câncer esporádico. Apenas alguns desses proto-oncogenes também foram encontrados como sendo herdados em uma síndrome de câncer hereditário.

Ativação de Oncogenes pela Translocação de Cromossomos

Como apontado anteriormente (veja a Fig. 15-3), a ativação dos oncogenes não é sempre o resultado de uma mutação do DNA. Em alguns casos, um proto-oncogene é ativado por uma mutação subcromossômica, normalmente uma translocação. Mais de 40 translocações de cromossomos oncogênicos já foram descritas até o presente momento, principalmente nos casos de leucemias esporádicas e linfomas, mas também em alguns casos de sarcomas raros do tecido conjuntivo. Embora originalmente detectadas apenas por análise citogenética, tais alterações do cromossomo podem ser detectadas agora por análise da sequência do genoma completo (veja a Fig. 5-7), mesmo usando DNA celular livre em amostras de plasma de pacientes com câncer.

Em alguns casos, os pontos de quebra da translocação encontram-se dentro dos íntrons de dois genes, desse modo fundindo dois genes em um gene anormal que codifica uma proteína quimérica com propriedades oncogênicas novas. O exemplo mais bem conhecido é o da translocação entre os cromossomos 9 e 22, o assim chamado cromossomo Filadélfia que é visto na **leucemia mieloide crônica (LMC)** (Fig. 15-11) (**Caso 10**). A translocação move o proto-oncogene da *ABL1*, uma tirosina quinase, de sua posição normal no cromossomo 9q para um gene de função desconhecida, o *BCR*, no cromossomo 22q. A translocação resulta na síntese de uma proteína nova, quimérica, a **BCR-ABL1**, que contém uma porção da proteína Abl normal com a atividade tirosina quinase aumentada. A atividade tirosina quinase aumentada da nova proteína codificada pelo

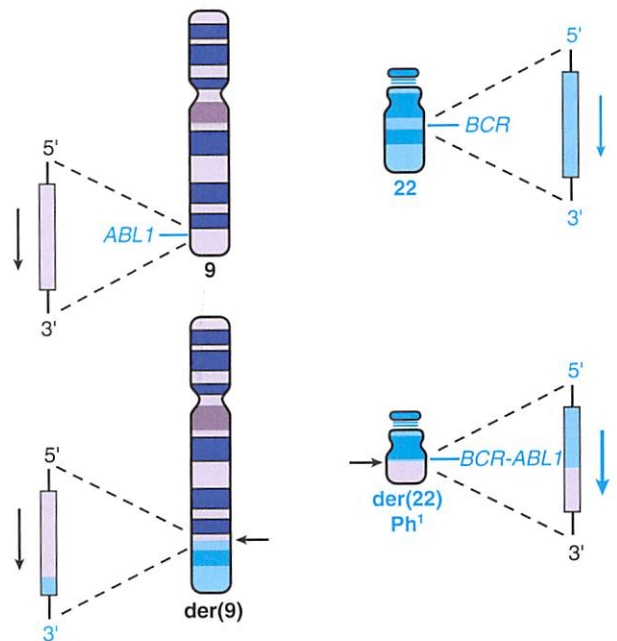


Figura 15-11 Translocação do cromossomo Filadélfia, t(9;22)(q34;q11). O cromossomo Filadélfia (Ph¹) é um cromossomo derivado do 22, que trocou parte de seu braço longo por um segmento de material do cromossomo 9q que contém o oncogene *ABL1*. A formação do gene quimérico *BCR-ABL1* no cromossomo Ph¹ é o evento genético crítico no desenvolvimento da leucemia mieloide crônica.

gene quimérico é o evento primário causador da leucemia crônica. Terapias com fármacos novos e altamente eficazes para a LMC, como o imatinibe, foram desenvolvidas com base na inibição desta atividade tirosina quinase.

Em outros casos, uma translocação ativa um oncogene, colocando-o a jusante de um promotor forte, constitutivo, pertencente a um gene diferente. O linfoma de Burkitt é um tumor de células B, em que o proto-oncogene *MYC* é translocado de sua posição cromossômica normal em 8q24 para uma posição distal ao *locus* da cadeia pesada de imunoglobulina em 14q32 ou para os genes de cadeia leve da imunoglobulina nos cromossomos 22 e 2. A função da proteína Myc ainda não é totalmente conhecida, mas parece ser um fator de transcrição com efeitos poderosos sobre a expressão de vários genes envolvidos na proliferação celular, bem como na expressão da telomerase (veja discussão mais adiante). A translocação traz acentuadores ou outras sequências de ativação transcricional, normalmente associadas aos genes de imunoglobulina, para próximo do gene *MYC* (Tabela 15-4). Essas translocações permitem a expressão desregulada de *MYC*, resultando em uma divisão celular descontrolada.

Telomerase como um Oncogene

Outro tipo de oncogene é o gene que codifica a telomerase, uma transcriptase reversa que é necessária para sintetizar a repetição de hexâmeros, TTAGGG, um componente dos telômeros nas extremidades dos cromossomos. A telomerase é necessária porque, durante a replicação normal semiconservativa do DNA (Cap. 2), a DNA polimerase só pode adicionar nucleotídeos à extremidade 3' do DNA e não consegue concluir a síntese de uma fita crescente em todo o caminho até o final extremo daquela fita no braço do cromossomo; assim, na ausência de um mecanismo específico para permitir a replicação dos telômeros, a extremidade de cada braço do cromossomo encurtaria a cada divisão celular.

