

Plano de Curso para Ensino Médio de Escola Estadual de São Paulo

Disciplina: Biologia

Professores Responsáveis: Maria Paula Reis e Mariana Rossi

Período Letivo: 3º e 4º bimestres do 2º ano

Tópico abordado: Câncer - 3 aulas, de 50 minutos cada.

1. Módulo

Os temas de Biologia Molecular que serão abordados no tópico Câncer são:

- DNA
- Câncer
- Tumor
- Metástase
- Proliferação celular
- Genes
- Regulação gênica
- Mutações genéticas
- Proto-oncogene
- Oncogene
- Genes supressores tumorais
- Célula-tronco
- Fatores ambientais que podem levar ao câncer

2. Situações nas quais se fará uso integrado dos temas de Biologia Molecular deste Plano de Curso com temas de outras áreas da Biologia:

- **Biologia Celular:** Os temas ciclo celular, mitose e proliferação celular serão abordados na aula 1, durante a aula expositiva dialogada após a exibição de um vídeo introdutório sobre câncer, em que será discutido que a doença ocorre devido a uma proliferação descontrolada de células. O professor deverá levantar os conceitos prévios, e fazer os alunos lembrarem esses conceitos de Biologia Celular abordados no 1º bimestre do segundo ano do Ensino Médio (PCN+ 1 e Currículo do Estado de São Paulo: Ciências da Natureza e suas Tecnologias - 2012 2).
- **Microbiologia:** os vírus podem ser abordados em dois diferentes temas no Ensino Médio, no Tema 2 - Qualidade de vida das populações humanas (3º e 4º bimestre do primeiro ano do Ensino Médio^{1 3}) e no Tema 6 - Diversidade da vida (1º bimestre do terceiro ano do Ensino Médio²). Dessa forma, ao ser abordado no conteúdo de Câncer que alguns vírus, como o vírus do Papiloma humano, são capazes de gerar câncer, poderão ser retomados conceitos vistos no primeiro ano, como a transmissão de DSTs, prevenção e o impacto de tecnologias na melhoria da saúde, como as vacinas². O assunto também poderá ser retomado no início do terceiro ano, no momento em que os cinco reinos de classificação estão sendo caracterizados, para se discutir porque os vírus não estão nessa classificação e seus mecanismos de ação.
- **Saúde:** como mencionado anteriormente, a saúde e qualidade de vida são conteúdos presentes no 3º e 4º bimestre do primeiro ano do Ensino Médio. Esse assunto volta a ser abordado ao se tratar sobre o Câncer, uma vez que o câncer é,

atualmente, uma das maiores causas de mortes no mundo, com cerca de 7,6 milhões de mortes por ano⁴. Assim, ao tratar de câncer, além de se falar sobre um dos assuntos mais pesquisados em Biologia Molecular atualmente, também está se tratando sobre saúde, qualidade de vida, prevenção e tratamentos.

- **Hereditariedade:** a hereditariedade é um conteúdo ministrado no 2º bimestre do segundo ano do Ensino Médio ¹, sob o subtema de “Variabilidade genética e hereditariedade”, presente no Tema 4: “Transmissão da vida e mecanismos de variabilidade genética”³. Dessa forma, a compreensão de que o câncer é uma doença genética e que apenas poucos tipos da doença são herdáveis, retoma os conteúdos de hereditariedade abordado anteriormente.

Além dos temas de outras áreas da Biologia citados, pretende-se retomar conceitos de Biologia Molecular abordados em outras aulas, como DNA, gene, mutação genética, duplicação do DNA, regulação gênica, expressão gênica, diferenciação celular e células-tronco.

É importante ressaltar que os documentos que fornecem a base do plano curricular do Ensino Médio de São Paulo, como a PCN+ ¹ e a Proposta Curricular do Estado de São Paulo³, propõem que o ensino sobre Câncer ocorra no 1º bimestre do segundo ano do Ensino médio, logo após ser abordada a mitose, que é parte do eixo de Biologia Celular. Assim, após esse conteúdo, são ministrados os conteúdos específicos “Mitoses descontroladas: cânceres” e “Medidas preventivas e contra o risco de câncer e tecnologias aplicadas a seu tratamento”, que compõem o subtema “Organização celular e funções vitais básicas” do Tema 3: Identidade dos seres vivos³. No entanto, este plano de curso sugere que o conteúdo câncer seja ministrado no final do 4º bimestre do segundo ano do Ensino Médio. Dessa forma, o aluno já terá aprendido sobre hereditariedade no 2º bimestre³ e sobre os processos fundamentais da Biologia Molecular ao longo dos 3º e 4º bimestres, como DNA, duplicação do DNA, genes, regulação gênica, expressão gênica e mutação genética. Dessa forma, o aluno poderá compreender os mecanismos do câncer sob uma perspectiva não apenas celular, como molecular também. Assuntos de biotecnologia anteriormente abordados, como células-tronco, serão retomados, de modo que o aluno possa compreender a aplicação dos estudos atuais de Biologia Molecular.

3. Detalhamento do conteúdo programático, estratégias de ensino, competências e habilidades, avaliação da estratégia.

Aula	Conteúdo programático específico	Estratégia de ensino	Competências e habilidades a serem desenvolvidas na aula ou bloco de conteúdo	Justificativa da estratégia de ensino escolhida para abordar o conteúdo da aula
Aula 1	Câncer, ciclo celular, mitose, proliferação celular, genes, regulação gênica,	- Apresentação de vídeo, aula expositiva dialogada com levantamento de conceitos prévios	-Conhecer diferentes formas de obter informações: análise de vídeo e de imagens; -Avaliar o vídeo e as imagens exibidas: são	Uso de vídeos e imagens: o vídeo é utilizado para tornar a aula mais dinâmica e tentar chamar a atenção do aluno para o tema que será trabalhado. As

	metástase, tumor, mutação, oncogene, gene supressor tumoral	dos alunos e trabalho com imagens (Anexo 1); -Lição de casa: completar Mapa Conceitual (Anexo 2).	formas eficientes de transmitir informações? -Recordar e relacionar os diversos conteúdos conceituais de Biologia (Biologia Celular e Biologia Molecular) para compreensão do fenômeno ¹ ; -Distinguir uma célula cancerosa de uma normal, apontando suas anomalias genéticas, além de alterações morfológicas e metabólicas ¹ ; -Relacionar a gênese de tumores e cânceres a processos descontrolados de divisão celular ² . -Mapa Conceitual: Apresentar, de forma organizada, o conhecimento biológico apreendido, através de esquemas ¹ . Sintetizar ideias.	imagens são utilizadas para auxiliar a visualização e a compreensão dos conceitos de Biologia Molecular, que podem parecer abstratos para os alunos. Levantamento prévio de Conceitos: Permite ao aluno recordar os conceitos aprendidos anteriormente; Possibilita que o próprio aluno tente fazer a relação entre o tópico abordado anteriormente e o assunto a ser tratado na aula; Serve de base para o professor avaliar suas aulas anteriores e tentar reforçar conceitos e relações que parecem não ter sido realizadas de forma eficiente. Aula expositiva dialogada: A participação ativa do aluno na aula permite que ele seja o agente na construção de seu conhecimento. Mapa Conceitual: Aprender a esquematizar e ter uma visão completa/ampla do assunto; Estabelecer relações entre conteúdos de Biologia Molecular; Estimular a síntese de ideias.
Aula 2	Câncer, DNA, genes, regulação gênica, tumor, mutação, célula-tronco, drogas, fatores ambientais que podem levar ao câncer	-Correção do Mapa Conceitual a partir das respostas dadas pelos alunos (Anexo 2); - Análise e discussão de notícia em grupos com estudo dirigido. Compartilhamento das discussões com toda a classe e com o professor (Anexo 3).	- Consultar, analisar e interpretar textos e comunicações de ciência e tecnologia veiculados por diferentes meios (notícia de jornal) ¹ ; - Escrever, justificar, argumentar e posicionar-se criticamente em relação a temas de ciência e tecnologia (análise da notícia de jornal); -Produzir textos argumentativos sobre temas relevantes, atuais e/ou polêmicos (uso de células-tronco para o tratamento de câncer) ¹ ; -Discutir as ideias em	Correção Coletiva: Estimular os alunos a perceberem a diversidade de possíveis respostas corretas, ou seja, as diferentes relações que o Mapa Conceitual permite que sejam estabelecidas; Acrescentar novas relações à rede de conhecimento de cada aluno. Análise de Notícia: Analisar textos de diferentes mídias presentes no dia a dia (jornais, revistas, portais de notícias da internet); Identificar a relevância do

		<p>-Apresentação de proposta de avaliação: pesquisar, em casa, notícias, textos, vídeos e outros materiais sobre fatores ambientais que podem levar ao desenvolvimento e prevenção de um tipo de câncer pré-estabelecido pelo professor (Anexo 4).</p>	<p>grupo e, posteriormente, com a classe;</p> <p>-Reconhecer a presença dos conhecimentos biológicos e da tecnologia no desenvolvimento da sociedade. Perceber, por exemplo, que eles contribuem para preservar e prolongar a vida humana ao possibilitarem a produção de medicamentos, vacinas, tecnologia para diagnóstico e tratamento¹;</p> <p>-Pesquisar e interpretar textos de divulgação científica que tratem de temáticas das Ciências da Natureza disponíveis em diferentes mídias, considerando a apresentação dos dados, a consistência dos argumentos e a coerência das conclusões, visando construir estratégias de seleção de fontes confiáveis de informações⁵;</p> <p>-Conhecer diferentes formas de obter informações (observação, experimento, leitura de texto e imagem, entrevista), selecionando aquelas pertinentes ao tema biológico em estudo¹.</p>	<p>tema para a sociedade, e como ele é abordado com o público em geral; Estimular pensamento crítico quanto ao conteúdo da notícia e a forma como ele é apresentado.</p> <p>Estudo Dirigido: Direcionar o estudante a fazer uma leitura crítica, focando nos tópicos de interesse; Interpretação de texto.</p> <p>Discussão: Estimular a comunicação oral entre os próprios estudantes e entre os estudantes e o professor; Organização de ideias; Argumentação; Tolerância e respeito em relação às opiniões dos demais colegas.</p> <p>Proposta de avaliação: Desenvolver o ato de pesquisar (ler, interpretar textos, selecionar informações relevantes, buscar fontes confiáveis); Entrar em contato com informações em diferentes tipos de mídia (textos do governo, textos didáticos, notícias, reportagens, imagens, vídeos, etc); Capacidade de análise e pensamento crítico para distinguir fontes confiáveis de não confiáveis.</p>
Aula 3	<p>Fatores ambientais que podem levar ao câncer (radiação, luz ultravioleta, cigarro, obesidade, dieta, vírus), hereditariedade, saúde, vacina</p>	<p>- Exercício em sala e discussão (Anexo 4);</p> <p>- Proposta de avaliação: elaboração de panfleto (em grupos) sobre determinado tipo de câncer, visando comunicar a população geral sobre os fatores hereditários e/ou ambientais que podem contribuir para o</p>	<p>-Identificar fatores ambientais - vírus, radiações e substâncias químicas que aumentam o risco de desenvolver câncer e medidas que podem reduzir esses riscos, como limitar a exposição à luz solar ¹;</p> <p>-Reconhecer hábitos de vida que guardam estreita relação com determinados tipos de cânceres e relatar as maneiras mais adequadas de prevenção²;</p> <p>-Elaborar comunicações escritas (panfleto) para relatar, analisar e sistematizar o tratamento</p>	<p>Exercício em Sala: Entrar em contato com o formato do vestibular (ENEM); Interpretação de texto; Permitir ao aluno relacionar conteúdos que pesquisou em casa com assuntos tratados na aula.</p> <p>Panfleto: Entrar em contato com novos meios de comunicação (panfleto); Desenvolver capacidade de organização e síntese de ideias; Adequar a linguagem utilizada para diferentes tipos de público; Produção de</p>

		desenvolvimento do câncer trabalhado, incidência e formas de prevenção (Anexo 4).	e prevenção de alguns tipos de câncer ¹ ; -Escolher, dentre as informações pesquisadas previamente, as mais relevantes e que chamam a atenção do público para a criação do panfleto; -Sintetizar e adequar as ideias para que elas façam correspondência com o gênero textual de panfleto (interdisciplinaridade com a área de Linguagens e suas Tecnologias); -Comunicar, para públicos variados, resultados das pesquisas, elaborando textos e utilizando diferentes mídias (panfleto), de modo a promover debates em torno de temas científicos e/ou tecnológicos de relevância sociocultural ⁵ . -Discutir ideias em grupo, respeitando a opinião dos demais colegas. -Estimular e prezar pelo bem estar público;	meio de comunicação; Seleção de informações relevantes; Compreender a relevância de assuntos tratados em Biologia Molecular no dia a dia; Compreender a importância de assuntos de saúde pública e da divulgação de informações; Tolerância e respeito com as opiniões dos demais colegas.
--	--	--	--	--

4. Forma e momento de Avaliação

A sugestão de avaliação será por meio da confecção, em grupos, de panfletos artesanais de prevenção ao câncer. A sala seria dividida em grupos e cada um ficaria com um tema. Algumas sugestões de temas: câncer de mama, câncer de próstata, câncer de pele, câncer de estômago, câncer de pulmão, câncer do colo de útero. Pode-se estabelecer alguns conceitos básicos que devem estar presentes em todos os panfletos, como câncer, mutações, proliferação celular etc. A presença desses conceitos vistos em sala de aula poderá ser um dos critérios de avaliação do trabalho final. Outros critérios possíveis: criatividade, poder de síntese, fundamentação teórica. O desenvolvimento desses panfletos artesanais permite ao aluno recordar e definir conceitos; buscar informações, assim como comunicar e sintetizar ideias. O aluno poderá criar, planejar, organizar e produzir um produto a partir de seu conhecimento prévio e adquirido através das aulas. A proposta de avaliação está definida no **Anexo 4**.

5. Bibliografia Básica

Utilizadas nas aulas:

CUNHA, Pedro. Como o câncer se desenvolve. Youtube, 26 jul. 2017. Disponível em <https://www.youtube.com/watch?v=_7weBsPCBj0>. Acesso em 30 maio 2018.

WINDELSPECHT, Michael. The cancer gene we all have. TED Ed. Disponível em <<https://ed.ted.com/lessons/the-cancer-gene-we-all-have-michael-windelspecht>>. Acesso em 30 maio 2018.

CASTRO, de Fábio. Técnica nacional de reprogramação celular reduz ação de melanoma. O Estado de S. Paulo, 1 fevereiro, 2018. Disponível em <<https://ciencia.estadao.com.br/noticias/geral,tecnica-nacional-de-reprogramacao-celular-reduz-acao-de-melanoma,70002173313>>. Acesso em 30 maio, 2018.

CARBONARI, Pâmela. Álcool danifica DNA, e provoca tumores e câncer. Exame, 5 janeiro 2018. Disponível em:

<<https://exame.abril.com.br/ciencia/alcool-danifica-dna-e-provoca-tumores-e-cancer/>>.

Acesso em 30 maio, 2018.

REIS, José. Ultravioleta e câncer. Folha de S. Paulo, 2 jan. 2000. Extraído do Caderno do Aluno: Biologia, da segunda série do ensino médio. Volume 1 - 2009, das escolas estaduais de São Paulo.

Imagens retiradas de: Instituto Vencer o Câncer. Mutações. O Estado de S. Paulo. Disponível em: <<https://www.vencerocancer.org.br/cancer/o-que-e/mutacoes/>>. Acesso em 30 maio, 2018.

Sugestões de textos de apoio para os professores preparem as aulas **(dois deles estão disponíveis na seção APÊNDICE)**:

GUEMBAROVSKI, Roberta Losi; CÓLUS, Ilce Mara de Syllos. *Câncer: uma doença genética*. Revista Eletrônica Genética na Escola. Vol. III, nº 1, 2008.

MIYAKI, Cristina; ARIAS Maria Cristina; INFANTE-MALACHIAS, María Elena. *Câncer: causa e consequência*. Texto extraído da Apostila de Biologia Molecular para Licenciatura (BIO 0441).

