

Respostas Atividade Genética do Câncer - Físio/TO - Ano 2020

1. Qual o papel dos mecanismos epigenéticos, sobretudo da metilação do DNA, na progressão tumoral?

Mudanças epigenéticas, como acetilação de histonas e metilação do DNA afetam a expressão gênica. No caso da metilação do DNA, há adição do grupo metil na citosina do dinucleotídeo CG (CpG). Quando ocorre nas ilhas CpGs, que são frequentes nas regiões promotoras de genes, ocorre o silenciamento da expressão gênica. A adição destes grupos químicos na região promotora impedem a ligação de fatores de transcrição pela compactação da cromatina e desta forma inibem a expressão gênica. No caso da progressão tumoral, os genes supressores de tumores são os alvos, que uma vez metilados, deixam de regular os oncogenes e os genes ativadores de apoptose. Como consequência, temos o aumento da proliferação celular.

2. Qual a justificativa para que as mutações nos oncogenes e nos supressores tumorais sejam associadas ao ganho e a perda de função, respectivamente?

Os oncogenes são genes associados com processos que estimulam a tumorigênese, como a divisão e proliferação celular. Os genes supressores tumorais estão relacionados a mecanismos de inibição de tumores, como por exemplo, apoptose celular e proliferação celular.

Mutações dominantes são caracterizadas por ocorrer em somente um alelo dos genes, conferindo ganho de função. Já mutações de caráter recessivo são aquelas que devem acometer os dois alelos de um gene e conferem perda de função.

Associando estes conceitos, tem-se que mutações em oncogenes são dominantes, porque a ativação de um único alelo é suficiente para a progressão do tumor. E as mutações em genes de supressão tumoral são de caráter recessivos porque ambas as cópias devem ser inativadas.

Partindo do fato de que as células tumorais têm um comportamento anômalo, é natural que mecanismos que o impeçam o seu surgimento (genes supressores tumorais) têm efeito mais tardiamente em comparação aos que beneficiam o surgimento e progressão do tumor (oncogenes).

3. Os oncogenes e supressores tumorais constituem duas das principais classes de genes associados diretamente com o desenvolvimento do câncer esporádico e familiar. Explique porque mutações nas células germinativas em apenas uma dessas classes estão normalmente relacionadas com um risco aumentado de um indivíduo desenvolver câncer?

O câncer é fundamentalmente uma doença genética, e geralmente são necessárias mutações em vários genes para seu surgimento. Se uma mutação num gene supressor tumoral for herdada em um alelo, configura-se a predisposição ao desenvolvimento de um tumor. Para que o tumor inicie, é necessário que o segundo alelo seja alterado por mutação somática. Assim, a predisposição tumoral é conferida principalmente pelos supressores tumorais.