Nas células germinativas e células embrionárias humanas, os telômeros contêm aproximadamente 15 kb de repetição telomérica. À medida que as células se diferenciam, a atividade da telomerase declina em todos os tecidos somáticos;

conforme a função da telomerase é perdida, os telômeros encurtam, com uma perda de aproximadamente 35 pb de DNA de repetição telomérica com cada divisão celular. Depois de centenas de divisões celulares, as extremidades do cromossomo tornam-se danificadas, levando as células a parar de se dividir e a entrar na fase G₀ do ciclo celular; as células ao final do processo passarão por apoptose e morrerão.

Em contraste, em células altamente proliferativas de tecidos como a medula óssea, a expressão da telomerase persiste, permitindo a autorrenovação. Da mesma forma, a persistência da telomerase é observada em muitos tumores, o que permite que as células do tumor se proliferem indefinidamente. Em alguns casos, a atividade da telomerase resulta de mutações cromossômicas ou genômicas que estimulam diretamente o gene da telomerase; em outros, a telomerase pode ser apenas um de muitos genes cuja expressão é alterada por um oncogene transformador, como *MYC*.

Perda de Gene Supressor de Tumor no Câncer Esporádico

TP53 e *RB1* em Cânceres Esporádicos

Embora a síndrome de Li-Fraumeni, causada por uma mutação germinativa no gene *TP53* herdada de forma dominante seja uma síndrome familiar rara, a mutação somática causando uma perda da função de ambos os alelos de *TP53* é uma das alterações genéticas mais comuns vistas em cânceres esporádicos (veja a Tabela 15-2). Mutações em *TP53*, deleção do segmento do cromossomo 17p que inclui *TP53* ou perda do cromossomo 17 inteiro são alterações vistas de modo frequente e repetidamente em uma ampla gama de cânceres esporádicos. Estes incluem os cânceres de mama, ovário, bexiga, do colo do útero, esôfago, colorretal, pele e carcinomas de pulmão; glioblastoma do cérebro; sarcoma osteogênico; e carcinoma hepatocelular.

O gene *RB1* do retinoblastoma encontra-se também frequentemente mutado em muitos cânceres esporádicos, incluindo o câncer de mama. Por exemplo, a LOH de 13q14 em cânceres de mama humanos está associada à perda do RNAm de *RB1* nos tecidos tumorais. Ainda em outros

TABELA 15-4 Translocações Cromossômicas Características em Tumores Malignos Humanos Selecionados

Neoplasia	Translocação Cromossômica	Porcentagem de Casos	Proto-oncogene Afetado
Linfoma de Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	80	<i>MYC</i>
	t(8;22)(q24;q11)	15	
	t(2;8)(q11;q24)	5	
Leucemia mieloide crônica	t(9;22)(q34;q11)	90-95	<i>BCR-ABL1</i>
Leucemia linfocítica aguda	t(9;22)(q34;q11)	10-15	<i>BCR-ABL1</i>
Leucemia linfoblástica aguda	t(1;19)(q23;p13)	3-6	<i>TCF3-PBX1</i>
Leucemia promielocítica aguda	t(15;17)(q22;q11)	≈ 95	<i>RARA-PML</i>
Leucemia linfocítica crônica	t(11;14)(q13;q32)	10-30	<i>BCL1</i>
Linfoma folicular	t(14;18)(q32;q21)	≈ 100	<i>BCL2</i>

Baseada em Croce CM: Role of chromosome translocations in human neoplasia, *Cell* 49:155-156, 1987; Park M, van de Woude GF: Oncogenes: genes associated with neoplastic disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors: *The molecular and metabolic bases of inherited disease*, ed 6, New York, 1989, McGraw-Hill, pp 251-276; Nourse J, Mellentin JD, Galili N, et al: Chromosomal translocation t(1;19) results in synthesis of a homeobox fusion mRNA that codes for a potential chimeric transcription factor, *Cell* 60:535-545, 1990; and Borrow J, Goddard AD, Sheer D, Solomon E: Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17, *Science* 249:1577-1580, 1990.

cânceres, o gene *RB1* está intacto, e seu RNAm aparenta estar próximo dos níveis normais ou, ainda, a proteína RB1 está deficiente. Essa anomalia agora foi explicada pelo reconhecimento de que a regulação de *RB1* pode estar deprimida em associação com a superexpressão do oncomir *miR-106a* que tem como alvo o RNAm de *RB1* e bloqueia a sua tradução.

ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS NO CÂNCER

Aneuploidia e Aneusomia

Como apresentado no Capítulo 5, as alterações citogenéticas são marcas características do câncer, seja esporádico ou familiar, particularmente em fases posteriores e estágios mais tardios ou malignos ou invasivos do desenvolvimento tumoral. As alterações citogenéticas sugerem que um elemento crítico da progressão do câncer inclui defeitos em genes envolvidos na manutenção da integridade e da estabilidade do cromossomo e na garantia da segregação mitótica precisa.

Inicialmente, a maioria dos estudos citogenéticos de progressão de tumores foi realizada em casos de leucemias porque as células tumorais eram passíveis de serem cultivadas e cariotipadas pelos métodos-padrão. Por exemplo, quando a LMC, com o cromossomo Filadélfia 9;22, evolui da fase crônica tipicamente indolente para uma crise blástica severa com risco de morte, pode haver várias anormalidades citogenéticas adicionais, incluindo alterações estruturais ou numéricas, como uma segunda cópia do cromossomo da translocação 9;22 ou um isocromossomo para 17q. Nos estágios avançados de outras formas de leucemia, outras translocações são comuns. Em contraste, uma vasta gama de anormalidades cromossômicas é vista em tumores mais sólidos. As anormalidades citogenéticas encontradas repetidamente em um tipo específico de câncer são suscetíveis de serem mutações cromossômicas condutoras envolvidas na iniciação ou progressão da neoplasia maligna. Um foco atual da pesquisa de câncer é desenvolver uma definição citogenética e genômica abrangente dessas anomalias, muitas das quais resultam em expressão avançada de proto-oncogenes ou em perda de alelos de TSG. O sequenciamento do genoma completo está substituindo a análise citogenética em muitos casos, porque ele fornece um nível de sensibilidade e precisão além da detecção de alterações no genoma visíveis citologicamente.