A situação do câncer no Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2006. Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf>.

Acesso em 12 junho 2018.

ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: Inca, 2011. Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. Acesso em 12 junho 2018.

6. Bibliografia Complementar

Z Aidan, George. How do cancer cells behave differently from healthy ones? TED Ed. Disponível em <<https://goo.gl/s8xvby>>. Acesso em 30 maio 2018.

NUNES, Teresa. O que a divisão celular tem a ver com o câncer? Disponível em <<http://pontobiologia.com.br/divisao-celular-cancer/>>. Acesso em 30 maio 2018.

CHABNER, Bruce A.; THOMPSON, Elizabeth Chabner. Fatores de risco para o câncer. Disponível em <<https://goo.gl/Z39btM>>. Acesso em 30 maio 2018.

Os fatores de risco ambientais. Disponível em <<http://www.cccancer.net/o-cancer/os-fatores-de-risco-ambientais/>>. Acesso em 31 maio 2018.

Fatores conhecidos que aumentam o risco de câncer. Disponível em <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/fatores-conhecidos-que-aumentam-o-risco-de-cancer/6852/844/>>. Acesso em 31 maio 2018.

NERDOLOGIA. Como podemos combater o câncer: imunoterapia. Youtube, 15 mar 2018. Disponível em <<https://www.youtube.com/watch?v=2y-5hfZWADI&t=7s>>. Acesso em 30 maio 2018.

NERDOLOGIA. Fosfoetanolamina. Youtube, 15 nov 2015. Disponível em <<https://www.youtube.com/watch?v=RM77fAQpeTQ>>. Acesso em 31 maio 2018.

7. Referências para elaboração da Sequência Didática

¹ BRASIL. *PCN+ ensino médio: orientações educacionais complementares aos Parâmetros Curriculares Nacionais*. Vol. Ciências da natureza, matemática e suas tecnologias. Brasília: MEC/Semtec, 2002.

² *Currículo do Estado de São Paulo: Ciências da Natureza e suas tecnologias*/Secretaria da Educação; coordenação geral, Maria Inês Fini; coordenação de área, Luis Carlos de Menezes. – 1. ed. atual. – São Paulo: SE, 2012.152 p.

³*Proposta Curricular do Estado de São Paulo: Biologia*/Coord. Maria Inês Fini. – São Paulo: SEE, 2008.

⁴ *Declaração Mundial contra o Câncer*. INCA - Instituto Nacional do Câncer, 2008. Disponível em: <<https://goo.gl/EFSYfk>>. Acesso em 30 maio 2018.

⁵ *Base Nacional Comum Curricular - Ensino Médio*. Ministério da Educação - Brasília: 2017.

ANEXO 1

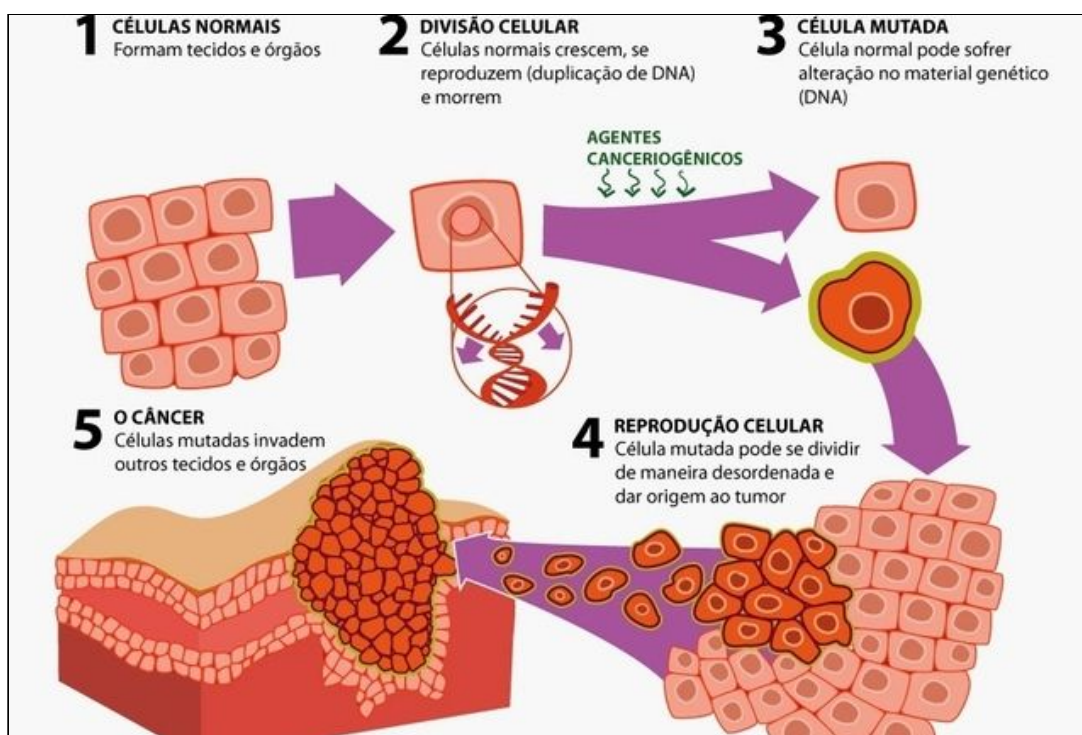
Atividades: Apresentação de vídeo, aula expositiva dialogada com levantamento de conceitos prévios dos alunos e trabalho com imagens.

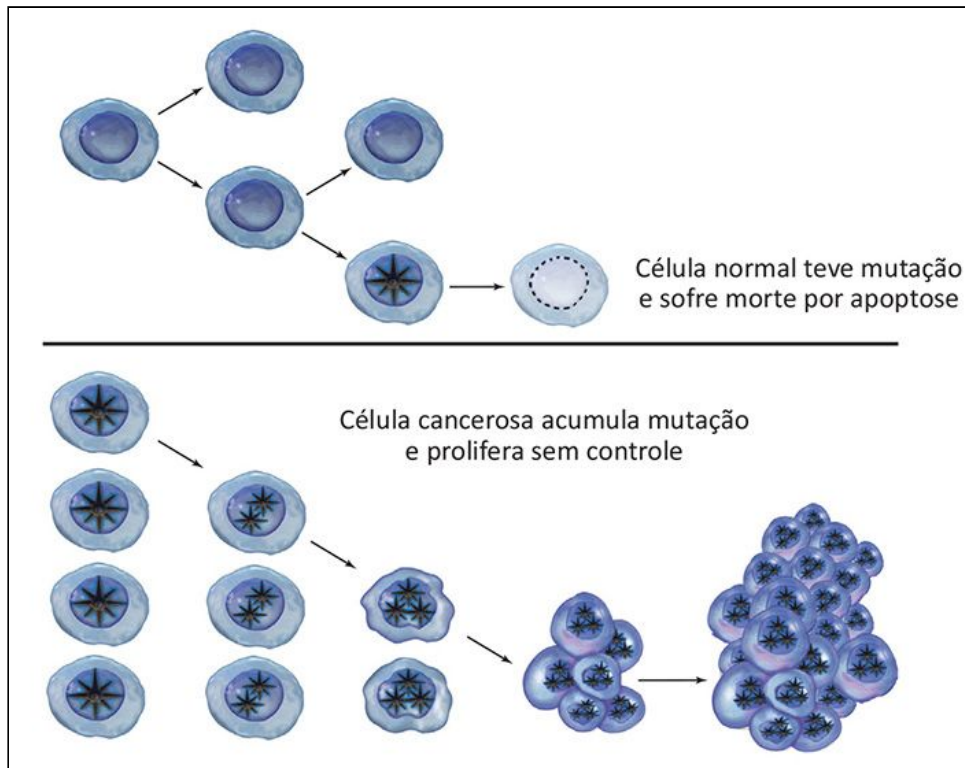
Duração: Aula 1 - 50 minutos.

Conceitos trabalhados: Câncer, ciclo celular, mitose, proliferação celular, genes, regulação gênica, metástase, tumor, mutação, oncogene, gene supressor tumoral.

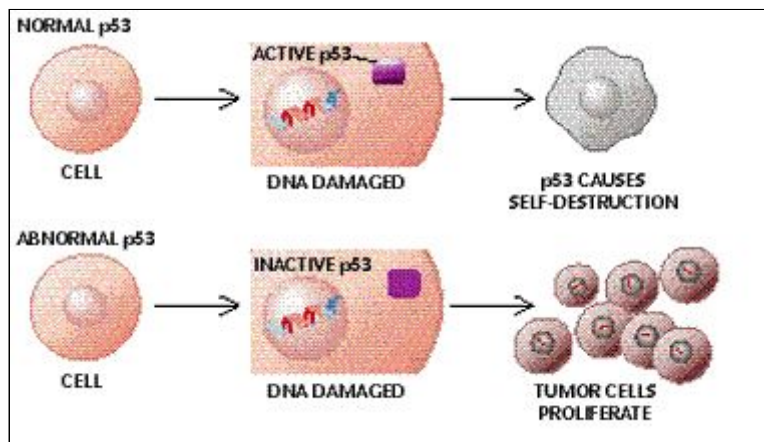
1. Vídeo introdutório: “Como o câncer se desenvolve”
https://www.youtube.com/watch?v=_7weBsPCBj0. Passar o vídeo para os alunos até o minuto 3:24.
2. Perguntas a serem respondidas a partir do vídeo pela sala, oralmente, na forma de um levantamento de ideias, estimulados pelo professor:
 - 1- O que é o câncer?
 - 2- Qual a origem do câncer?
 - 3- Quais são os fatores que podem causar câncer?
 - 4- Qual a função da proteína p53? Por que ela não conseguiu transmitir o recado para o núcleo na segunda situação?
3. Imagens usadas pelo professor para auxiliar a explicação da matéria:
(o uso de imagens e da própria animação no vídeo permite tornar os conceitos menos abstratos para os alunos).

O que é o câncer?



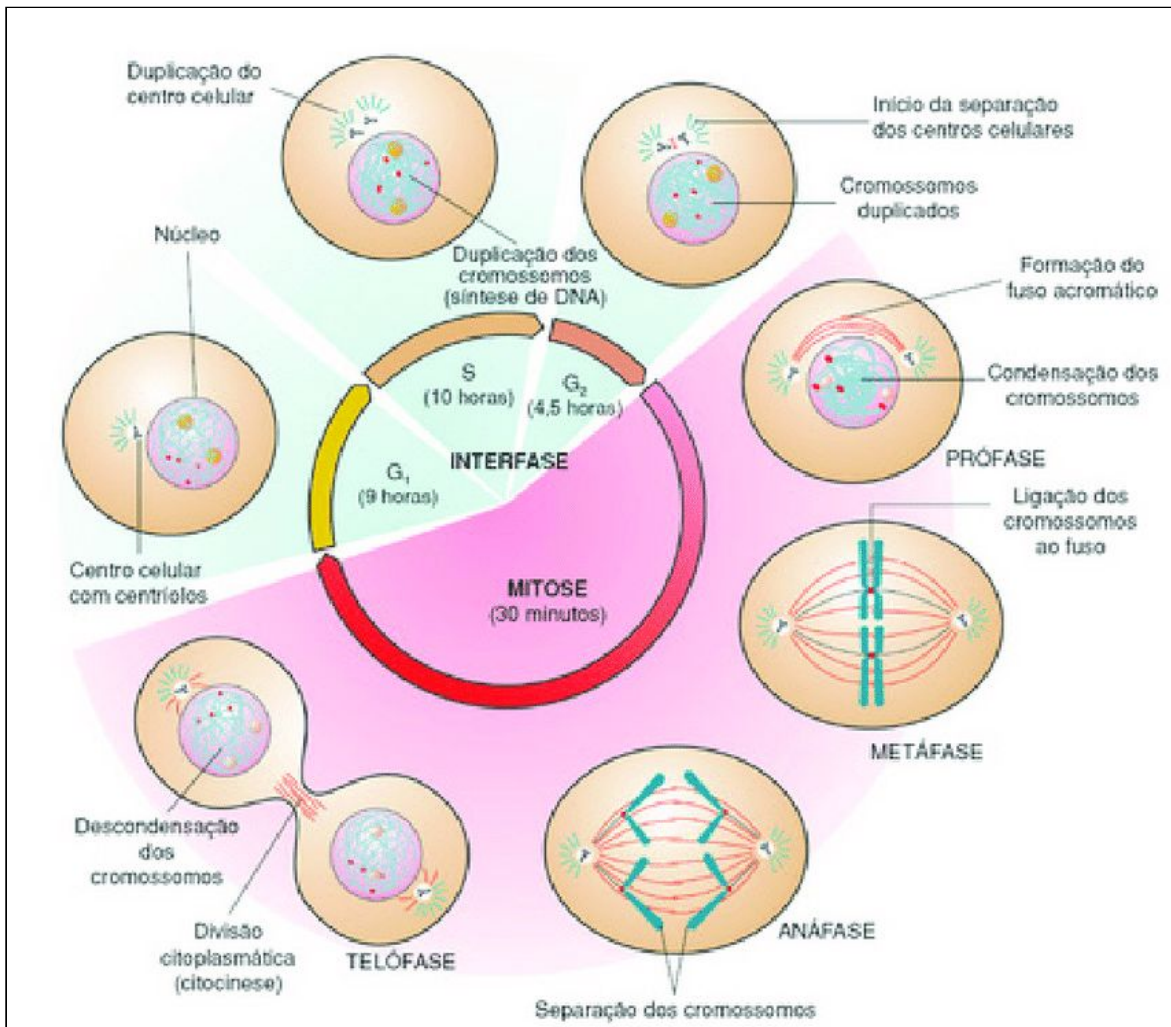
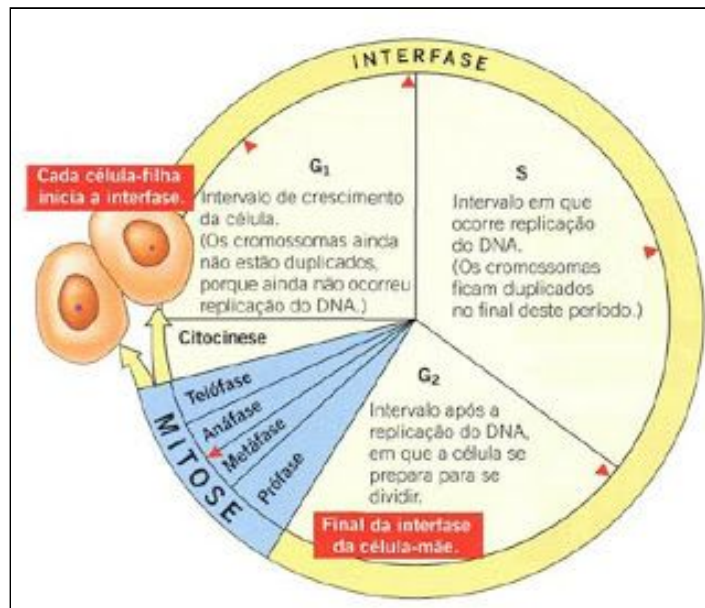


