

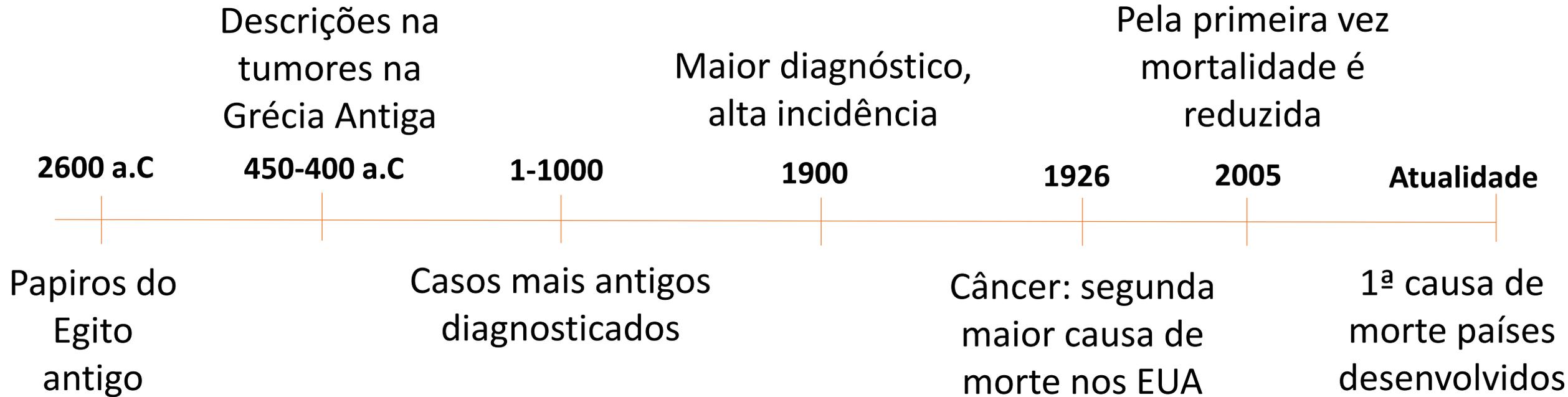
Câncer

Beatriz de Araujo Cortez

Biologia Molecular para Licenciatura

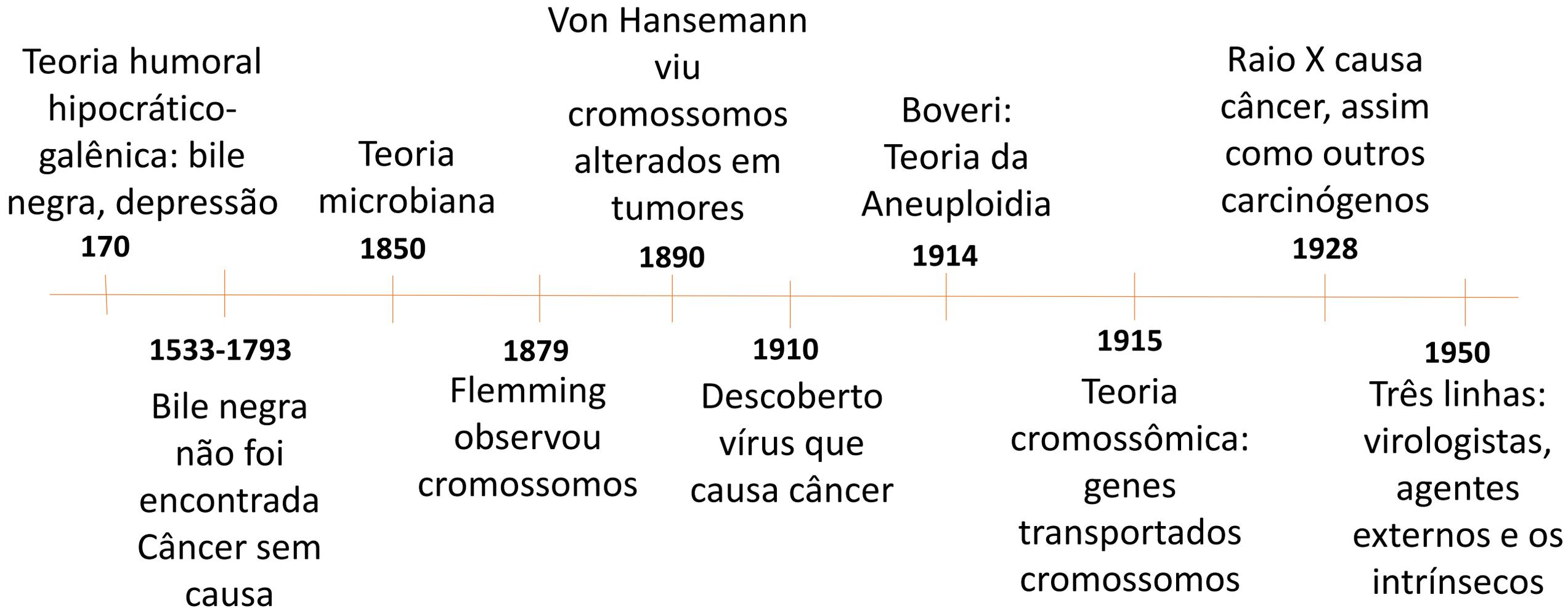
Câncer

História da incidência



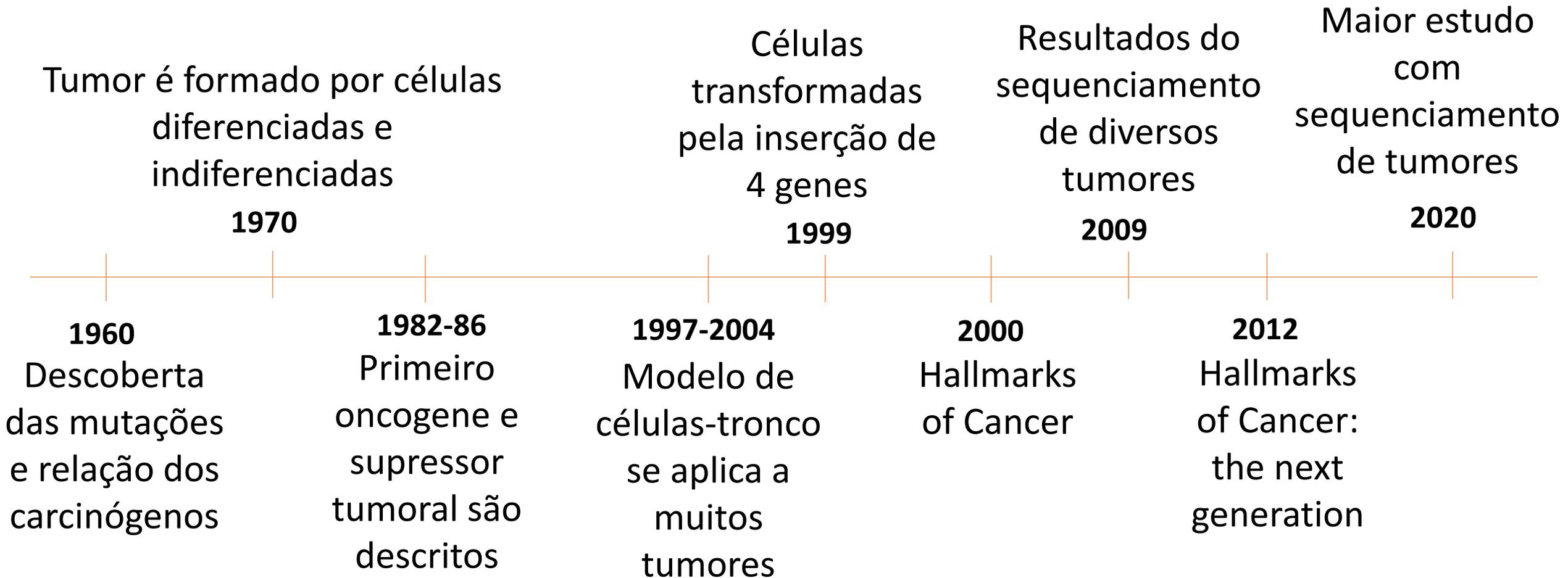
Câncer

História da carcinogênese



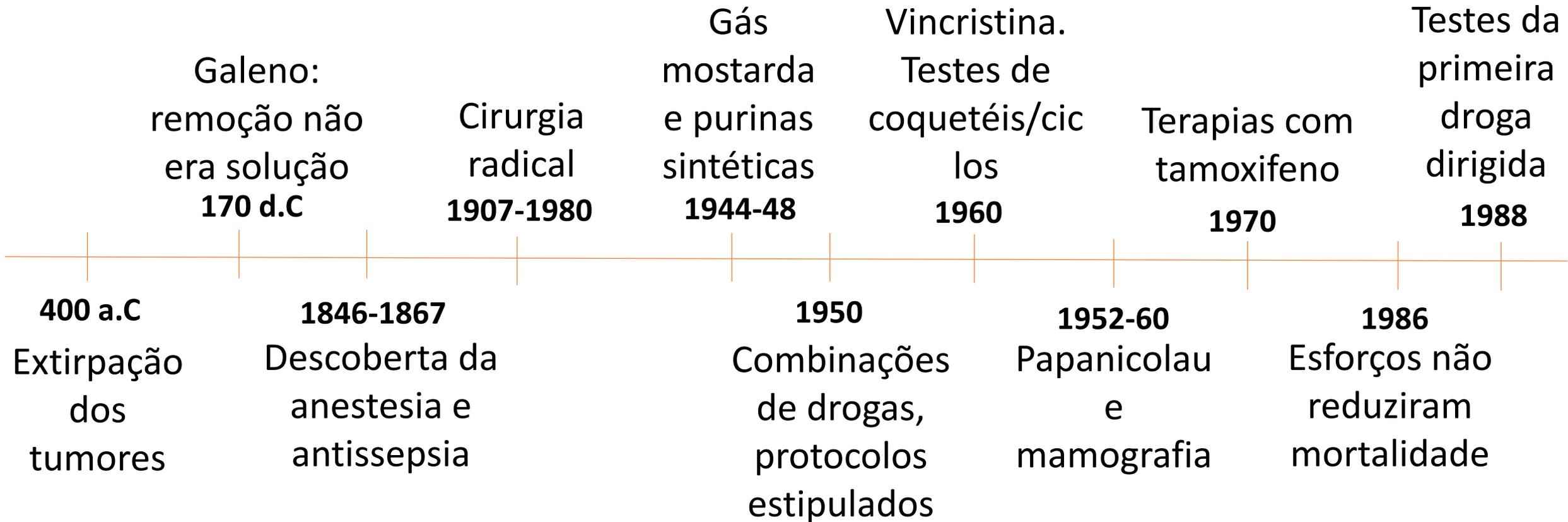
Câncer

História da carcinogênese



Câncer

História da terapêutica



Câncer

História da terapêutica

Hoje:

- Cirurgias parciais e totais
- Terapias adjuvantes e neoadjuvantes
- Técnicas ablativas
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Terapias-alvo
- Imunoterapias

Câncer

História da incidência, terapêutica e estudo da carcinogênese

- Tratamentos vieram muito antes do conhecimento sobre a doença e suas causas;
- Distanciamento entre a clínica e a pesquisa por muitos anos;
- Boa perspectiva: frutos da união do entendimento da doença e das terapias devem ocorrer nos próximos anos.

O que é câncer?

Nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo.