Amplificação Gênica

Além das translocações e outros rearranjos, outra aberração citogenética, vista em muitos tipos de câncer, é a **amplificação gênica**, um fenômeno no qual muitas cópias adicionais de um segmento do genoma estão presentes na célula (veja a Fig. 15-3). A amplificação gênica é comum em muitos cânceres, incluindo neuroblastoma, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, câncer colorretal e glioblastomas malignos do cérebro. Os segmentos de DNA amplificados são prontamente detectados por hibridização genômica comparativa ou sequenciamento de genoma completo e aparecem como dois tipos de alteração citogenética na análise cromossômica de rotina: **duplos diminutos** (cromossomos acessórios muito pequenos) e **regiões de**

coloração homogênea que não formam bandas normalmente e contêm cópias amplificadas múltiplas de um determinado segmento de DNA. Como e por que os duplos diminutos e as regiões de coloração homogênea se desenvolvem ainda é um tema mal compreendido, mas as regiões amplificadas são conhecidas por incluir cópias extras dos proto-oncogenes, tais como os genes que codificam o Myc, Ras e receptor do fator de crescimento epitelial, que estimulam o crescimento celular, bloqueiam a apoptose, ou ambos. Por exemplo, a amplificação do proto-oncogene *MYCN* que codifica o N-Myc é um importante indicador clínico de prognóstico do câncer infantil **neuroblastoma**. O *MYCN* é amplificado mais do que 200 vezes em 40% dos estágios avançados de neuroblastoma. Apesar do tratamento agressivo, apenas 30% dos pacientes com doença avançada sobrevivem após 3 anos. Em contraste, a amplificação de *MYCN* encontra-se em apenas 4% dos neuroblastomas de estágios iniciais, e a sobrevivência em 3 anos é de 90%. A amplificação de genes que codificam alvos dos agentes quimioterápicos também tem sido implicada como um mecanismo para o desenvolvimento de resistência a fármacos em pacientes previamente tratados com quimioterapia.

APLICAÇÃO DA GENÔMICA PARA INDIVIDUALIZAR A TERAPIA DO CÂNCER

A genômica já está tendo um impacto importante na precisão diagnóstica e na otimização da terapia do câncer. Nesta seção, descrevemos como uma dessas abordagens, o **perfil de expressão gênica**, é usada para orientar o diagnóstico e o tratamento.

Perfis de Expressão Gênica e *Clustering* para Criar Assinaturas

As técnicas de hibridização comparativa podem ser usadas para medir simultaneamente o nível de expressão de RNAm de alguns ou todos os 20.000 genes estimados como codificantes de proteínas em qualquer amostra de tecido humano. Uma medida da expressão do RNAm em uma amostra de tecido constitui um **perfil de expressão gênica** específico para aquele tecido. A Figura 15-12 descreve uma situação hipotética, idealizada de oito amostras, quatro de cada um dos dois tipos de tumor, A e B, perfilados para 100 genes diferentes. O perfil de expressão derivado de arranjos de expressão para este exemplo simples já é substancial, consistindo em 800 valores de expressão. Em um experimento de perfil de expressão real, no entanto, centenas de amostras podem ser analisadas para a expressão de todos os genes humanos, produzindo um grande conjunto de dados de milhões de valores de expressão. Organizar os dados e analisá-los para extrair informações importantes são problemas desafiadores que inspiraram o desenvolvimento de ferramentas estatísticas e de bioinformática sofisticadas. Usando tais ferramentas, um pesquisador pode organizar os dados para localizar grupos de genes cuja expressão pareça estar correlacionada, ou seja, aumentando ou diminuindo juntas, entre duas ou mais amostras. O agrupamento de genes por seus padrões de expressão através de amostras é denominado **clustering**.