Um exemplo de mutação: proteína p53

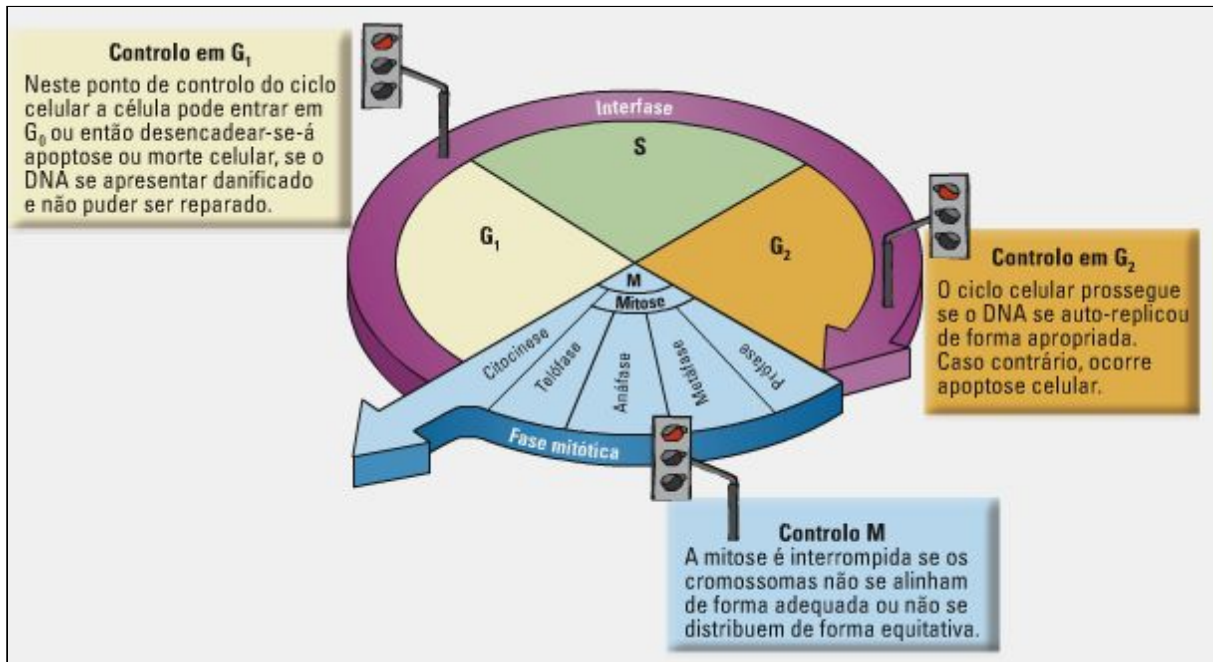
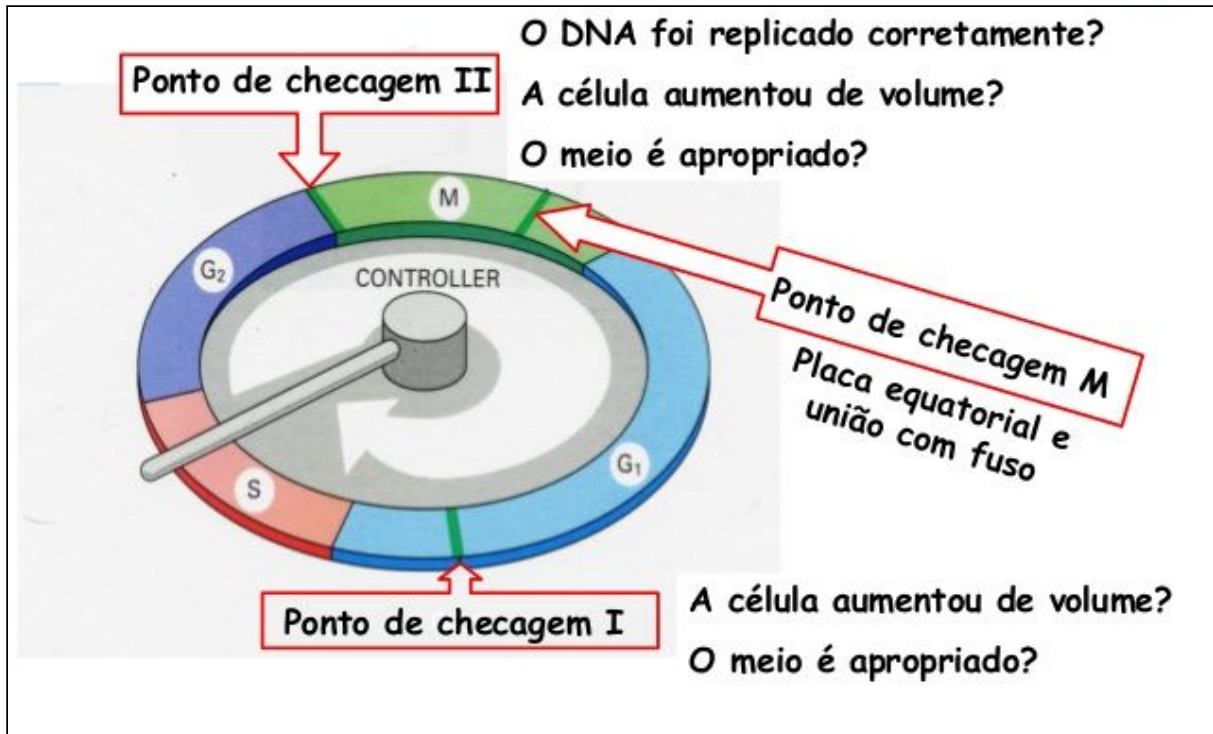


A partir das imagens, o professor deve levar a discussão com os alunos, de modo a tentar fazê-los recordar os conceitos de mutação genética (como a que ocorreu com a proteína p53 no vídeo) e o conceito de ciclo celular (visto no 1º bimestre do segundo ano do Ensino Médio), uma vez que todas as imagens indicam uma proliferação descontrolada das células tumorais.

Relembrando as fases do ciclo celular

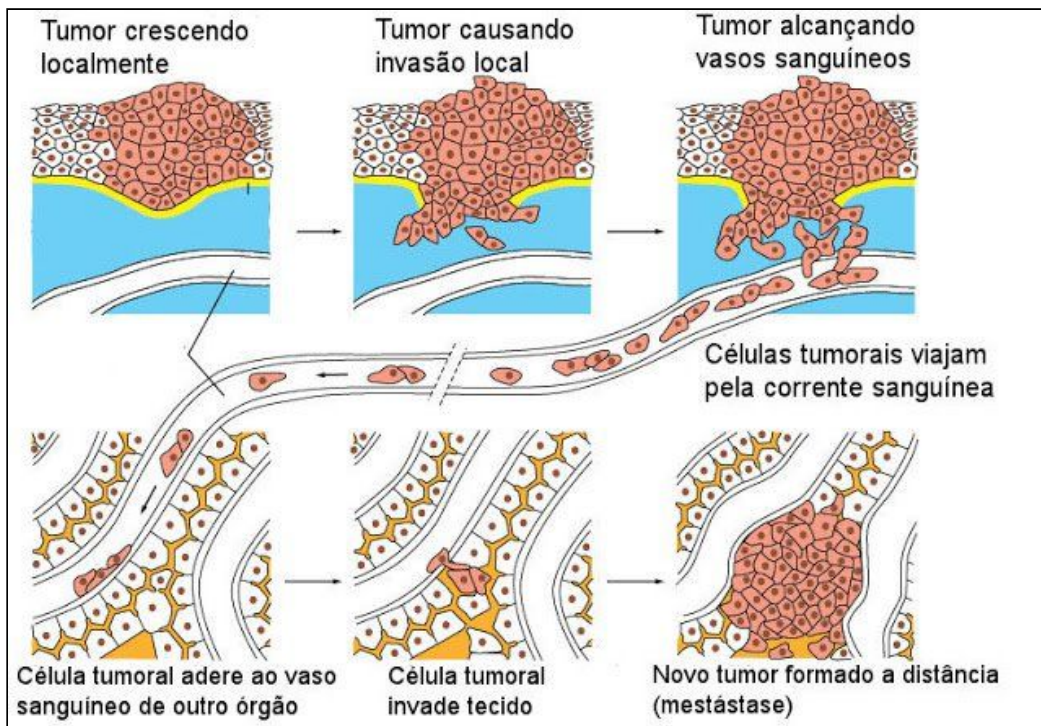


Regulação do ciclo: pontos de checagem

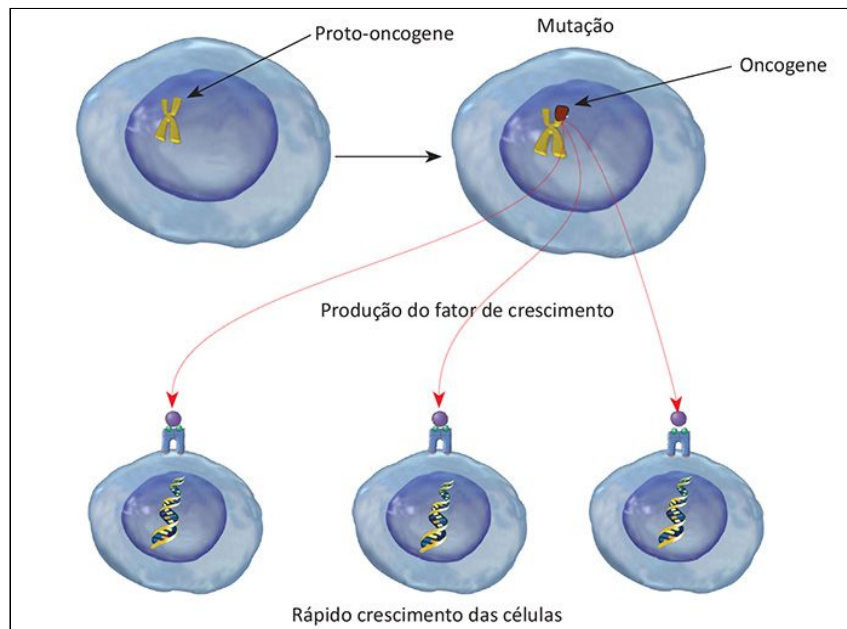


Após relembrar o ciclo celular, novos conceitos sobre o mecanismo genético do câncer devem ser abordados pelo professor: metástase, oncogenes e genes supressores tumorais. Esses conceitos também são introduzidos com o auxílio de imagens:

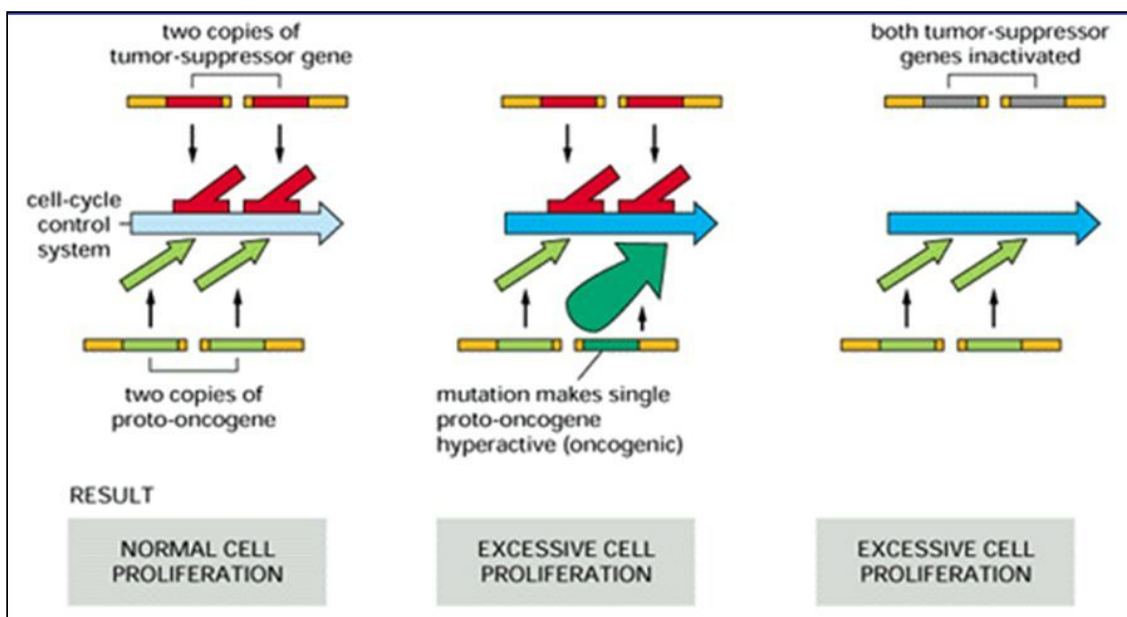
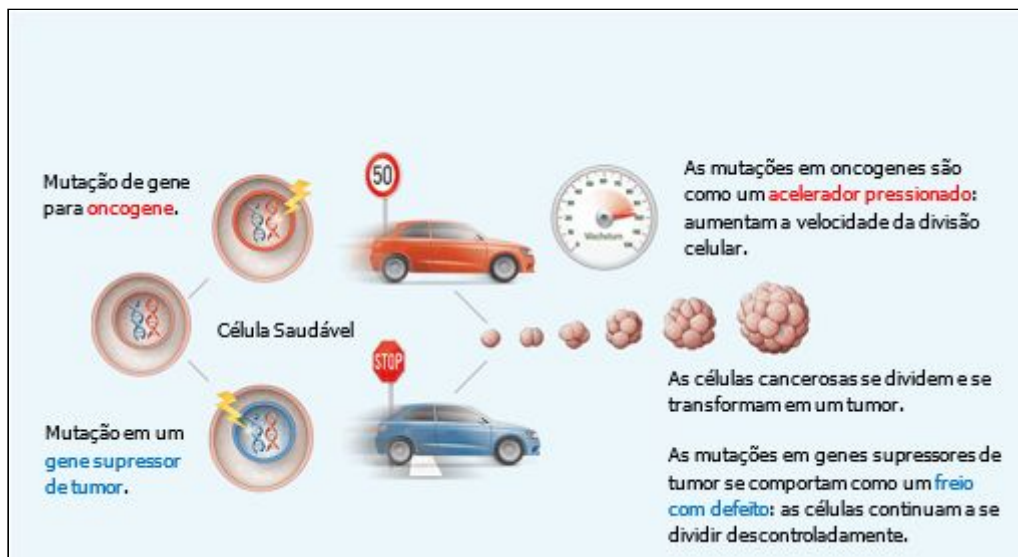
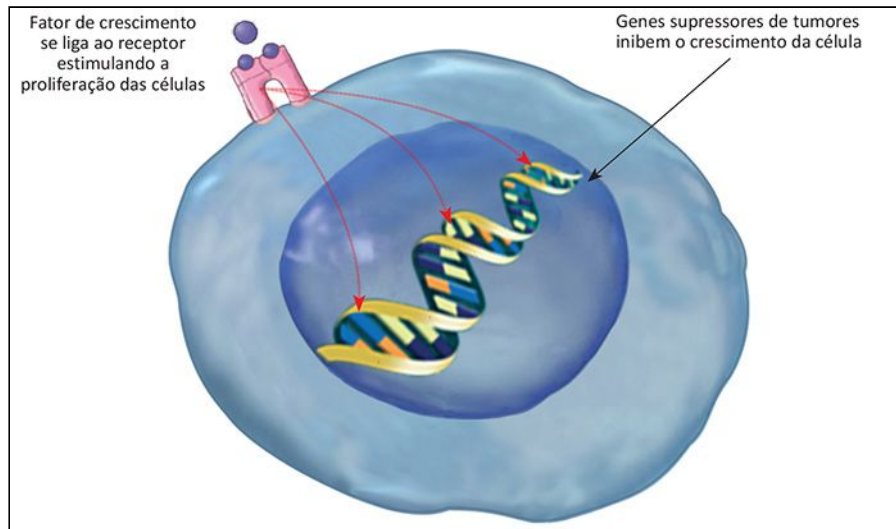
Metástase

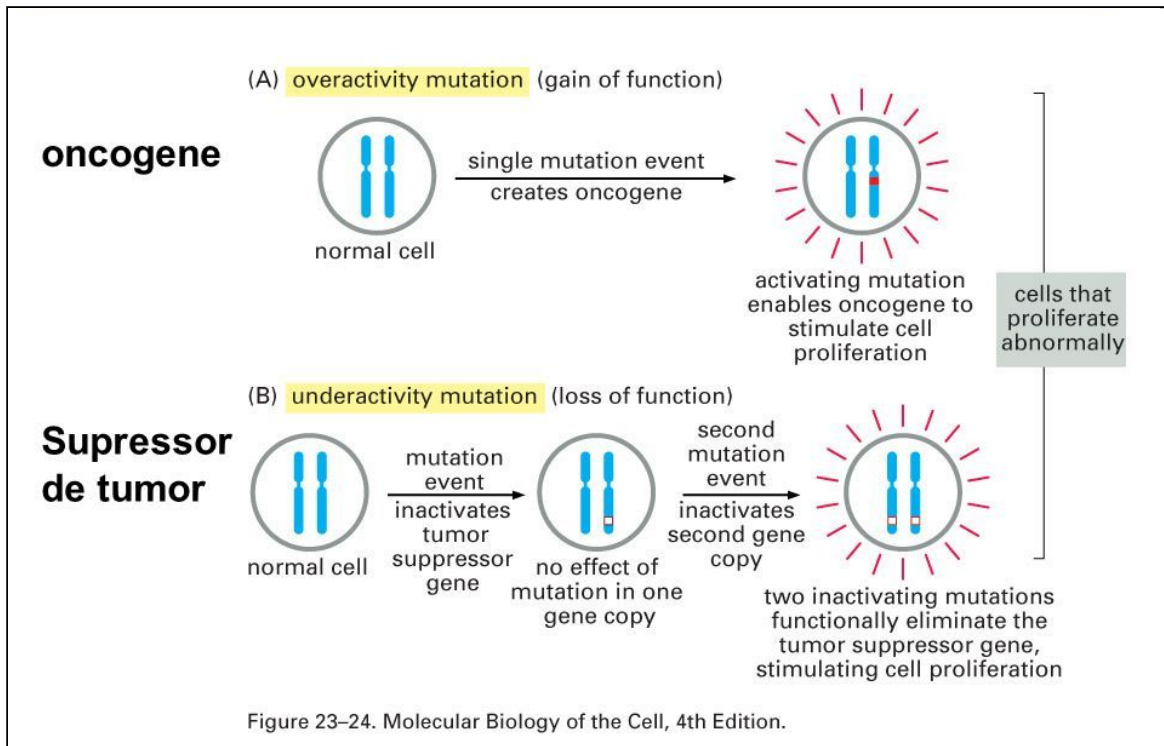


Oncogene



Genes supressores de tumores





4. Final da aula

Apresentação do vídeo: “The cancer gene we all have” - Michael Windelspecht

<https://ed.ted.com/lessons/the-cancer-gene-we-all-have-michael-windelspecht>

Discussão rápida sobre conceitos mencionados no vídeo que foram vistos anteriormente na explicação do professor.