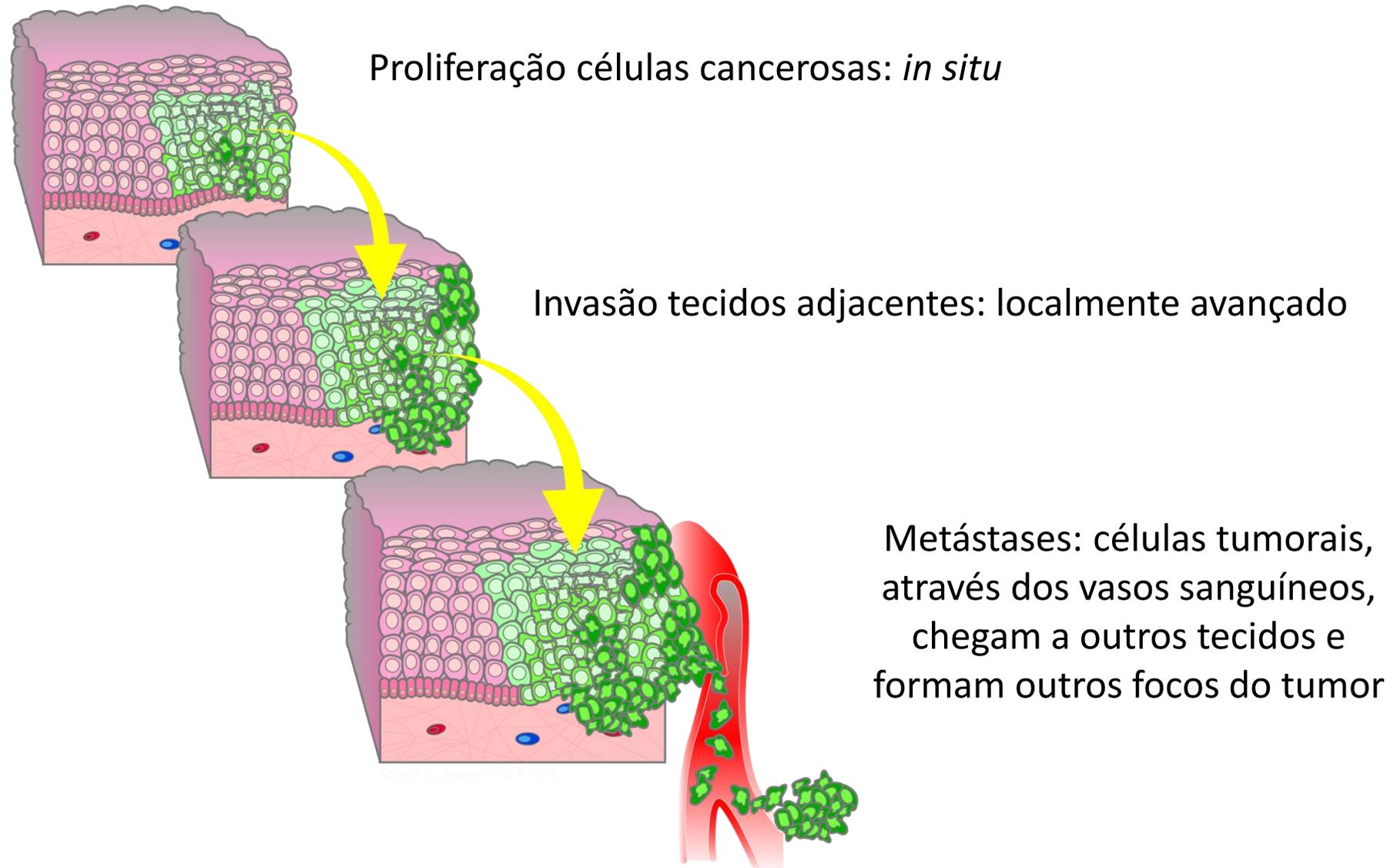
Mas como essas células se formam?

-Sucessão de **alterações genéticas** que culminam na transformação celular.