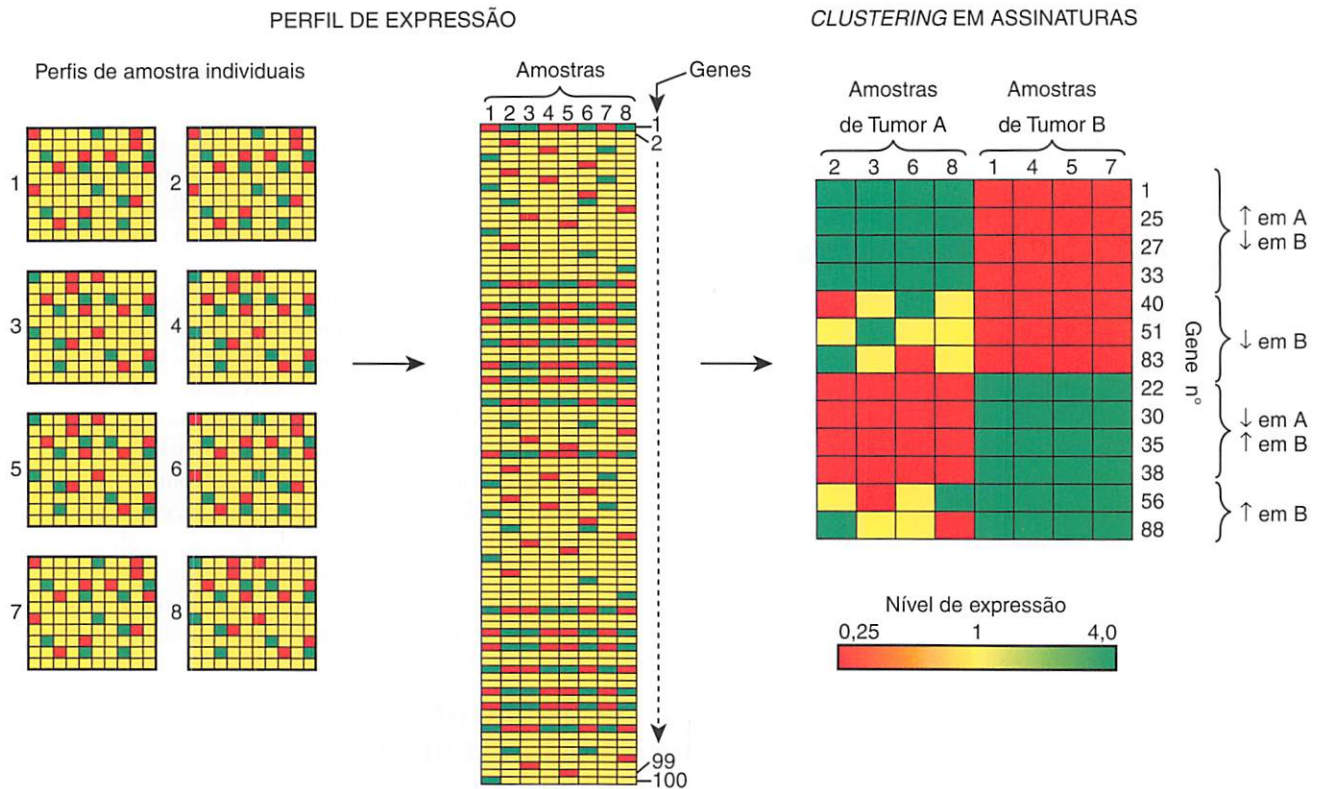


Figura 15-12 Representação esquemática de um experimento de perfil de expressão gênica idealizada de oito amostras e 100 genes. *Esquerda*, Arranjos individuais de seqüências de genes “spotadas” em uma lâmina de vidro ou chips de silício são utilizados para a hibridização comparativa de oito amostras diferentes em comparação com um padrão comum. *Vermelho* indica diminuição da expressão comparada ao controle, *verde* indica aumento da expressão, e *amarelo* é expressão inalterada. (Neste esquema, *vermelho*, *amarelo* e *verde* representam expressão aumentada, igual, ou diminuída, enquanto um experimento real forneceria uma leitura quantitativa contínua com tons de vermelho e verde.) *Centro*, Todas as 800 medições de expressão são organizadas para que a expressão relativa para cada gene, 1 a 100, seja posta em ordem verticalmente em uma coluna sob o número de cada amostra. *À direita*, O *clustering* em assinaturas envolve apenas os 13 genes que mostraram correlação entre os subconjuntos de amostras. Alguns genes têm expressão recíproca (alta *versus* baixa) nos dois tumores; outros mostram um aumento correlacionado ou diminuem em um tumor e não no outro.

Então, os *clusters* de expressão gênica podem ser testados para determinar se algum deles se correlaciona com características particulares das amostras de interesse. Por exemplo, o perfil pode indicar que um *cluster* de genes com um perfil de expressão correlata é encontrado mais frequentemente em amostras do tumor A do que do tumor B, enquanto o outro *cluster* de genes com um perfil de expressão correlata é mais frequente em amostras derivadas do tumor B do que do tumor A. Os *clusters* de genes cuja expressão correlaciona-se com os demais e com um conjunto específico de amostras constituem uma assim chamada *assinatura de expressão* característica dessas amostras. Nos perfis hipotéticos na Figura 15-12, certos genes têm uma expressão correlacionada que serve como uma assinatura para o tumor A. O tumor B tem uma assinatura derivada da expressão correlacionada de um subconjunto diferente desses 100 genes.

Aplicação das Assinaturas Gênicas

A aplicação de perfis de expressão gênica para caracterizar tumores é útil em diversas maneiras.

- Em primeiro lugar, aumenta a nossa capacidade de discernir entre os diferentes tumores em maneiras que complementam os critérios aplicados pelos patologistas para caracterizar os tumores, como a aparência histológica, marcadores citogenéticos e expressão de proteínas marcadoras específicas. Uma vez que a distinção entre as assinaturas para tumores de diferentes tipos (p. ex., tumor A contra tumor B) seja definida usando amostras conhecidas, o padrão de expressão das amostras do tumor *desconhecido* pode ser comparado com as assinaturas de expressão para o tumor A e o tumor B e classificado como tipo A, como tipo B, ou como nenhum dos dois, dependendo de quão bem seus perfis de expressão coincidam com as assinaturas de A e B. Os patologistas têm utilizado o perfil de expressão para fazer distinções difíceis entre tumores que exigem abordagens muito diferentes de manejo. Estes incluem a distinção entre o linfoma de células B grandes e o linfoma de Burkitt, diferenciar os cânceres de pulmão primários de carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço metastáticos para o pulmão e identificar o tecido de origem