ANEXO 2

Atividade: Mapa Conceitual

Duração: deverá ser entregue aos alunos ao final da aula 1, para que o mapa seja completado em casa. No início da aula 2, o mapa será corrigido (10 min).

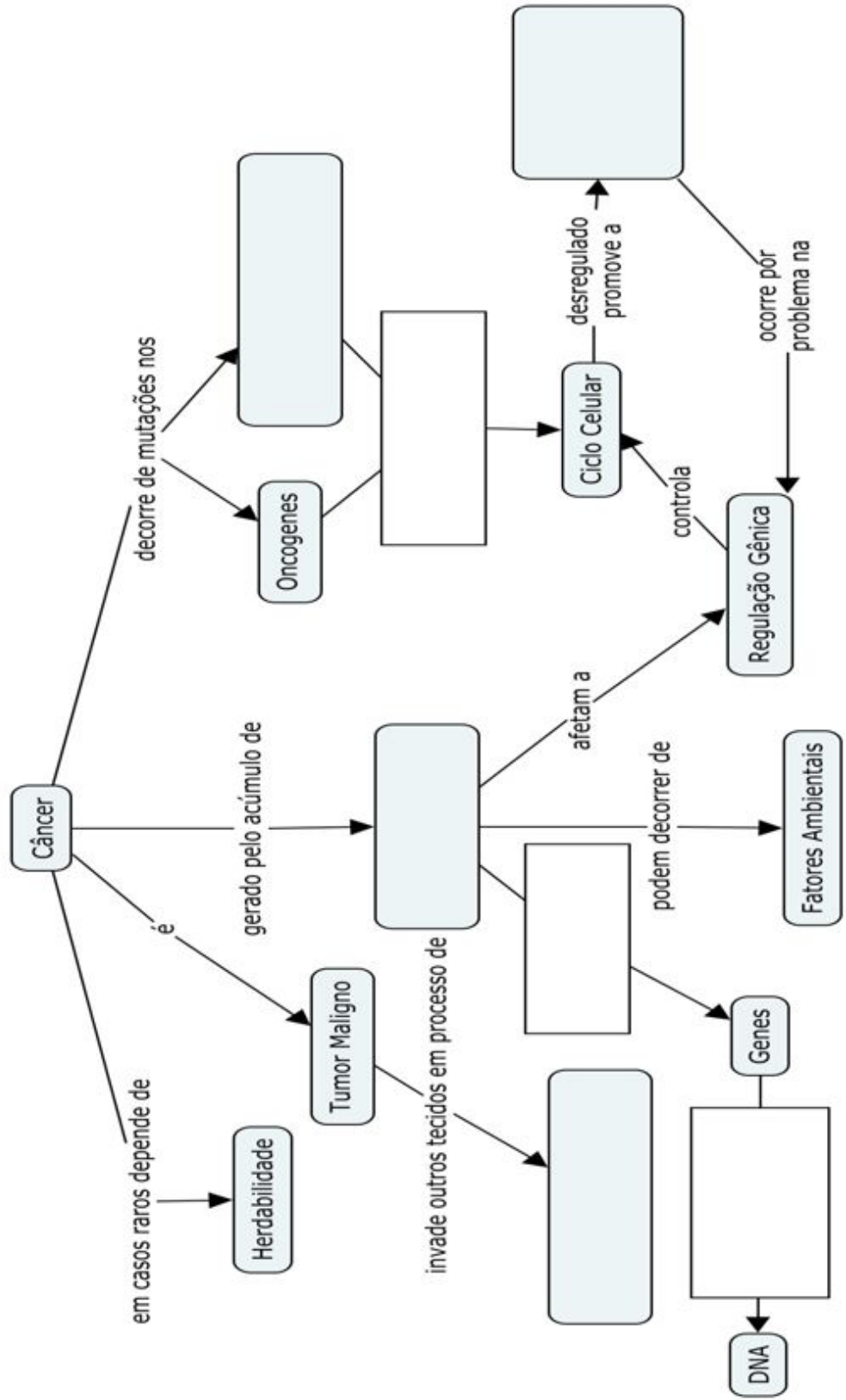
Conceitos trabalhados: Câncer, ciclo celular, mitose, proliferação celular, genes, regulação gênica, metástase, tumor, mutação, oncogene, gene supressor tumoral, fatores ambientais que podem levar ao câncer (radiação, luz ultravioleta, cigarro, obesidade, dieta, vírus), hereditariedade.

1. Ao final da aula 1, o professor distribuirá o primeiro mapa abaixo, com 7 lacunas para que os alunos as preencham em casa. O professor deve destacar que as palavras que faltam nas casas cinzas devem ser preenchidas por conceitos, enquanto que as palavras que faltam próximas as linhas são termos de ligação. Os termos de ligação devem ser simples e objetivos, não podendo ser compostos por frases completas. O professor pode dar exemplo de termos de ligação mostrando os outros termos de ligação já presentes no mapa.
2. No início da aula 2, o professor fará uma correção coletiva dos mapas feitos pelos alunos. É importante que o professor não dê as respostas, mas pergunte para os alunos o que eles colocaram, para entender as relações conceituais que os alunos conseguiram formar e o que compreenderam ou não da aula. O professor pode perguntar para os alunos se alguém colocou uma resposta diferente, para que os alunos compreendam todas relações que são possíveis de serem estabelecidas. Dentre as respostas dadas pelos alunos, se alguma relação estiver equivocada, o professor deve estimular os alunos a buscarem a resposta certa, e ver se algum dos próprios alunos é capaz de explicar porque a relação dita não estava correta.

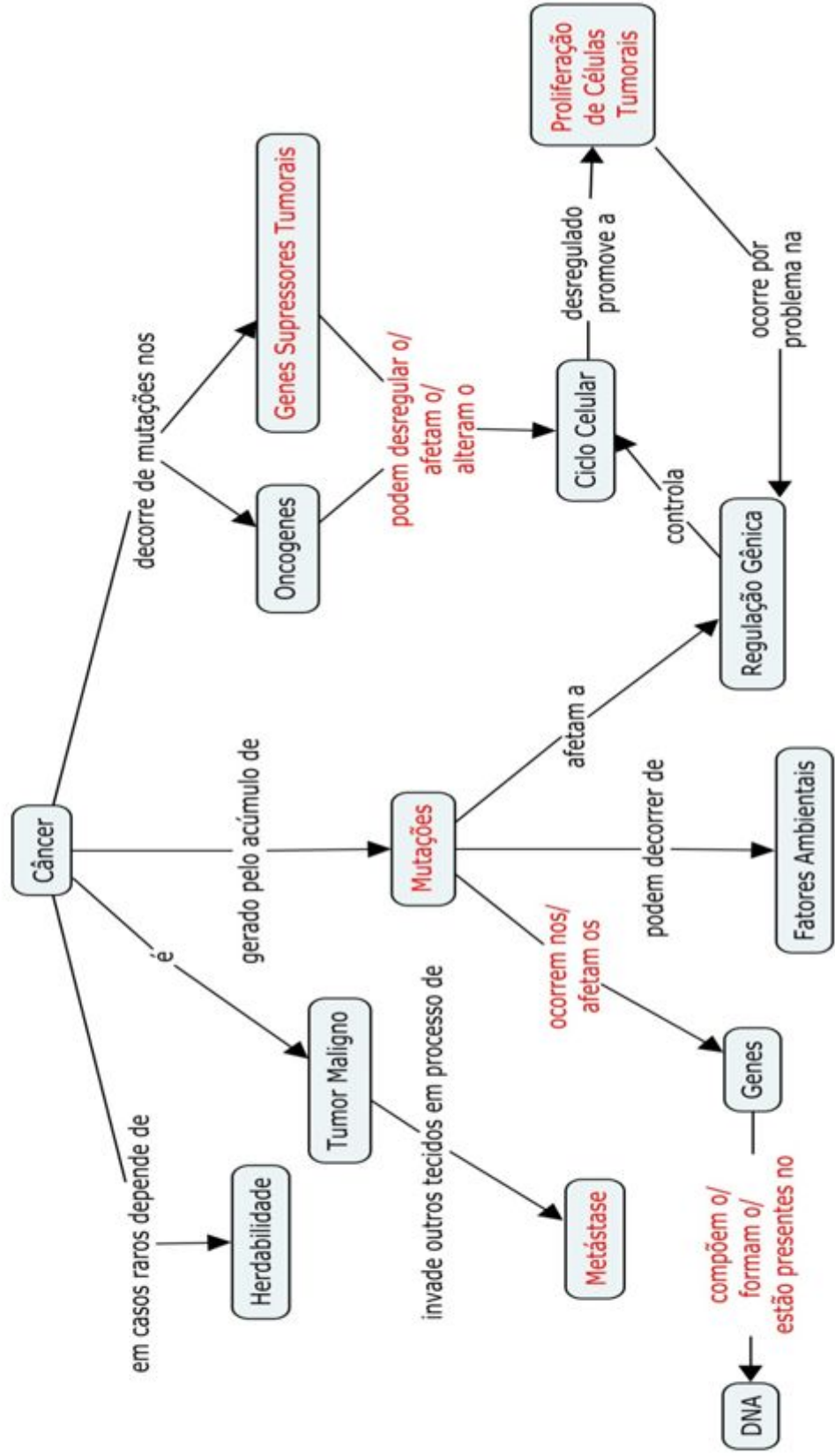
O segundo mapa abaixo contém sugestões que podem ser usadas pelo professor para fazer a correção coletiva. Os conceitos e termos de ligação sugeridos encontram-se em vermelho. O professor pode escolher outros termos que ache mais apropriado, ou pode ainda montar um novo Mapa Conceitual, que se adeque melhor aos conceitos que o professor queira trabalhar, ou às relações que acredita que seus alunos tenham mais dificuldade de estabelecer. Recomenda-se o uso do programa *CMapTools*, que pode ser baixado gratuitamente na internet e facilita a elaboração de novos mapas.

Abaixo estão, respectivamente, o mapa com lacunas a ser distribuído para cada um dos alunos e o mapa com conceitos e termos de ligação sugeridos (em vermelho) para auxiliar o professor na correção coletiva. Nota-se que no mapa sugerido, conceitos de aulas anteriores são novamente trabalhados, como a relação entre gene e DNA, visando lembrar e fortalecer esses conceitos, além de analisar se o aluno é capaz de fazer a relação entre esses conceitos sem maiores dificuldades. Nesse mapa também estão presentes conceitos que serão abordados na próxima aula, como a influência de fatores ambientais no desenvolvimento de câncer, com a intenção de instigar o aluno para a próxima aula.

Quais características intrínsecas ao metabolismo celular estão associadas ao câncer?



Quais características intrínsecas ao metabolismo celular estão associadas ao câncer?



ANEXO 3

Atividade: Apresentação de duas notícias com conceitos relativos ao câncer e ao uso de células-tronco, análise e discussão em grupos com estudo dirigido. Compartilhamento das discussões com toda a classe e com o professor.

Duração: 35 minutos

Conceitos trabalhados: câncer, células-tronco, mutações genéticas, DNA, enzimas, proliferação celular, mitose, drogas

Classe dividida em grupos (sugestão: 4 alunos no grupo):

Leia as duas notícias abaixo. Depois, discuta com os colegas as seguintes questões e escreva:

1. Com base nos conhecimentos adquiridos em sala, quais seriam as diferenças entre as células normais e células tumorais?
2. Por que as drogas usadas para tratar câncer tem sua ação dificultada quando as células tumorais são heterogêneas?
3. O que significa dizer que o álcool “age na sequência de DNA”?
4. Qual o benefício do indivíduo possuir a enzima aldeído desidrogenase?
5. O que são células-tronco?
6. Compare a utilização do conceito de célula-tronco nas duas notícias.
7. Qual a sua opinião sobre o uso e a importância das células-tronco para fins medicinais?

Notícia 1:

Técnica nacional de reprogramação celular reduz ação de melanoma

Em experimentos com animais, cientistas do Instituto Butantã conseguiram reduzir a velocidade de crescimento do tumor

Fábio de Castro, O Estado de S.Paulo

01 Fevereiro 2018 | 06h00

Cientistas do Instituto Butantã provaram que é possível reduzir a agressividade do melanoma - um dos tipos de tumor que se alastra com mais rapidez - com o uso de uma técnica de reprogramação celular que converte as células tumorais em células-tronco. Em experimentos com animais, os pesquisadores conseguiram reduzir a velocidade de crescimento do tumor e o nível de necrose, além de tornar as células tumorais menos heterogêneas - o que resultou em uma versão bem menos agressiva de melanoma.

Segundo os autores do estudo, publicado na revista *Cell Proliferation*, a descoberta é um primeiro passo para que, no futuro, a técnica possa ser utilizada como terapia

complementar, permitindo que os pacientes ganhem tempo para a aplicação de outras terapias e também tornando cirurgias mais eficazes.

O estudo foi o tema da tese de doutorado defendida por Diana Câmara, sob orientação da pesquisadora Irina Kerkis, do Laboratório de Genética do Instituto Butantã. De acordo com Diana, o melanoma leva à metástase - o alastramento do tumor pelo organismo - em apenas dez meses, em média. Nesse tipo de câncer, além de uma necrose rápida dos tecidos, as células tumorais são extremamente heterogêneas, o que dificulta a ação das drogas. “Quanto mais heterogêneo um câncer, pior, pois as drogas não atingem o tumor por completo, você consegue alcançar uma certa quantidade de células e outras não.”

De acordo com Irina, ainda será preciso realizar muitos estudos antes de utilizar a técnica de reprogramação em terapias complementares para o melanoma, mas a descoberta aponta um caminho promissor. “No futuro, com essas pesquisas poderemos ganhar tempo para fazer uma cirurgia, por exemplo”, destaca.

Fonte: <https://ciencia.estadao.com.br/noticias/geral,tecnica-nacional-de-reprogramacao-celular-reduz-acao-de-melanoma,70002173313>

Notícia 2:

Álcool danifica DNA, e provoca tumores e câncer

Estudo publicado na Nature mostra que a bebida age na sequência do DNA, o que pode resultar em câncer.