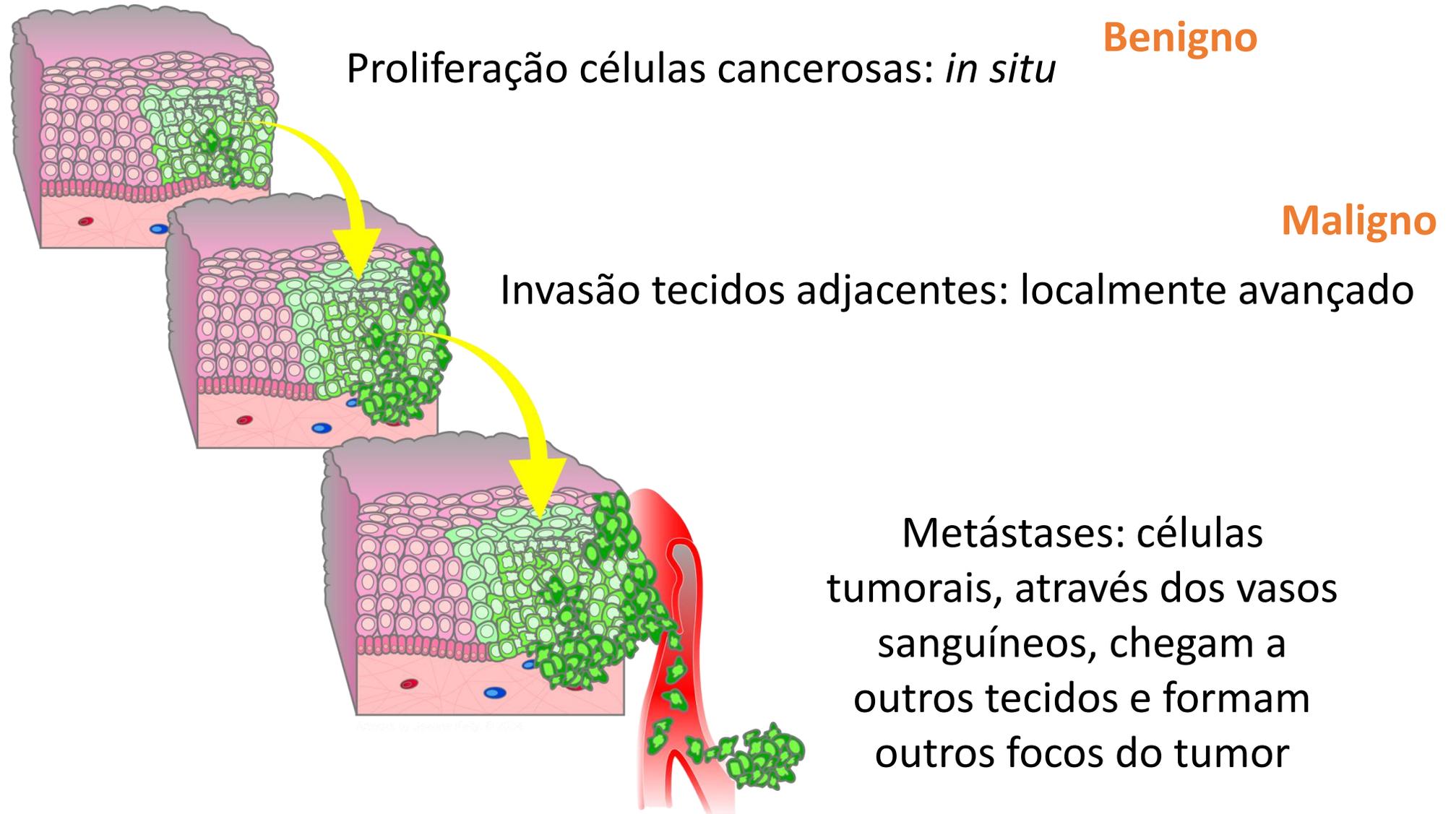


Alteração no material genético que leva a alteração da expressão de determinado segmento, alteração no produto da expressão (sequencia do RNA ou proteína final).

O que é câncer?