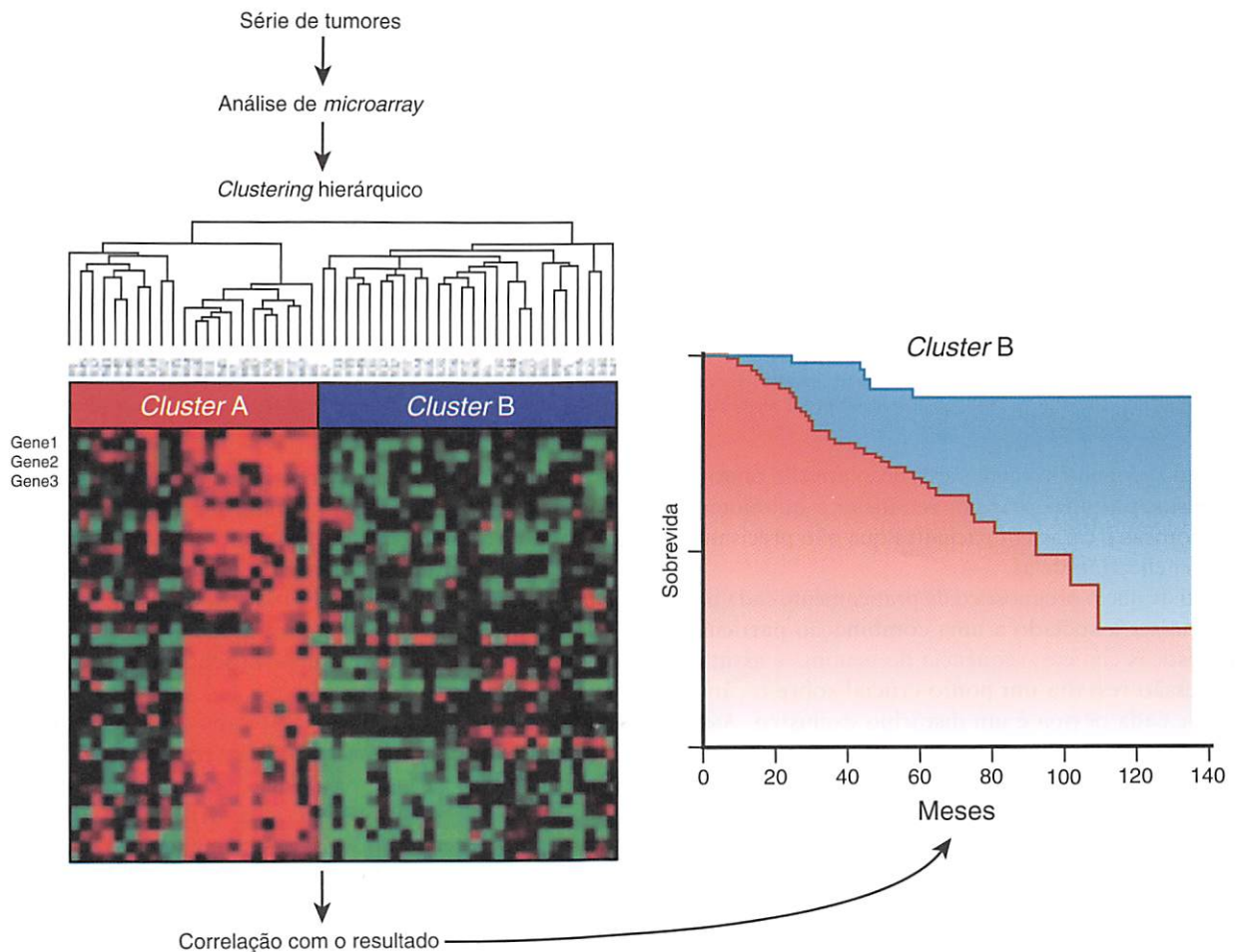


Figura 15-13 Padrões de expressão para uma série de genes (ao longo do eixo vertical à esquerda) para a série de tumores de pacientes, com os tumores dispostos ao longo do eixo horizontal na parte superior de modo que tumores com padrões de expressão mais semelhantes sejam agrupados mais de perto. Os tumores parecem geralmente formar *clusters* em dois grupos, que são, então, correlacionados com a sobrevivida a longo prazo. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

de um tumor primário crítico, cuja metástase dá muito poucas informações para permitir sua classificação.

- Em segundo lugar, diferentes assinaturas podem ser encontradas para correlacionar com desfechos clínicos conhecidos, como o prognóstico, a resposta à terapia ou qualquer outro resultado de interesse. Se validadas, tais assinaturas podem ser aplicadas prospectivamente para ajudar a guiar a terapia em pacientes recém-diagnosticados.
- Por fim, para a pesquisa básica, os *clusters* podem revelar conexões anteriormente insuspeitas de importância funcional entre genes envolvidos em um processo de desenvolvimento de doença.

Perfil de Expressão Gênica no Prognóstico do Câncer

Escolher a terapia apropriada para a maioria dos cânceres é difícil para os pacientes e seus médicos também, porque a recorrência é comum e difícil de prever. Seria benéfica uma melhor caracterização do câncer de cada paciente quanto ao risco de recorrência e potencial metastático claramente para decidir entre cursos mais ou menos agressivos de cirurgia e/ou

quimioterapia. Por exemplo, no câncer de mama, embora a presença dos receptores de estrogênio e progesterona, a amplificação do oncogene do receptor do fator crescimento epidérmico humano 2 (*HER2*) e a ausência de tumor metastático em linfonodos encontrados na dissecação de vasos linfáticos axilares sejam fortes preditores de melhor resposta à terapia e de prognóstico, eles ainda são imprecisos. O perfil de expressão (Fig. 15-13) está abrindo uma nova trajetória promissora para as decisões clínicas no tratamento de câncer de mama, bem como em outros cânceres, incluindo o linfoma, câncer de próstata e adenocarcinomas metastáticos de origens de tecidos diversos (pulmão, mama, colorretal, útero e ovário).