Por **Pâmela Carbonari, da Superinteressante**

5 jan 2018, 21h11

Má notícia para quem quer aplacar o calor deste verão tomando uma cerveja bem gelada: uma pesquisa da Universidade de Cambridge comprovou a relação entre o consumo de álcool e o surgimento de tumores.

A partir de testes com cobaias, os cientistas mostraram que a ingestão de álcool danifica o DNA das células-tronco, o que eleva o risco de câncer. O estudo foi publicado no periódico científico Nature nesta semana e teve apoio financeiro do instituto Cancer Research, da Inglaterra.

A ideia de que o álcool pode causar câncer não é nova. De fato, ninguém acorda depois de uma bebedeira achando que fez um grande serviço à própria saúde.

Pesquisas anteriores, principalmente estudos populacionais que associavam a prevalência de câncer ao consumo alcoólico, já sugeriam que existe uma relação entre a bebida e o surgimento da doença em mais de dez partes do corpo, inclusive os mais comuns no Brasil como intestino e mama.

A novidade é que agora os cientistas conseguiram analisar como um derivado do álcool, o etanal ou acetaldeído, interfere permanentemente no DNA de células-tronco no metabolismo de ratos ao dar altas doses de álcool a cobaias. Os pesquisadores perceberam que essa quebra estimula os cromossomos a se emparelhar aleatoriamente, mudando para sempre as sequências de DNA nas células. O grande perigo de ter células tronco “defeituosas” é que elas conseguem se multiplicar e se alastrar para diversos tecidos do corpo com mais facilidade – um prato cheio para o surgimento de tumores.

O etanal é produzido quando o nosso corpo está reagindo ao álcool. E você até consegue senti-lo em ação depois de alguns bons drinks (ou nem tão bons): ele é o responsável por desencadear o mal-estar da ressaca.

Prova real

Os cientistas também prestaram atenção em como o corpo se defende do álcool. Uma enzima chamada aldeído desidrogenase (ALDH) é capaz de catalisar, quebrar o subproduto maléfico do álcool. Eles testaram os efeitos nos ratinhos bêbados com e sem ALDH e perceberam que os que não tinham a enzima tiveram seu DNA afetado até quatro vezes mais. A outra má notícia que vem junto com a prova real é que milhões de pessoas ao redor do mundo não possuem essa enzima “anti-ressaca”.

“É importante lembrar que a liberação do álcool e os reparos no DNA não são perfeitos e o que o álcool ainda pode causar câncer de vários outros jeitos, mesmo em pessoas com esses mecanismos de defesa em ordem”, disse o líder do estudo, Ketan Patel.

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) elenca o consumo de bebidas alcoólicas como um dos principais fatores de risco para a doença. O número de mortes por câncer no Brasil aumentou 31% nos últimos 15 anos. De acordo com informações da OMS, a doença matou 223,4 mil pessoas no país em 2015. Câncer é a segunda causa de mortes por aqui, atrás apenas de doenças cardiovasculares. No mundo, a estimativa é 8,8 milhões de vítimas por ano – o equivalente a população da cidade de Nova York ou de toda a Áustria.

Este conteúdo foi publicado originalmente no site da Superinteressante.

Fonte: <https://exame.abril.com.br/ciencia/alcool-danifica-dna-e-provoca-tumores-e-cancer/>

Ao final, os grupos deverão entregar as respostas por escrito ao professor. O professor poderá pedir para os grupos compartilharem suas dúvidas com a classe, além de pedir para falarem sobre o que argumentaram sobre o uso de células-tronco em tratamentos. Se houver posicionamentos distintos, é importante que o professor estimule a argumentação de cada um dos lados e que também garanta que os alunos respeitem e escutem a opinião dos outros.

ANEXO 4

Atividade: A atividade será dividida em três partes:

1. Apresentação da proposta de avaliação: pesquisar, em casa, notícias, textos, vídeos e outros materiais sobre fatores ambientais que podem levar ao desenvolvimento e prevenção de um tipo de câncer pré-estabelecido pelo professor (final da aula 2).
2. Exercício em sala e discussão (início da aula 3).
3. Proposta de avaliação: elaboração de panfleto (em grupos) sobre determinado tipo de câncer, visando comunicar a população geral sobre os fatores hereditários e/ou ambientais que podem contribuir para o desenvolvimento do câncer trabalhado, incidência e formas de prevenção (aula 3).

Duração: Dez minutos finais da aula 2 e os 50 minutos da aula 3.

Conceitos trabalhados: Fatores ambientais que podem levar ao câncer (radiação, luz ultravioleta, cigarro, obesidade, dieta, vírus), hereditariedade, saúde, vacina. Também poderão ser retomados os conceitos: câncer, ciclo celular, mitose, proliferação celular, genes, regulação gênica, metástase, tumor, mutação, oncogene, gene supressor tumoral, vírus, mutação, sistema imune, célula-tronco, durante a produção dos panfletos pelos alunos.

1. A primeira etapa dessa atividade consiste em, no final da aula 2 (cerca de 10 minutos), informar os alunos sobre a proposta de avaliação do tópico “Câncer”. Dessa forma, o professor dividirá a classe em 10 grupos (ou em quantos grupos for necessário, dependendo do número de alunos na classe. Sugere-se que cada grupo tenha em torno de 4 alunos). Em seguida, o professor irá distribuir os temas entre os grupos. Cada tema será tratado por dois grupos, de modo que, ao final, serão produzidos dois panfletos independentes sobre cada um dos temas.

Os temas sugeridos para a atividade são:

- câncer de mama;
- câncer de colo de útero;
- câncer de pele;
- câncer de próstata;
- câncer de estômago;
- câncer de pulmão.

O professor explicará que a avaliação irá consistir na elaboração de um panfleto sobre o tipo de câncer mencionado. Esse panfleto deverá conter informações sobre o que é o câncer e como ele ocorre, explicados em sala de aula. Dessa forma, conceitos como mutações, proliferação celular, ciclo celular e outros poderão ser retomados pelos alunos. O panfleto deverá conter, também, informações sobre a incidência da doença em questão na população, fatores ambientais que contribuam para o desenvolvimento da doença (como cigarro, infecção viral, exposição aos raios ultravioleta) e possíveis formas de prevenção (autoexame das mamas, uso de protetor solar, vacina de HPV).

Todas essas informações devem ser adquiridas por meio de pesquisas que os alunos deverão fazer em casa e irão trazer suas anotações para a sala de aula na aula seguinte, para poderem consultar enquanto elaboram os panfletos. A pesquisa pode ser

feita utilizando-se diferentes tipos de mídia, seja por meio de notícias, reportagens, textos de cunho educativo, vídeos, entre outros.

Cabe ao professor ressaltar que, como mencionado no vídeo introdutório da primeira aula e também no Mapa Conceitual, a maioria dos tipos de câncer não é uma doença hereditária e que alguns fatores ambientais podem contribuir para o desenvolvimento dessa doença. Caberá aos alunos pesquisarem sobre esse fatores prejudiciais no tipo de câncer que será avaliado. O professor poderá sugerir aos alunos para pesquisarem em determinados sites, como:

- <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>
- <http://bvsms.saude.gov.br/>
- <https://www.cancer.org.br/>

2. A segunda parte da atividade será realizada no início da aula 3, com previsão de cerca de 10 minutos.

Com os alunos tendo feito as pesquisas necessárias em casa para a produção do panfleto, o professor irá, rapidamente, aplicar 2 exercícios para ver se os alunos compreenderam a importância que alguns fatores ambientais podem ter no desenvolvimento de alguns tipos de câncer.

O primeiro consiste na leitura e interpretação do texto presente no Enem-2007 (atividade retirada do Caderno do Aluno: Biologia, da segunda série do ensino médio. Volume 1 - 2009, das escolas estaduais de São Paulo):

Ultravioleta e câncer

As autoridades sanitárias de todo o mundo mostram-se alarmadas com o grande aumento da incidência do câncer de pele. A frequência do melanoma dobrou na última década na Austrália, a campeã do câncer cutâneo, mas fato idêntico ocorreu no norte da Europa. [...]

Alguns sem dúvida procurarão atribuir essa explosão à rarefação da camada de ozônio que periodicamente ocorre na estratosfera. [...] Mas é relativamente pequena a contribuição dessa rarefação, embora as medidas tomadas contra o uso de clorofluorcarbonados e outros produtos que para ela concorrem tenham diminuído um pouco a incidência do carcinoma. [...]

O maior responsável pelo crescimento do câncer de pele, segundo especialistas dos EUA, é o hábito de expor o corpo por muito tempo ao sol, nas praias e também em salões de bronzeamento. Os três principais tipos de câncer cutâneo (o carcinoma escamocelular, o basal e o melanoma) desenvolvem-se na epiderme, que é a camada externa da pele. [...]

As células epidérmicas tornam-se malignas quando o seu DNA (material genético) se divide sem controle. Essa transformação pode ter muitas causas, como exposição excessiva aos raios X, queimaduras, irritações repetidas ou doenças infecciosas. Mas o culpado mais comum é a radiação ultravioleta. [...] Convém lembrar que o UV exerce ação supressiva do sistema imune que talvez explique em parte a sensibilidade das células a seus efeitos. A hereditariedade também pode contribuir para o aparecimento do câncer.

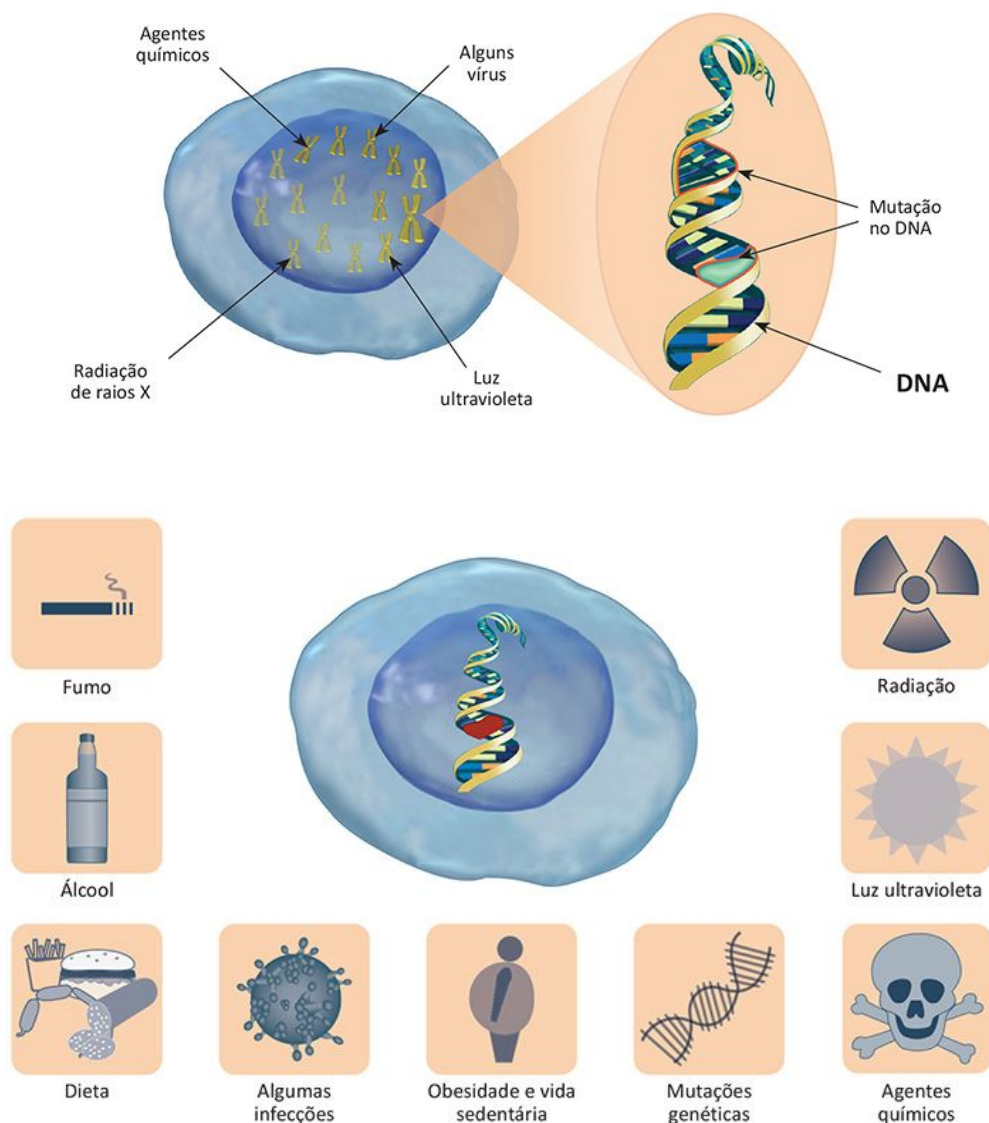
Os carcinomas basais raramente formam metástases (disseminação do tumor a outros pontos), ao contrário dos escamosos. Os melanomas também produzem metástase, mas sua origem muitas vezes é diferente. Eles podem aparecer em áreas de pele geralmente cobertas pelo vestuário e resultam de episódios repetidos de queimaduras solares com formação de bolhas.

REIS, José. Ultravioleta e câncer. Folha de S. Paulo, 2 jan. 2000.

Em relação ao exposto, é correto afirmar que:

- a) o câncer de pele só é causado por radiação ultravioleta.
- b) com a destruição de parte da camada de ozônio, não ocorre nenhum aumento de risco de câncer de pele.
- c) a partir de 1992, a taxa de desemprego foi decrescente.
- d) a metástase corresponde ao processo por meio do qual o câncer se desenvolve em um tecido, a partir de uma alteração do DNA de suas células.
- e) o comportamento das pessoas, expondo-se ao sol em busca de bronzeamento, intensifica o risco de desenvolvimento de câncer de pele.

Os alunos serão incentivados a compreenderem que o ultravioleta pode ser um dos fatores ambientais responsáveis pelo desenvolvimento de câncer. Então o professor perguntará aos alunos quais outros fatores eles encontraram em suas pesquisas que também podem levar ao câncer. Após ouvir as respostas, o professor apresentará as seguintes imagens.



Imagens retiradas de: <https://www.vencercancer.org.br/cancer/o-que-e/mutacoes/>. Acesso em 30 maio, 2018.

O professor perguntará se os alunos concordam com os fatores ambientais apresentados nas imagens. Se nenhum aluno comentar o erro, o professor dirá que há um erro na segunda imagem. Os alunos devem tentar descobri-lo e discuti-lo com o professor. (Resposta: de acordo com a ilustração, as mutações genéticas são apenas um dos fatores ambientais que podem levar ao câncer, quando, na verdade, todos os demais fatores ilustrados também são responsáveis por gerar mutações genéticas que podem causar câncer).

3. A parte final da atividade irá ocupar os 40 minutos restantes da aula 3. Os alunos se organizarão nos grupos para produzirem os panfletos sobre mecanismos do câncer, incidência, fatores ambientais que contribuem para o seu desenvolvimento e prevenção.

O professor deixará os alunos livres, para criarem o panfleto da forma como quiserem. Será dada uma folha sulfite A4 para cada um dos grupos. Os alunos podem usar sua criatividade: dobrar o papel, fazer desenhos, esquemas, pequenos textos, utilizando canetinhas e lápis de cor. O importante é que os alunos consigam passar as informações necessárias.

O professor deverá lembrar os alunos que trata-se da confecção de um panfleto. O panfleto é um meio de comunicação que apresenta uma mensagem rápida e que atinge grandes massas da população. Assim, é importante que os alunos saibam sintetizar suas ideias, para que o panfleto tenha uma leitura rápida, além de ser chamativo (com desenhos, colorido ou com uma pergunta instigante), para que o leitor seja incentivado a lê-lo. Outro fator importante é a necessidade de adequação da linguagem: o panfleto é distribuído na rua, e atinge uma grande diversidade de pessoas, com diferentes níveis de escolaridade, distintas regiões e de diferentes classes sociais. Dessa forma, é necessário que a linguagem utilizada seja simples, voltada a abranger um público maior.

Avaliação do panfleto:

O panfleto é a forma de avaliação sugerida nessa sequência didática. A seguir estão a sugestão de alguns critérios que podem ser utilizados para a avaliação dos panfletos produzidos. O professor poderá utilizar esses ou outros critérios, dependendo do que considerar mais necessário em sua avaliação.