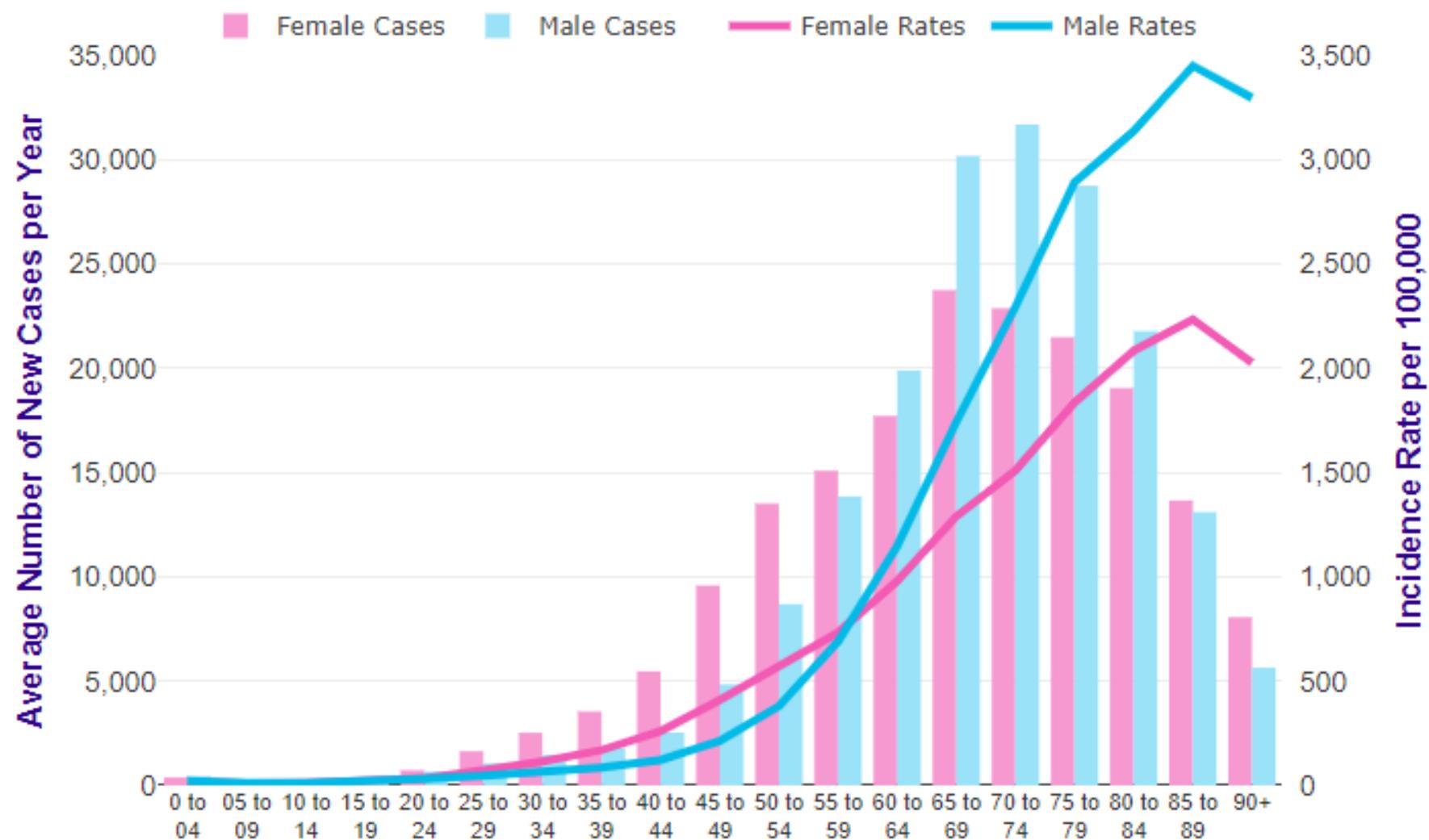


O que é câncer?



O que esse gráfico mostra?