O perfil de expressão gênica de vários conjuntos de genes está disponível clinicamente para uso no manejo do câncer de mama, colo e ovário; quais genes e quantos estão incluídos no perfil depende do tipo de tumor e do fabricante dos *kits*. Embora a utilidade clínica e a relação custo-efetividade continuem a ser debatidas (Cap. 18), não há um consenso geral de que as combinações de dados clínicos e da expressão gênica em pacientes recém-diagnosticados com câncer fornecerão melhores estimativas prospectivas de prognóstico e melhor orientação da terapia. Espera-se que, melhorando a

TABELA 15-5 Tratamentos para Câncer Direcionados a Oncogenes Condutores Ativados Específicos

Tipo de Tumor	Gene e Mutação Condutores	Representante Aprovado pelo FDA como Alvo Terapêutico	Mecanismo de Ação
Câncer de mama	HER2 amplificado	Trastuzumabe	Anticorpo monoclonal anti-HER2
Câncer de pulmão de não pequenas células	EGFR ativado	Gefitinibe	Inibidor da tirosina quinase
Leucemia mieloide crônica e tumor estromal gastrointestinal	Receptor da tirosina quinase ativado do Abl, KIT e PDGF	Imatinibe, nilotinibe e dasatinibe	Inibidor da tirosina quinase
Câncer de pulmão não pequenas células	ALK translocado	Crizotinibe	Inibidor da tirosina quinase
Melanoma	MEK ativado	Trametinibe	Inibidor de serina-treonina quinase
Melanoma	Quinase BRAF ativada	Vemurafenibe	Inibidor de serina-treonina quinase

ALK Quinase do linfoma anaplásico; EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico; FDA, U.S. Food and Drug Administration; HER2, receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2; MEK, quinase regulada por sinal extracelular ativado por mitógeno; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas.

precisão do prognóstico com perfis de expressão tumoral, os oncologistas possam optar por renunciar a quimioterapias mais vigorosas e caras em pacientes que não precisam e/ou não se beneficiarão delas.

O fato de que o prognóstico de praticamente cada paciente poderia ser associado a uma combinação particular de características clínicas, sequência do genoma e assinaturas de expressão ressalta um ponto crucial sobre o câncer: o câncer de cada pessoa é um distúrbio exclusivo. Assim, a heterogeneidade de expressão genômica e genética entre os pacientes que são todos portadores do mesmo diagnóstico de câncer não deveria surpreender. *Cada paciente é único nas variantes genéticas das quais é portador, incluindo as variantes que afetarão a forma como o câncer se desenvolve e como o corpo responde a ele.* Além disso, a evolução clonal de um câncer implica que eventos aleatórios mutacionais e epigenéticos provavelmente irão ocorrer em combinações diferentes e únicas no câncer específico de cada paciente.

Terapia Direcionada ao Câncer

Até recentemente, a maioria dos tratamentos não cirúrgicos do câncer era baseada em agentes citotóxicos, como agentes quimioterápicos ou radioterapia, concebidos para matar preferencialmente as células tumorais durante a tentativa de poupar os tecidos normais. Apesar do enorme sucesso na cura de doenças como a leucemia linfocítica aguda da infância e o linfoma de Hodgkin, a maioria dos pacientes com câncer em quem a remoção completa do tumor com a cirurgia já não é possível de receber a remissão, não a cura, da doença, geralmente sofrem com a toxicidade substancial dos agentes citotóxicos. A descoberta de genes condutores específicos e suas mutações nos cânceres abriu uma nova trajetória para os tratamentos direcionados precisamente e menos tóxicos. Oncogenes ativados são alvos tentadores para a terapia do câncer através de bloqueio direto de sua função aberrante. Isto pode incluir o bloqueio de um receptor de superfície de células ativadas por anticorpos monoclonais, ou a inibição da atividade da quinase intracelular constitutiva com fármacos projetados para inibir especificamente suas atividades enzimáticas.

A prova inicial para essa abordagem foi criada com o desenvolvimento do imatinibe, um inibidor altamente eficaz de um número de tirosinas quinases, incluindo a quinase

ABL1 na LMC. A remissão prolongada da doença tem sido vista em alguns casos com adiamento aparentemente indefinido da transformação para uma leucemia aguda grave (crise blástica), que tantas vezes significava o fim da vida de um paciente com LMC. Inibidores da quinase adicionais foram desenvolvidos para direcionar outros genes dirigentes do oncogene ativado em uma variedade de tipos de tumor (Tabela 15-5).

Os resultados iniciais com terapias-alvo, embora muito promissores em alguns casos, não têm conduzido a curas permanentes na maioria dos pacientes, porque os tumores desenvolvem resistência à terapia-alvo. O desenvolvimento de tumores resistentes não é surpreendente. Em primeiro lugar, como discutido anteriormente, as células cancerosas são altamente mutáveis e seus genomas sofrem mutação recorrente. Mesmo que apenas uma pequena minoria de células adquira resistência através de qualquer mutação do oncogene-alvo em si, ou através de uma mutação compensatória em outra parte, o tumor pode progredir mesmo diante da inibição do oncogene. Novos compostos que podem superar a resistência aos medicamentos estão sendo desenvolvidos e utilizados em ensaios clínicos. Em última análise, a terapia de combinação que tem como alvo genes condutores diferentes podem ser necessária, com base na ideia de que uma célula tumoral é menos propensa a desenvolver resistência em múltiplos caminhos independentes alvejados por uma combinação de agentes.

CÂNCER E O AMBIENTE

Embora o tema do presente capítulo enfatize a base genética do câncer, não há qualquer contradição em considerar o papel do ambiente na carcinogênese. Pelo ambiente, incluímos a exposição a uma grande variedade de diferentes tipos de agentes — alimentos, radiação natural e artificial, produtos químicos, mesmo os vírus e bactérias que estão colonizando o intestino. O risco para o câncer mostra variação significativa entre as diferentes populações e mesmo dentro da mesma população em diferentes ambientes. Por exemplo, o câncer gástrico é quase três vezes mais comum entre os japoneses no Japão do que entre os japoneses vivendo no Havaí ou em Los Angeles.