Conteúdo:

- retomou conceitos sugeridos;
- mencionou prevenção/fatores ambientais/incidência;
- foi capaz de relacionar diferentes conceitos;
- informações estão corretas.

Linguagem:

- linguagem adequada ao gênero textual (panfleto);
- poder de síntese;
- criatividade;
- organização.

Competência atitudinal:

- respeito na relação com os colegas.

APÊNDICE

Aqui estão os textos de apoio sugeridos para que os professores possam se preparar para lecionar as aulas sobre câncer. As sugestões 1 e 2 estão respectivamente anexadas abaixo:

1. GUEMBAROVSKI, Roberta Losi; CÓLUS, Ilce Mara de Syllos. *Câncer: uma doença genética*. **Revista Eletrônica Genética na Escola**. Vol. III, nº 1, 2008.
2. MIYAKI, Cristina; ARIAS Maria Cristina; INFANTE-MALACHIAS, María Elena. *Câncer: causa e consequência*. Texto extraído da Apostila de Biologia Molecular para Licenciatura (BIO 0441).
3. *A situação do câncer no Brasil*. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2006. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf>. Acesso em 12 junho 2018.
4. *ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer*. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: Inca, 2011. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. Acesso em 12 junho 2018.

CÂNCER: UMA DOENÇA GENÉTICA

Roberta Losi Guembarovski¹ e Ilce Mara de Syllos Cólus²

Departamento de Biologia Geral – CCB

Universidade Estadual de Londrina

¹Pro-Doc do Programa de Mestrado em Genética e Biologia Molecular da UEL

E-mail: rolosi@uol.com.br

²Docente do Departamento de Biologia Geral e do Programa de Mestrado em Genética e Biologia Molecular da UEL.

E-mail: colus@sercomtel.com.br

Palavras-chave: câncer, proto-oncogenes, genes supressores de tumor.

1. Introdução

Desde 1930, a análise de dados relativos ao índice de mortalidade no Brasil mostra que, os tumores malignos e as doenças do aparelho circulatório, são responsáveis por um número cada vez maior de óbitos, apontando para uma mudança no perfil relativo ao índice de mortalidade semelhante àquela observada nos países desenvolvidos (PISANI et al., 2002).

De um modo geral, o termo câncer é empregado para designar mais de uma centena de diferentes doenças heterogêneas que, segundo Hanahan e Weinberg (2000), surgem a partir de alterações essenciais na fisiologia da célula, as quais, coletivamente, contribuem para o crescimento dos tumores malignos. Dentre as alterações essenciais podem ser citadas: - suficiência em relação aos fatores de crescimento; - insensibilidade aos inibidores de crescimento; - evasão à morte celular programada por apoptose; - potencial ilimitado de replicação; angiogênese aumentada; - invasão tecidual; - disseminação à distância (metástase).

Sabe-se que os fatores ambientais possuem um importante papel na etiologia do câncer e dentre os principais fatores para o surgimento dos tumores malignos estão os carcinógenos químicos e físicos, agentes infecciosos e o estilo de vida do indivíduo. Esses fatores podem ser assim exemplificados :

a - certos carcinógenos químicos ambientais como os encontrados na fumaça do cigarro e contaminantes de dieta, como a aflatoxina B1;

b - agentes físicos, como a radiação UV;

c - outros fatores incluem vírus e bactérias patogênicas, como *Helicobacter pylori*, o vírus do papiloma humano (HPV), e os vírus das hepatites B e C (HBV/ HCV);

d - estilos de vida que ignoram determinados fatores de risco, como o hábito tabagista, exposição excessiva à luz solar, dieta gordurosa e o estresse.

Ao contrário disso, a ingestão alimentar de fibras, antioxidantes e a prática de exercícios físicos podem contribuir na prevenção ao desenvolvimento de tumores malignos. Entre os fatores endógenos que influenciam na carcinogênese, podemos citar as variações individuais nos mecanismos de defesa que incluem o sistema de reparo a danos do DNA e o sistema de detoxificação e eliminação de carcinógenos (Minamoto et al., 1999).

1.1 Câncer: uma doença genética

O câncer pode ser considerado uma doença genética uma vez que é desencadeado por alterações no DNA da célula. No entanto, ao contrário das demais síndromes genéticas

humanas, o câncer não é necessariamente uma doença hereditária. Os cânceres humanos são, na sua maioria, de origem somática resultantes da interação de fatores genéticos e ambientais (PERERA, 1997). No caso do câncer hereditário, as mutações germinativas estão diretamente associadas à predisposição familiar para o desenvolvimento de tumores e, nesses casos específicos, o câncer é uma doença genética e hereditária (CAMARGO et al., 1999). Assim, cerca de 5% a 10% dos cânceres são hereditários, provenientes de mutações na linhagem germinativa (FEARON, 1997) e diversos genes vêm sendo identificados como sendo importantes na etiologia destes tumores. Como exemplos podem ser citados os genes BRCA1 (breast cancer 1) e BRCA2 (breast cancer 2), do câncer de mama e ovário hereditário e o gene APC (adenomatous polyposis coli), da polipose adenomatosa familiar (Minamoto et al., 1999).

O câncer é uma doença cuja iniciação e progressão envolvem passos nos quais o DNA acumula uma série de mutações. Em geral, as mutações incluem alterações de seqüência, perdas, ganhos e rearranjos cromossômicos (simples ou extremamente complexos). Evidências do envolvimento de mutações em casos de câncer surgiram inicialmente da observação de alterações genéticas recorrentes e específicas em determinados tipos tumorais, a partir da observação de alterações em nível cromossômico. Hoje se sabe que estas alterações afetam diferentes passos nas vias que regulam os processos de proliferação, diferenciação e sobrevivência celulares.

O câncer é então resultante do crescimento de sucessivas populações celulares nas quais as mutações se acumularam em um processo denominado de expansão monoclonal. Este processo culmina na formação de uma massa tumoral com células contendo diferentes padrões de alterações genéticas e com extensa heterogeneidade intratumoral e de paciente para paciente, mesmo para subtipos histologicamente idênticos. Assim, o câncer é uma doença associada a alterações genéticas múltiplas, originando-se a partir de uma única célula normal que acumulou mutações após sucessivas divisões celulares num processo de evolução clonal (CAVENEY e WHITE, 1995). Atualmente sabe-se que o câncer resulta de alterações estruturais e/ou funcionais em genes cuja função é controlar o crescimento normal e a diferenciação das células que compõem o organismo e, ainda, que estas alterações envolvem tanto a ativação de proto-oncogenes quanto à inativação de genes supressores de tumor (CHANG et al., 1995; HANAHAN e WEINBERG, 2000). Genes associados aos mecanismos de reparo aos danos do DNA são considerados como um terceiro grupo que pode atuar direta ou indiretamente no processo de carcinogênese (HOEIJMAKERS, 2001).

1.2 genes do Câncer

Sendo o câncer uma doença genética, a identificação e caracterização dos genes envolvidos na sua origem e progressão é de fundamental importância para a compreensão das bases moleculares da doença (PARMIGIANI e CAMARGO, 2004).

Os proto-oncogenes são genes celulares normais que atuam no controle positivo, ou seja, estimulam o crescimento e a diferenciação celular (IRISH e BERNSTEIN, 1993). São genes capazes de induzir ou manter a transformação celular em animais experimentais ou em culturas de células. Podem tornar-se oncogenes por meio de mutações resultantes da exposição aos agentes carcinogênicos físicos, químicos ou biológicos acima já citados. A ativação desses genes ocorre por meio de translocações cromossômicas, ampliações gênicas ou mutações de ponto, de maneira que alterações em um único alelo são

suficientes para transformá-los em oncogenes e contribuir na transformação maligna. Como consequência dessas alterações, a expressão dos oncogenes leva a uma proliferação celular anormal, resultando na formação do tumor (COOPER, 1994).

Muitos dos conhecimentos atuais relacionados aos oncogenes foram obtidos inicialmente de estudos com retrovírus. Estes são vírus de RNA e, durante o seu ciclo de vida, necessitam da síntese de DNA através da transcriptase reversa. O conceito de que alguns tipos de genes celulares possuíam potencial oncogênico ficou claro com a descoberta de um homólogo do gene viral do sarcoma de Rous (v-src) no genoma de células normais. A partir desta constatação, outras seqüências de retrovírus oncogênicos tiveram seus homólogos identificados em células de animais superiores. Assim, os oncogenes presentes no genoma viral recebem a designação de v-onc (oncogenes virais) enquanto que aqueles presentes no núcleo de células animais são chamados de c-onc (oncogenes celulares). Atualmente estão descritos cerca de 100 proto-oncogenes que podem ser classificados em diferentes grupos, baseados nas propriedades funcionais de seus produtos protéicos: fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, proteínas transdutoras de sinais, fatores de transcrição e reguladores de apoptose (SILVA, 2004).

Uma segunda classe de genes, os supressores tumorais, atuam como reguladores negativos, ou seja, funcionam como freios da proliferação celular (VERMA e TRIANTAFILLOU, 1998). Existem aproximadamente 30 genes supressores tumorais identificados que codificam para proteínas reguladoras dos checkpoints celulares e inibem a progressão do ciclo celular, caso o DNA esteja danificado. Muitos autores incluem nesta classe as proteínas que promovem apoptose e aquelas envolvidas no reparo a danos do DNA. Uma vez que estes genes controlam negativamente a proliferação e a sobrevivência celulares, mutações que levam à perda das funções por eles reguladas podem contribuir para o desenvolvimento de um tumor. Conseqüentemente, alterações inativadoras liberariam a célula da inibição imposta por estes genes, levando à proliferação desordenada, característica das células cancerosas (WEINBERG, 1991).

Em contraste com as mutações para proto-oncogenes, que atuam como dominantes celulares, as mutações que inativam genes supressores de tumor são recessivas pois somente afetam o seu funcionamento quando ambos os alelos são mutados. A descoberta dos genes supressores de tumor ocorreu com base em três linhas principais de evidências: estudos com híbridos entre células malignas e normais, câncer familiar e estudos de perda alélica ou de heterozigose (Loss of heterozygosity- LOH) em tumores (SILVA, 2004).

O conhecimento atual sobre esta classe de genes veio da observação de Knudson, em 1971, de que aproximadamente 30% dos casos de retinoblastoma eram bilaterais. Assim, foi sugerido que estes tumores possuíam uma base hereditária (KNUDSON, 2001) e a hipótese postulada por Knudson é conhecida por "inativação em dois passos" e propõe que tanto os casos hereditários quanto aqueles esporádicos seriam causados por dois eventos mutacionais no gene retinoblastoma (RB1). No retinoblastoma hereditário, um alelo mutado é herdado pelo indivíduo determinando o aparecimento dos tumores em idade precoce, ainda na infância, mas a inativação somática do segundo alelo é necessária para o desenvolvimento tumoral. No retinoblastoma não hereditário, para que haja a inativação das duas cópias do gene RB1, são necessários dois eventos somáticos independentes, levando ao aparecimento dos tumores em idade mais tardia, já na fase adulta do indivíduo (SILVA, 2004).

A tabela 1 ilustra as principais diferenças entre proto-oncogenes e genes supressores de tumor.

tabela 1. Características principais dos oncogenes e genes supressores de tumor

Características	Oncogenes	Supressores de tumor
Mutação	Dominante (ganho de função)	Recessiva (perda de função)
Mecanismo de ativação/inativação	Mutação pontual, translocação, amplificação gênica e inserção viral	Mutação pontual, perda alélica, metilação e inserção viral
Eventos mutacionais necessários	1 evento	2 eventos
Associação com câncer hereditário	Raramente (EX: Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2)	Freqüentemente (EX: Síndrome de Li-Fraumeni)
Funções das proteínas codificadas	Fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, proteínas de transdução de sinal, fatores de transcrição	Proteínas envolvidas no controle do ciclo celular, no reparo do DNA e na indução da apoptose
Exemplos	ABL1, MYC, K-RAS, RET	RB1, TP53, BRCA1, MLH1

Legenda: ABL1: c-abl oncogene 1; MYC: v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog; K-RAS: v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; RET: ret proto-oncogene; RB1: retinoblastoma 1; TP53: tumor protein p53; BRCA1: breast cancer 1; MLH1: mutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 2.

2. Perspectivas Futuras

As vias através das quais uma célula torna-se maligna são muito variáveis e a descoberta dos genes envolvidos neste processo representou um marco no entendimento das bases moleculares do câncer. Assim, os oncogenes e os genes supressores de tumor desempenham um papel fundamental na gênese tumoral, e o aumento do conhecimento sobre eles irá, sem dúvida, contribuir de forma decisiva para o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais sensíveis e permitir uma atuação melhor, mais específica e eficaz no campo da prevenção, prognóstico, seguimento e terapêutica dos pacientes (PARMIGIANI e CAMARGO, 2004).

Atualmente a importância prática do conhecimento dos chamados genes do câncer deve-se ao fato de que eles são alvos potenciais para novos tipos de terapias que procuram eliminar seletivamente as células cancerosas, poupando as células normais e reduzindo os efeitos colaterais para os pacientes. Exemplos deste tipo de abordagem que já estão sendo utilizados com sucesso: o Herceptin, um anticorpo humanizado específico (são anticorpos modificados, contendo seqüências de aminoácidos encontrados em humanos para evitar reações de rejeição) para células que hiper-expressam o gene ERBB-2 e que é utilizado no tratamento do câncer de mama, e o Gleevec, um agente químico inibidor da atividade tirosina-quinase da proteína de fusão BCR/ABL, resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22, na leucemia mielóide crônica (SILVA, 2004).

O mapeamento e o sequenciamento do genoma desenvolvidos durante o Projeto Genoma Humano revolucionaram a Oncogenética. Depois de mais de duas décadas de pesquisa relativa ao DNA, surgiu a necessidade de se investigar o câncer em relação à atividade transcricional das células tumorais, pois acredita-se que tal atividade transcricional pode fornecer valiosas informações sobre a doença (SKRZYPSKI, 2007). As metodologias baseadas em microarrays para a avaliação da expressão gênica surgiram como uma ferramenta de grande poder, pois possuem a capacidade de avaliar os processos biológicos em larga escala, substituindo a análise isolada pelo estudo de centenas a milhares de genes em um mesmo experimento (GUIMARÃES E FERREIRA, 2004).

Além disso, segundo SKRZYPSKI (2007), a técnica de qRt-PCR (PCR Real Time), também amplamente utilizada em estudos de expressão gênica, pode levar ao conhecimento de perfis de expressão com valores prognóstico e terapêutico que muito irão contribuir para um melhor conhecimento das bases moleculares da doença.

De um modo geral, espera-se que, com o avanço dos estudos na área de genética do câncer, aumente o número de marcadores moleculares, possibilitando um conhecimento maior da etiologia da doença e o desenho de novas e eficazes estratégias terapêuticas, menos tóxicas e mais específicas para cada paciente e para cada tipo específico de tumor (SILVA, 2004). De acordo com Hanahan e Weinberg (2000), futuramente será possível entender como e quando um determinado tratamento falhará ou beneficiará um paciente, uma vez que serão desenvolvidas drogas-alvo direcionadas para combater cada uma das propriedades adquiridas de um tumor.

Referências Bibliográficas

1. CAMARGO, A.A.; NETO, E.D.; SIMPSON, A.J.G. Mutação e câncer. In: **genética e Biologia molecular para o Cirurgião**, 1a. ed.; Rossi, B.M. e Pinho, M. (eds.), Lemar – Livraria e Editora Marina, Brasil, p. 111-123, 1999.
2. CAVENEE, W.K.; WHITE, R.L. the genetic basis of cancer. An accumulation of genetic defects can apparently cause normal cells to become cancerous and cancerous cells to become increasingly dangerous. **Scientific American**, 272: 72-9, 1995.
3. CHANG, F.; SYRJANEN, S.; SYRJANEN, K. Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. **Journal of Clinical oncology**, 13:1009-1022, 1995.
4. COOPER, G. M. **elements of human cancer**. 1.ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 1994.
5. FEARON, E.R. Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. **Science**, 278:1043-1050, 1997.
6. GUIMARÃES, D.P.; FERREIRA, C.G. Direções da Pesquisa translacional em Oncologia IN: Ferreira, C.G.; Rocha, J.C.C. (Org.). **oncologia molecular**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
7. HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. the hallmarks of cancer. **Cell**, 100: 57-100, 2000.
8. HOEIJMAKERS, H.J.J. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. **Nature**, 411: 366-374, 2001.
9. IRISH, J.C.; BERNSTEIN, A. Oncogenes in head and neck cancer. **Laryngoscope**, 103:42-52, 1993.
10. KNUDSON, A.G. two genetics rits (more or less) to cancer. **Nature reviews Cancer**, 1:157-62, 2001.
11. MINAMOTO, t.; MAI, M.; RONAI, Z. Environmental factors as regulators and effectors of multistep. **Carcinogenesis**, 20: 519–527, 1999.
12. PARMIGIANI, R.B.; CAMARGO, A.A. O genoma Humano e o Câncer. IN: Ferreira, C.G.; Rocha, J.C.C. (Org.). **oncologia molecular**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
13. PERERA, F.P. Environment and cancer: Who are susceptible? **Science**, 278:1068-1073, 1997.
14. PISANI, P.; BRAY, F.; PARKIN, D.M. Estimates of the worldwide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. **International Journal of Cancer**, 97:72-81, 2002.
15. SILVA, R.L.A. Oncogenes e genes supressores de tumor. IN: Ferreira, C.G.; Rocha, J.C.C. (Org.). **oncologia molecular**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
16. SKRZYPSKI, M. Quantitative reverse transcriptase real-time polymerase chain reaction (qRt-PCR) in translational oncology: Lung cancer perspective. **Lung Cancer** (2007), doi:10.1016/j.lungcan.2007.11.008 (in press).
17. VERMA, R.S.; TRIANTAFILLOU, N.G. Oncogenetic map of human genome. **Cancer genetics and Cytogenetics**, 100:88-90, 1998.
18. WEINBERG, R. A. tumor suppressor genes. **Science**, 254:1138- 1145, 1991.

CÂNCER: CAUSA E CONSEQUÊNCIA

Texto extraído da Apostila de Biologia Molecular para Licenciatura (BIO 0441), elaborada por Cristina Miyaki, Maria Cristina Arias e María Elena Infante-Malachias

1. A NATUREZA DO CÂNCER

O termo câncer vem do grego karkinoma (carcinoma) que significa caranguejo. Esse termo foi primeiramente usado por Hipócrates (460-377 a. C.), após observar veias que se estendiam a partir de tumores, e que se assemelhavam às pernas de um caranguejo. Apesar de o câncer ter sido observado e relatado há mais de dois milênios, ainda hoje é alvo de muitas pesquisas e de surpreendentes descobertas quanto à sua origem molecular e desenvolvimento.

O câncer pode ser definido como a proliferação descontrolada de células somáticas anormais. As células normais do corpo vivem, se dividem e morrem de forma controlada. As células cancerosas não obedecem a esses controles e se dividem sem parar. Além disso, não morrem como as células normais e continuam a se proliferar e a produzir mais células anormais. Esse descontrole no ciclo de vida e morte celular é causado por mutações no DNA. Se as mutações ocorrem nas células germinativas elas serão herdadas, porém na maioria dos casos as mutações ocorrem nas células somáticas, portanto não herdadas. Alguns fatores ambientais podem causar danos ao DNA e levar ao câncer, como o fumo, sol, alguns vírus e alimentação.

À medida que as células perdem sua resposta aos controles normais, também perdem sua forma característica e limites, formando por fim uma massa distinta de células anormais, um tumor. Frequentemente algumas células cancerosas podem se desprender do tumor e se alojar em outra parte do corpo, onde passam a se dividir e a substituir o tecido sadio, esse processo é chamado de metástase, e o tumor chamado de maligno.

Em medicina, o câncer não é considerado como uma única doença, mas várias, devido à grande complexidade e peculiaridade das manifestações conhecidas. Diferentes tipos de câncer têm comportamentos diferentes e exigem tratamentos específicos, até mesmo câncer de um mesmo tipo de tecido. Por exemplo, o câncer de próstata pode ser do tipo agressivo, de rápida proliferação ou menos agressivo, com desenvolvimento lento. Essas peculiaridades requerem diferentes tipos de tratamento.

1.1. Doença Genética versus Doença Hereditária.

Ao longo dos anos, várias evidências foram se acumulando para explicar o câncer, e hoje se sabe que a causa da doença é genética, pois decorre de mutações no DNA. A primeira evidência desse fato foi a de que agentes como radiações ionizante e substâncias químicas estavam associadas à doença. A segunda evidência foi a de que alguns tipos de câncer estavam constantemente associados a anomalias cromossômicas, como a leucemia mielóide crônica, onde ocorre translocação recíproca entre os cromossomos 22 e 9 (será discutido mais adiante). E a terceira evidência foi a de que alguns tipos de câncer, como o retinoblastoma, por exemplo, aparecem com alta frequência em algumas famílias.

O fato do câncer ser uma doença genética leva a perguntas sobre sua hereditariedade. Se a doença fosse herdada, todas as células do corpo deveriam ser portadoras do alelo causador do câncer, e se tornarem cancerosas, mas não é assim que a doença se desenvolve. A maioria dos tumores surge por mutações somáticas que se

acumulam durante a vida, seja por mutação espontânea ou ocasionada por algum agente mutagênico ambiental. Entretanto, nos poucos tipos de câncer que ocorrem em famílias, os tumores estão presentes em apenas alguns tecidos, e geralmente se manifestam quando a pessoa atinge idade mais avançada, ou seja, há especificidade para o tecido ou órgão afetado. Concluindo, o câncer é uma doença fundamentalmente genética, que afeta tecidos somáticos, embora hajam alguns poucos tipos herdados.

Dentre os tipos de câncer que podem ser recorrentes em famílias, o exemplo clássico de “câncer como uma doença genética” foi descrito por Knudson em 1971, estudando o retinoblastoma. Esse câncer geralmente se desenvolve em apenas um dos olhos e ocasionalmente em ambos. Nesse último caso ele se manifesta quando o indivíduo ainda é criança. As crianças afetadas possuem parentes próximos com retinoblastoma. Esse câncer é explicado como resultado de dois problemas genéticos distintos, sendo ambos necessários para o desenvolvimento da doença. Quando o indivíduo possui apenas um olho afetado, uma única célula, em um dos olhos, sofreu duas mutações sucessivas (nos dois alelos do gene do retinoblastoma). Como a chance de duas mutações ocorrerem na mesma célula é rara, esse tipo de retinoblastoma também o é, portanto, quando ocorre afeta apenas um dos olhos. Os casos bilaterais ocorrem quando o indivíduo herda uma dessas duas mutações necessárias para o desenvolvimento do câncer, desse modo todas as células desse indivíduo contêm essa mutação inicial. Nesses casos, para que o câncer se desenvolva, é necessário que qualquer célula ocular sofra a segunda mutação. Como cada olho possui milhões de células, há uma grande probabilidade de que a segunda mutação ocorra em pelo menos uma célula de cada olho, produzindo tumores em ambos os olhos no indivíduo ainda jovem.

1.2. A Evolução Clonal dos Tumores

O câncer começa quando uma célula sofre uma ou mais mutações que aumentam a frequência da divisão celular. Desse modo, essa célula prolifera, dando origem a um clone de células, todas possuindo as mesmas mutações. Como essas células se dividem com maior frequência do que as outras do mesmo tecido, novas mutações podem surgir e acentuar ainda mais a habilidade dessas células se dividirem. Estas por sua vez, tornam-se predominantes no clone. Eventualmente, elas podem ser superadas por células que possuam ainda mais mutações que acentuam a proliferação. Esse processo é chamado de proliferação clonal, onde as células tumorais adquirem novas mutações que as tornam mais agressivas quanto a proliferação (Figura 1).

A taxa de evolução clonal depende da frequência com que surgem novas mutações. Qualquer defeito genético que permita que surjam mais mutações irá acelerar a progressão do câncer. Os genes envolvidos com o reparo do DNA estão geralmente mutados em células de tumores em estágios avançados. Sem o mecanismo de reparo funcionando apropriadamente, novas mutações em qualquer parte do genoma podem se acumular, incluindo os genes que regulam o ciclo celular. Os indivíduos que herdaram genes de reparo com uma dessas mutações têm maior probabilidade de desenvolver a doença, pois normalmente o mecanismo de reparo do DNA elimina a maioria das mutações. Um exemplo de câncer causado por mutação em genes de reparo, é o Xeroderma pigmentoso (Xp). As pessoas com Xp têm taxas mais elevadas de câncer de pele quando expostas à luz UV, agente que sabidamente pode causar danos ao DNA.

Figura 1. Estágios do crescimento de um tumor. Uma primeira mutação promove o crescimento anormal de uma célula, posteriormente novas mutações ocorrem e as células com um potencial de proliferação mais acelerado são selecionadas e dão continuidade ao crescimento ainda mais rápido do tumor. Essa população de células em contínuo crescimento do tumor pode, posteriormente, entrar no processo de metástase.

As mutações em genes que atuam na segregação dos cromossomos também podem contribuir no aumento da taxa de evolução clonal dos tumores. Muitas células cancerosas são aneuplóides, e sabe-se que genes duplicados (nesse caso pela presença de cromossomos extras, ou segmentos destes) ou eliminados (cromossomos que sofreram deleção) podem contribuir para a progressão do câncer.

2. AS DUAS CLASSES DE GENES ENVOLVIDOS NO CÂNCER

A divisão celular é regulada por sinais de estímulo e de inibição. O câncer pode surgir por mutações em genes que codificam esses sinais. Um gene estimulador pode se tornar hiperativo ou ativo em momentos impróprios. As mutações nesses genes são geralmente dominantes, pois uma mutação em uma única cópia do gene (alelo) é suficiente para produzir o efeito de estímulo da divisão celular. Hoje se encontram descritos mais de 100 desses genes. Esses genes em sua forma normal, não mutada, são denominados de proto-oncogenes. Portanto, os termos proto-oncogene e oncogene não se referem a genes diferentes, mas sim, ao seu estado, normal ou mutado, o que implica em manter o controle sobre o ciclo celular ou desenvolver câncer, respectivamente.

A divisão celular pode também continuar a ser estimulada de forma anômala quando genes inibidores, também chamados de genes supressores de tumor, se tornam inativos.

3. ENTENDENDO O MECANISMO MOLECULAR DO CÂNCER

A divisão celular é controlada por uma ou mais moléculas sinalizadoras (proteínas), denominadas fatores de crescimento (Figura 2A). Os fatores de crescimento se ligam a receptores específicos associados à superfície celular dando início a uma cascata de eventos bioquímicos no interior da célula, que levam à divisão celular. O complexo formado pelo fator de crescimento e receptor atua como uma proteína quinase (enzima que fosforila outras proteínas), fosforilando aminoácidos específicos de algumas proteínas que se encontram no citoplasma da célula. Essa modificação pós-traducional geralmente resulta na ativação dessas enzimas. Estas por sua vez, catalisam a ativação de proteínas nucleares, as quais em sua maioria são fatores de transcrição.

Os fatores de transcrição ativados se ligam a regiões alvo do DNA, regulando a transcrição de genes específicos envolvidos com o controle da divisão celular. Muitos dos proto-oncogenes descritos codificam fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento e fatores de transcrição. Quando qualquer um desses proto-oncogenes tem sua expressão alterada, a célula passa a não ter mais um controle rígido sobre sua divisão e entra em um ritmo descontrolado de proliferação.

Alguns oncogenes são comuns a vários tipos de câncer, no entanto sabe-se que apenas um proto-oncogene mutado não é suficiente para desencadear esse crescimento desordenado da célula. O desenvolvimento do câncer requer múltiplas mutações envolvendo tanto proto-oncogenes quanto genes supressores de tumor.

Os genes supressores de tumor atuam na via de inibição da divisão celular, ou seja, impedem a formação dos tumores (Figura 2B). Esses genes codificam proteínas

sinalizadoras de parada da divisão celular, ou de indução da apoptose, ou fatores de transcrição. Mutações que levam à perda de função desses genes alteram o controle de parada da divisão celular.

Figura 2. *Vias de sinalização em uma célula normal desde o meio externo até o núcleo celular. (A) Via positiva de divisão celular e o efeito de uma proteína oncogênica. (B) Via repressora de divisão celular e o efeito da ausência de uma proteína supressora de tumor.*

3.1. A cascata de eventos: via positiva da divisão celular

O entendimento de como os proto-oncogenes e genes supressores de tumor mutados funcionam ocorre a partir de estudos em células onde eles têm o funcionamento normal.

O crescimento das células é modulado por sinais transmitidos célula à célula, cujos agentes efetores são os fatores de crescimento, codificados por proto-oncogenes. Os fatores de crescimento são secretados e viajam entre as células, ligando-se a receptores de membrana de células adjacentes. Dá-se início então a uma cascata de reações que termina no núcleo. Dentro do núcleo, proteínas conhecidas como fatores de transcrição são ativadas desencadeando a transcrição de um conjunto de genes, cujos produtos são responsáveis pela divisão celular. A tabela 1 apresenta alguns dos genes descritos que atuam nesses passos.

Os oncogenes envolvidos nessa via podem:

- promover uma alta produção de fatores de crescimento (ex. genesis),
- codificar receptores de membrana que, mesmo na ausência do fator de crescimento, enviam sinais para o interior da célula desencadeando a divisão celular (gene *erbB*),
- codificar proteínas intermediárias da cascata que apresentam hiperatividade e que mandam sinais para outras proteínas, que atuam em posições inferiores dessa cascata, mesmo sem ter sido disparado o primeiro sinal, isto é, a ligação do fator de crescimento ao receptor na via de divisão celular (gene *ras*),
- alterar a atividade de fatores de transcrição dentro do núcleo, desse modo genes envolvidos com a divisão celular podem ser transcritos sem a sinalização inicial mediada pelo fator de crescimento (gene *myc*).

A conversão de um proto-oncogene em um oncogene geralmente envolve uma mutação que leva a ganho de função. Essa conversão pode ser explicada por pelo menos 4 mecanismos moleculares:

1. Mutação de ponto (alteração em um único par de bases) em um proto-oncogene que resulta em um produto protéico com atividade constitutiva;
2. Translocação cromossômica que funde dois genes, produzindo um gene híbrido que codifica uma proteína quimérica, cuja atividade, diferentemente da proteína original, é frequentemente constitutiva;
3. Translocação cromossômica que aproxima um gene de regulação do crescimento a um promotor diferente, o que provoca expressão incorreta do gene;
4. Amplificação de um segmento de DNA que inclui um proto-oncogene, de modo que existirão várias cópias, resultando na superprodução da proteína codificada.

Um oncogene originado por qualquer um dos dois primeiros mecanismos codifica uma oncoproteína que difere da proteína normal codificada pelo proto-oncogene correspondente. No entanto, os outros dois mecanismos geram oncogenes cujos produtos são idênticos às proteínas normais, porém seu efeito oncogênico é a produção em níveis acima do normal, ou a expressão dessa proteína em células onde não seria produzida.

Um exemplo de oncogene é c-myc. O produto desse gene é um fator de transcrição que atua em genes que codificam proteínas de progressão pela fase G1 e transição de G1 para a fase S do ciclo celular. Em linfomas envolvendo células B, translocações cromossômicas são frequentemente verificadas. Essas translocações geralmente ocorrem entre os cromossomos 2, 14 ou 22 e o cromossomo 8. Esse rearranjo promove a aproximação do gene c-myc (localizado no cromossomo 8) ao promotor de um gene de imunoglobulina. Como esse promotor está ativo somente em linfócitos B (células produtoras de anticorpos), o gene c-myc passa a ter uma alta taxa de expressão do gene. A proteína resultante é normal, porém é produzida em alta quantidade. A grande quantidade desse fator de transcrição pode levar a célula a um processo de divisão desenfreado.