Em alguns casos, os agentes ambientais atuam como agentes mutagênicos que causam mutações somáticas; as

mutações somáticas, por sua vez, são responsáveis pela carcinogênese. De acordo com algumas estimativas com base principalmente nos dados após os bombardeios de Hiroshima e Nagasaki, até 75% do risco de câncer pode ser de origem ambiental. Em outros casos, parece haver uma correlação entre certas exposições e o risco de câncer, como os benefícios das fibras dietéticas ou a terapia com baixas doses de aspirina para reduzir os riscos de câncer de colo. A natureza dos agentes ambientais que aumentam ou reduzem o risco para o câncer, a avaliação dos riscos adicionais associados à exposição, e as maneiras de proteger a população de tais riscos são assuntos de interesse público bastante intensos.

Radiação

A radiação ionizante é conhecida por aumentar o risco de câncer. Todas as pessoas do mundo estão expostas a algum grau de radiação ionizante através da radiação de fundo (que varia muito de lugar para lugar) e das exposições radiológicas médicas. O risco é dependente da idade na exposição, sendo maior para crianças menores de 10 anos de idade e para adultos mais velhos.

Embora existam ainda grandes áreas de incerteza sobre a magnitude dos efeitos da radiação (especialmente de radiação de baixo nível) no risco de câncer, algumas informações podem ser inferidas a partir de eventos envolvendo a liberação em larga escala de radiação no ambiente. Os dados dos sobreviventes dos bombardeios atômicos de Hiroshima e Nagasaki, por exemplo, mostram um período de latência longo, na faixa de 5 anos para a leucemia, mas de até 40 anos para alguns tumores. Em contraste, houve pequeno aumento no câncer detectável entre populações expostas a radiações ionizantes, pelo mais recente acidente nuclear de Chernobyl, com exceção de um aumento significativo de cinco a seis vezes na incidência de câncer de tireoide entre as crianças expostas mais pesadamente que viviam na Bielorrússia. O aumento da incidência de câncer de tireoide é quase certamente causado pelo iodo radioativo I^{131} que estava presente no material nuclear liberado do reator danificado e foi captado e concentrado dentro da glândula tireoide.

Carcinógenos Químicos

O interesse nos efeitos carcinogênicos das substâncias químicas data pelo menos do século XVIII, quando se percebeu a alta incidência de câncer escrotal em jovens limpadores de chaminé. Atualmente, há uma preocupação sobre muitas substâncias químicas carcinógenas possíveis, especialmente tabaco, componentes da dieta, carcinógenos industriais e resíduos tóxicos. A documentação do risco de exposição é muitas vezes difícil, mas o nível de preocupação é tal que todos os médicos devem ter conhecimento sobre o assunto e ser capazes de distinguir entre os fatos e as áreas de incerteza e de debate.

Os mecanismos moleculares precisos, pelos quais a maioria dos agentes químicos carcinógenos causa câncer, ainda são objeto de extensa pesquisa. Um exemplo ilustrativo de

como uma substância química carcinógena pode contribuir para o desenvolvimento do câncer é o de **carcinoma hepatocelular**, o quinto câncer mais comum em todo o mundo. Em muitas partes do mundo, o carcinoma hepatocelular ocorre com maior frequência devido à ingestão de aflatoxina B1, uma potente substância carcinógena produzida por um fungo encontrado no amendoim. A aflatoxina mostrou provocar uma mutação em uma base em particular no gene *TP53*, causando uma mutação de G para T no códon 249, assim convertendo um códon de arginina para serina na proteína p53, que é criticamente importante. Essa mutação é encontrada em quase metade de todos os carcinomas hepatocelulares em pacientes de partes do mundo em que há uma alta frequência de contaminação dos alimentos por aflatoxina, mas não se encontra em cânceres semelhantes em pacientes cuja exposição à aflatoxina nos alimentos é baixa. A mutação Arg249Ser na p53 aumenta o crescimento dos hepatócitos e interfere no controle do crescimento e da apoptose associada ao tipo selvagem de p53. A LOH de *TP53* no carcinoma hepatocelular está associada a uma aparência mais maligna do câncer. Apesar de a aflatoxina B1 sozinha ser capaz de causar carcinoma hepatocelular, ela também atua em sinergia com as infecções crônicas das hepatites B e C.

Uma situação mais complicada ocorre com uma exposição a misturas de substâncias químicas complexas, como os vários carcinógenos e mutagênicos conhecidos ou suspeitos, encontrados na fumaça do cigarro. A evidência epidemiológica de que a fumaça do cigarro aumenta o risco para câncer de pulmão e câncer de garganta, bem como outros tipos de câncer, é esmagadora. A fumaça de cigarro contém hidrocarbonetos policíclicos que são convertidos em epóxidos altamente reativos que causam mutações que danificam diretamente o DNA. A importância relativa dessas substâncias e como elas podem interagir na carcinogênese ainda são aspectos que estão sendo elucidados.

O caso do tabagismo também levanta outra questão interessante. Por que só alguns fumantes têm câncer de pulmão? O caso de câncer e do tabagismo fornece um exemplo importante da interação entre fatores ambientais e genéticos para melhorar ou prevenir os efeitos carcinogênicos das substâncias químicas. A enzima **aril-hidrocarboneto hidroxilase (AHH)** é uma proteína indutível envolvida no metabolismo dos hidrocarbonetos policíclicos, como aqueles encontrados na fumaça do cigarro. A AHH converte hidrocarbonetos em uma forma de epóxido que é excretada mais facilmente pelo organismo, mas também é cancerígena. A atividade da AHH é codificada por membros da família CYP1 de genes do citocromo P450 (Cap. 18). O gene *CYP1A1* é indutível pela fumaça de cigarro, mas a indutibilidade é variável na população devido a diferentes alelos para o *locus CYP1A1*. As pessoas que são portadoras de um alelo de “alta indutibilidade”, particularmente aquelas que são fumantes, parecem ter um *risco aumentado* para o câncer de pulmão, com *odds ratios* de 4 a 5, em comparação com indivíduos sem os alelos de *CYP1A1* de suscetibilidade ao câncer. Por outro lado, homocigotos para o alelo recessivo de “baixa indutibilidade” parecem ser *menos* propensos a desenvolver câncer de pulmão, possivelmente porque sua

AHH é menos efetiva em converter os hidrocarbonetos em carcinógenos altamente reativos.

Da mesma forma, os indivíduos homocigotos para alelos no gene *CYP2D6* que reduzem a atividade de outra enzima do citocromo P450 parecem ser mais resistentes aos efeitos carcinogênicos potenciais da fumaça do cigarro ou dos carcinógenos pulmonares ocupacionais (p. ex., amianto ou hidrocarbonetos aromáticos policíclicos). Os metabolizadores normais ou ultrarrápidos, por outro lado, que são portadores de alelos que aumentam a atividade da enzima *Cyp2D6*, têm um risco quatro vezes maior para câncer de pulmão do que os metabolizadores lentos. Esse risco aumenta para 18 vezes entre as pessoas expostas rotineiramente a agentes carcinógenos do pulmão. Uma associação semelhante foi relatada para o câncer de bexiga.

Embora a base genética e bioquímica precisa para as diferenças aparentes na suscetibilidade de câncer na população normal ainda precise ser determinada, essas associações poderiam ter consequências significativas na saúde pública e podem apontar eventualmente para uma maneira de identificar as pessoas que estão geneticamente sob um maior risco para o desenvolvimento de câncer.

REFERÊNCIAS GERAIS

Garraway LA, Lander ES: Lessons from the cancer genome, *Cell* 153:17-37, 2013.
International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization: 2014. www.cruk.org/cancerstats.

Schneider L: *Counseling about cancer*, ed 3, New York, 2011, Wiley-Liss.

Shen H, Laird PW: Interplay between the cancer genome and epi-genome, *Cell* 153:38-55, 2013.

Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al: Cancer genome landscapes, *Science* 339:1546-1558, 2013.

REFERÊNCIAS ESPECÍFICAS

Chen P-S, Su J-L, Hung M-C: Dysregulation of microRNAs in cancer, *J Biomed Sci* 19:90, 2012.

Chin L, Anderson JN, Futreal PA: Cancer genomics, from discovery science to personalized medicine, *Nat Med* 17:297-303, 2011.

Di Leva G, Garofalo M, Croce CM: MicroRNAs in cancer, *Annu Rev Pathol Mech Dis* 9:287-314, 2014.

Kiplivaara O, Aaltonen LA: Diagnostic cancer genome sequencing and the contribution of germline variants, *Science* 339:1559-1562, 2013.

Lal A, Panos R, Marjanovic M, et al: A gene expression profile test to resolve head & neck squamous versus lung squamous cancers, *Diagn Pathol* 8:44, 2013.

Reis-Filho J, Pusztai L: Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction, *Lancet* 378:1812-1823, 2011.

Watson IR, Takahashi K, Futreal PA, et al: Emerging patterns of somatic mutations in cancer, *Nat Rev Genet* 14:703-718, 2013.

Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, et al: Environmental and chemical carcinogenesis, *Semin Cancer Biol* 14:473-486, 2004.

Wong MW, Nordfors C, Mossman D, et al: BRIP1, PALB2, and RAD51C mutation analysis reveals their relative importance as genetic susceptibility factors for breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* 127:853-859, 2011.

WEBSITES ÚTEIS

The Cancer Genome Atlas:
<http://cancergenome.nih.gov/aboutt2ga/overview>

PROBLEMAS

- Um paciente com retinoblastoma tem um tumor único em um dos olhos; o outro olho não apresenta tumores. Que medidas você tomaria para tentar determinar se o caso se trata de retinoblastoma esporádico ou hereditário? Qual o aconselhamento genético que você daria? Quais informações os pais devem receber antes de uma gravidez subsequente?
- Discuta as possíveis razões pelas quais o câncer colorretal é um câncer do adulto, enquanto o retinoblastoma acomete crianças.
- Muitos tipos de tumor são caracterizados pela presença de um isocromossomo de braço longo do cromossomo 17. Forneça uma possível explicação para este achado.
- Muitas crianças com anemia de Fanconi têm defeitos de membros. Se uma criança afetada precisa de cirurgia para o membro anormal, que considerações especiais surgem?
- Wanda, cuja irmã tem câncer de mama bilateral na pré-menopausa, tem um maior risco de desenvolver câncer de mama do que Wilma, cuja irmã tem câncer de mama na pré-menopausa em apenas uma mama. Wanda e Wilma, no entanto, têm um risco maior do que Winnie, que tem uma história familiar completamente negativa. Discuta o papel dos testes moleculares nessas mulheres. Quais seriam os riscos de câncer de mama se uma mutação *BRCA1* ou *BRCA2* patogênica fosse encontrada na parente afetada? E se não fossem encontradas mutações?
- Proponha uma teoria que explique porque tão poucas síndromes de câncer hereditárias, herdadas como doenças autosômicas dominantes, são causadas por oncogenes ativados, enquanto muitas são causadas por mutações germinativas em um gene supressor de tumor (TSG).