3.2. A cascata de eventos: via repressora da divisão celular

Uma célula para se tornar maligna deve, além de se dividir continuamente, ignorar os sinais de cessar a divisão. Em uma célula normal, vários genes supressores de tumor encontram-se envolvidos nessa via de sinalização (Tabela 1). As mensagens (proteínas) inibidoras de crescimento são enviadas por células vizinhas. Esse sinal é encaminhado até o núcleo, do mesmo modo como descrito para os sinais estimuladores da divisão. No entanto, quando um desses genes perde sua função, a célula passa a não responder aos sinais externos de inibição de crescimento.

Os genes supressores de tumor envolvidos nessa via podem:

- codificar uma proteína receptora de membrana inativa (ex. gene dpc-4 cujo produto passa a não reconhecer o fator TGF- β , que tem por função inibir o crescimento celular),
- deixar de bloquear sinais no citoplasma para a divisão (ex. gene nf1, cujo produto normal bloqueia a proteína Ras envolvida na sinalização de divisão celular),
- deixar de atuar na pausa do ciclo celular até que o DNA recém sintetizado seja reparado (ex. gene p53, cuja perda da função leva ao prosseguimento do ciclo celular sem reparar danos no DNA, aumentando desse modo a chance de mais mutações ocorrerem nessa linhagem de células),
- deixar de reparar o DNA,
- deixar de promover a apoptose (morte celular programada).

Em vários tipos de câncer, os genes supressores de tumor apresentam deleções ou mutações de ponto que impedem a produção da proteína ou resultam na produção de uma proteína não funcional. Um outro mecanismo que inativa um gene supressor é a metilação de resíduos de citosina no promotor ou em outros elementos de controle. A metilação é comumente encontrada em regiões não transcritas do DNA.

Apesar da descrição de alguns genes supressores de tumor, ainda não se sabe com precisão onde seus produtos atuam. Dentro dessa categoria, o gene melhor estudado é o p53. Esse gene tem sido associado a vários tipos de câncer e estima-se que 50% dos tumores humanos possuem mutações nesse gene. A proteína p53 funcional atua como um regulador positivo da via transcricional, no entanto quando danos ao DNA ocorrem durante

a replicação, essa proteína pode se tornar inativa. Mais detalhadamente, temos que essa proteína impede a continuidade da divisão celular até que os danos ao DNA sejam reparados. Quando os danos são irreparáveis, a proteína p53 induz a célula à morte (apoptose). Se nenhuma p53 estiver presente, o ciclo celular progride, mesmo que o DNA danificado não tenha sido reparado. Desse modo a progressão do ciclo celular na mitose eleva a frequência geral de mutações, de rearranjos cromossômicos e de aneuploidia, aumentando as chances de que surjam novas mutações que promovam a proliferação celular ou que bloqueiam a apoptose.

Outros genes envolvidos nas vias de reparo de DNA (todos categorizados como genes supressores de tumor), quando mutados, elevam a taxa de mutação na célula e indiretamente levam ao tumor. Alguns desses genes estão associados a formas de câncer herdável, como os genes brca1 e brca2 envolvidos no câncer de mama.

4. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Os sintomas causados pelo câncer muitas vezes são comuns a outras doenças como: mudanças de hábitos intestinais ou urinários, feridas que não cicatrizam, sangramentos, nódulos ou caroços, indigestão ou dificuldade para engolir, mudanças em pintas ou verrugas, tosse e rouquidão. A confirmação ou não do diagnóstico depende de uma série de exames laboratoriais, de imagem e basicamente de uma biópsia (a remoção e análise microscópica de uma amostra de tecido), que vai indicar ou não a presença de células anormais. Esses exames vão também fornecer ao médico o estado da doença, isto é, em que estágio está o câncer, se ele se espalhou ou não para outros órgãos. Um dos desafios na medicina é identificar apropriadamente o tipo de câncer do paciente.

Isso é feito comumente pela análise histológica do tecido amostrado. No entanto, com os avanços da biologia molecular ficou claro que muitos tipos de câncer, embora apresentem o mesmo fenótipo histológico, podem diferir e muito em termos moleculares. O diagnóstico genético tem sido imprescindível na medicina do câncer. Por exemplo, no caso da leucemia mielóide crônica, a detecção do cromossomo Philadelphia é muito importante para o diagnóstico. Marcadores moleculares, como os microssatélites também têm sido empregados em diagnósticos de tipos de câncer muito similares histologicamente, mas que podem responder de forma única aos diferentes tratamentos. Um exemplo é o sarcoma de Erwing e o neuroblastoma, dois tumores muito similares histologicamente e que são tratados por terapias distintas. O sarcoma de Erwing apresenta uma translocação 11;22 enquanto que o neuroblastoma possui uma deleção no cromossomo 1.

As opções de tratamento vão depender do tipo de câncer, do estágio da doença, idade do paciente e seu estado geral de saúde. Basicamente o câncer é tratado com cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. É importante caracterizar o estágio da doença, já que o câncer em estágios iniciais responde a terapias diferentes das utilizadas em câncer de estágio avançado.

A radioterapia é usada para tratar câncer localizado, tanto para reduzir um tumor antes da cirurgia como para eliminar eventuais células cancerosas após a cirurgia. Atualmente, a radioterapia é uma técnica de alta precisão, que atinge de forma eficaz as células doentes e afeta minimamente outros órgãos e tecidos normais.

A quimioterapia utiliza medicamentos que podem atingir qualquer parte do corpo, através da corrente sanguínea. Na maioria das vezes, é utilizada uma combinação de drogas - administradas por via oral ou injetadas - em ciclos, que se seguem a períodos de

recuperação, ao longo de seis meses, em média. Após as cirurgias, ela reduz bastante o risco de reaparecimento do câncer.

A imunoterapia se baseia na habilidade do próprio organismo de combater a doença, já que há fortes indícios de que o nosso sistema de defesa tem papel importante na resposta ao câncer. Ela pode ser usada de forma combinada com radioterapia e quimioterapia.

Infelizmente os tratamentos ainda estão muito aquém dos resultados esperados. Os tratamentos se baseiam em matar todas as células que entrem em divisão, com isso a morte de células não cancerosas é um dos efeitos colaterais. Ainda, os tratamentos não apresentam 100% de eficiência na destruição de todas as células cancerosas. Um dos grandes desafios é o desenvolvimento de fármacos que sejam específicos para células cancerosas. Iniciativas vêm sendo feitas como inibir o suprimento de sangue ao tumor, ou alterar a atividade de genes envolvidos no processo canceroso.

O conhecimento molecular do controle da divisão e morte celular é imprescindível para a intervenção no processo. Um dos poucos exemplos bem sucedidos de tratamento é o da leucemia mielóide crônica. A proteína híbrida bcr-abl se origina da fusão dos genes bcr-abl em consequência da fusão do cromossomo 9 com parte do 22 (cromossomo Philadelphia) (Figura 3). Essa proteína híbrida é ativa no citosol e não no núcleo, onde a abl normal atua. Uma droga foi desenvolvida cuja função é a de se ligar ao sítio de ligação do ATP na proteína híbrida, inibindo sua função de quinase. Esse tratamento se mostrou muito mais eficiente que a quimioterapia, tradicionalmente utilizada como tratamento para esse tipo de câncer. Esse é o primeiro exemplo onde o conhecimento das bases moleculares de um câncer pode ser traduzido em um tratamento eficaz.

Figura 3. Formação do cromossomo Philadelphia devido à permuta entre os cromossomos 9 e 22. Em consequência, ocorre a fusão dos genes bcr e abl. Esse gene híbrido é transcrito e traduzido, porém a proteína híbrida produzida atua no citosol e não no núcleo, onde a abl normal atua.

Tabela 1. Lista de alguns genes envolvidos com o desenvolvimento do câncer.

	Local de atuação do produto	Função	
ONCOGENES	FATORES DE TRANSCRIÇÃO		
	<i>jun</i>	núcleo	fator de transcrição
	<i>fos</i>	núcleo	fator de transcrição
	<i>erbA</i>	núcleo	membro da família de receptores de esteróide
	<i>c-myc</i>	núcleo	fator de transcrição
	SINAL DE TRANSDUÇÃO		
	<i>abl</i>	citoplasma	tirosina quinase
	<i>raf</i>	citoplasma	serina quinase
	<i>gsp</i>	citoplasma	subunidade α da proteína G
	<i>ras</i>	citoplasma	proteína G
	MITÓGENO		
	<i>sis</i>	extracelular	fator de crescimento
	RECEPTOR DE SINAL		
	<i>erbB</i>	transmembrana	receptor da tirosina quinase
<i>frs</i>	transmembrana	receptor da tirosina quinase	
INIBIDOR DE APOPTOSE			
<i>bcl2</i>	citoplasma	inibe a cascata das caspases	
GENES SUPRESSORES DE TUMOR	RECEPTOR DE SINAL		
	<i>apc</i>	citoplasma	transdutor intracelular
	<i>nf-1</i>	citoplasma	controla a expressão do gene da neurofibromina (proteína supressora de tumor)
	<i>nf-2</i>	citoplasma	controla a expressão do gene da merlina (proteína supressora de tumor)
	<i>mts1</i>	núcleo	bloqueia a ação oncogênica da proteína MDM
	<i>rb</i>	núcleo	transdutor intracelular
	<i>p53</i>	núcleo	controla reparo do DNA e apoptose
	REPARO		
	<i>brca-1</i>	núcleo	enzima de reparo
	<i>brca-2</i>	núcleo	enzima de reparo
	FATOR DE TRANSCRIÇÃO		
	<i>dpc-4</i>	citoplasma/núcleo	fator de transcrição
	<i>w1</i>	núcleo	fator de transcrição

Texto traduzido, adaptado ou extraído de:

Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Watson, J.D. Molecular Biology of the Cell, Garland Publishing, New York, 1994.

Campbell, N.A., Mitchell, L.G. and Reece, J.B. Biology – Concepts & Connections, Benjamin/Cummings, San Francisco, 1999.

Griffiths, A.J.F., Wessler, S.R., Levontin, R.C. and Caroll, S.B. Introdução à Genética, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro 2008.

Hospital do Câncer – A.C. Camargo site www.accamargo.com.br

Mori, L. 2002. Mutações e Câncer, Ciência Hoje, Vol. 30, No. 180: 32-37

Scientific American Brasil, edição Especial Câncer, No. 30, Duetto Editorial Ltda, São Paulo, 2009.

Watson, J.D. & Berry, A. DNA, o segredo da vida. Companhia das Letras, 2005.

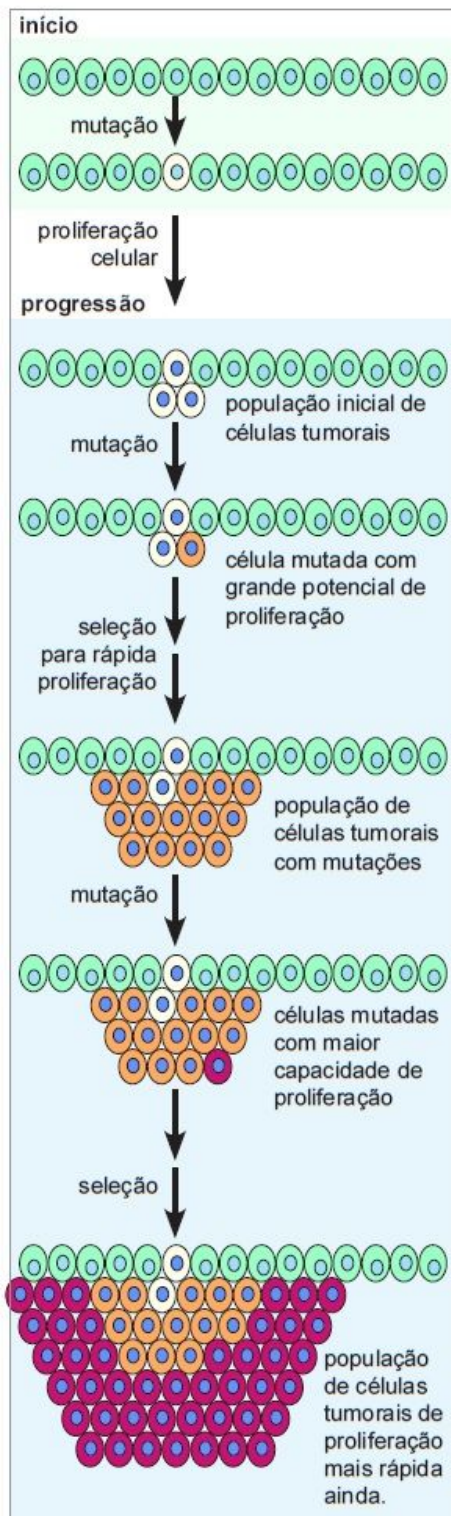


Figura 1

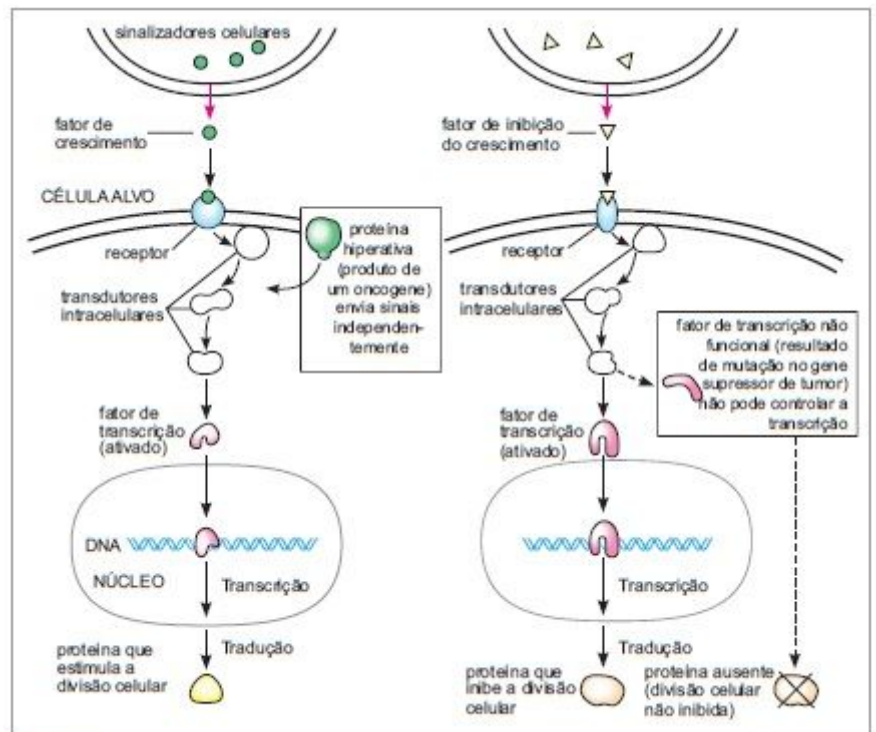


Figura 2

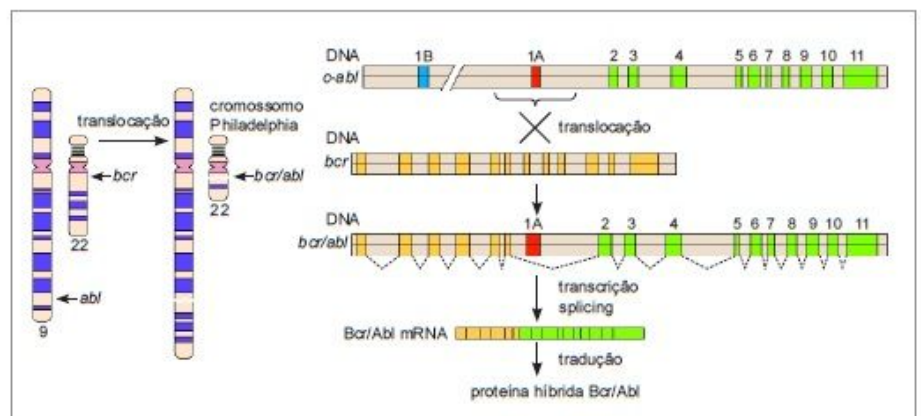


Figura 3