All Cancers (C00-C97 Excl. C44), Average Number of New Cases per Year and Age-Specific Incidence Rates per 100,000 Population, UK, 2015-2017

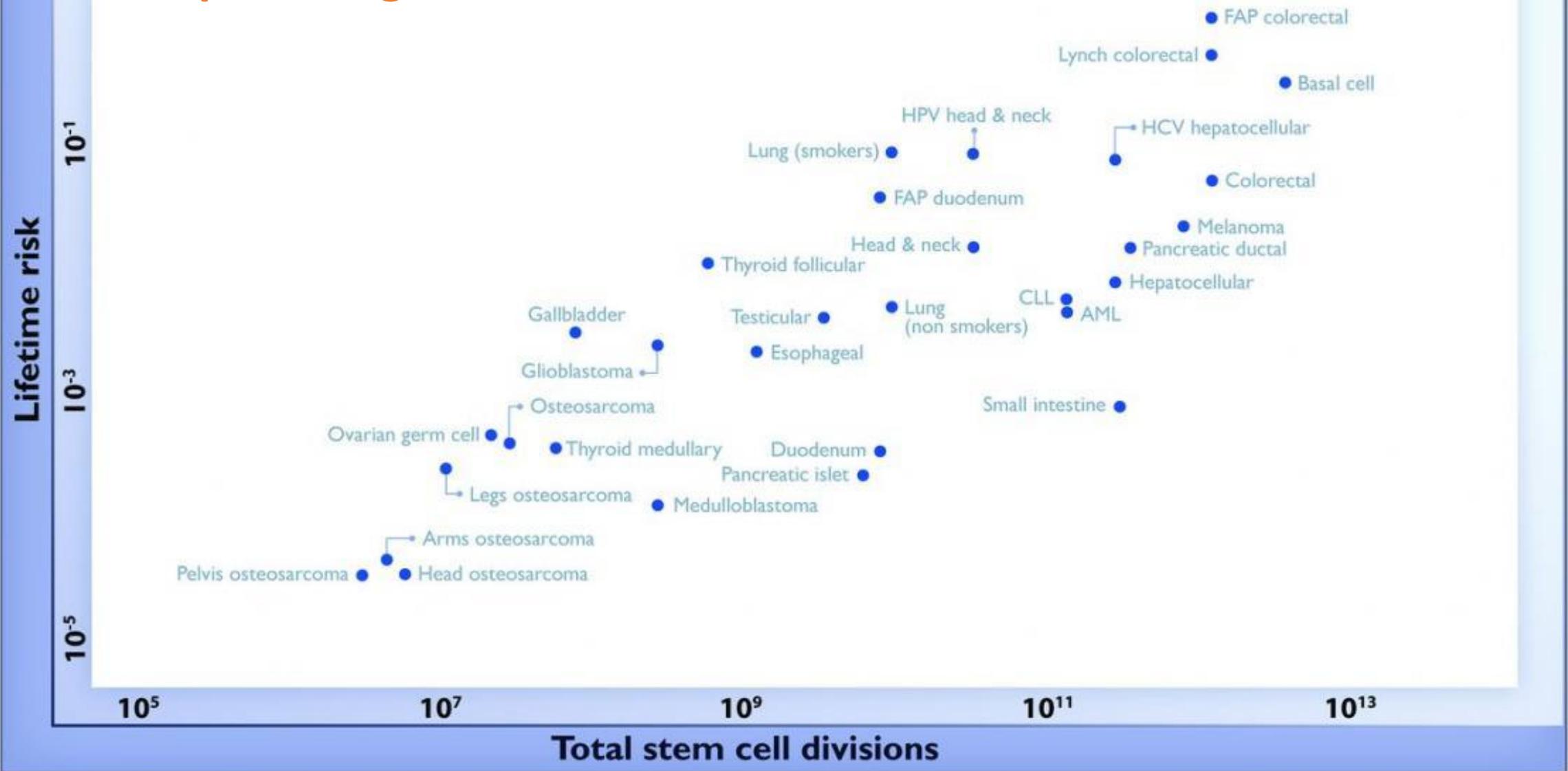


O que esse gráfico mostra?

Avanço da idade: ocorrem alterações no indivíduo que propiciam o surgimento do câncer

Alterações são acumuladas ao longo da vida e culminam no surgimento do câncer na idade mais avançada

O que esse gráfico mostra?



FAP = Familial Adenomatous Polyposis ♦ HCV = Hepatitis C virus ♦ HPV = Human papillomavirus ♦ CLL = Chronic lymphocytic leukemia ♦ AML = Acute myeloid leukemia

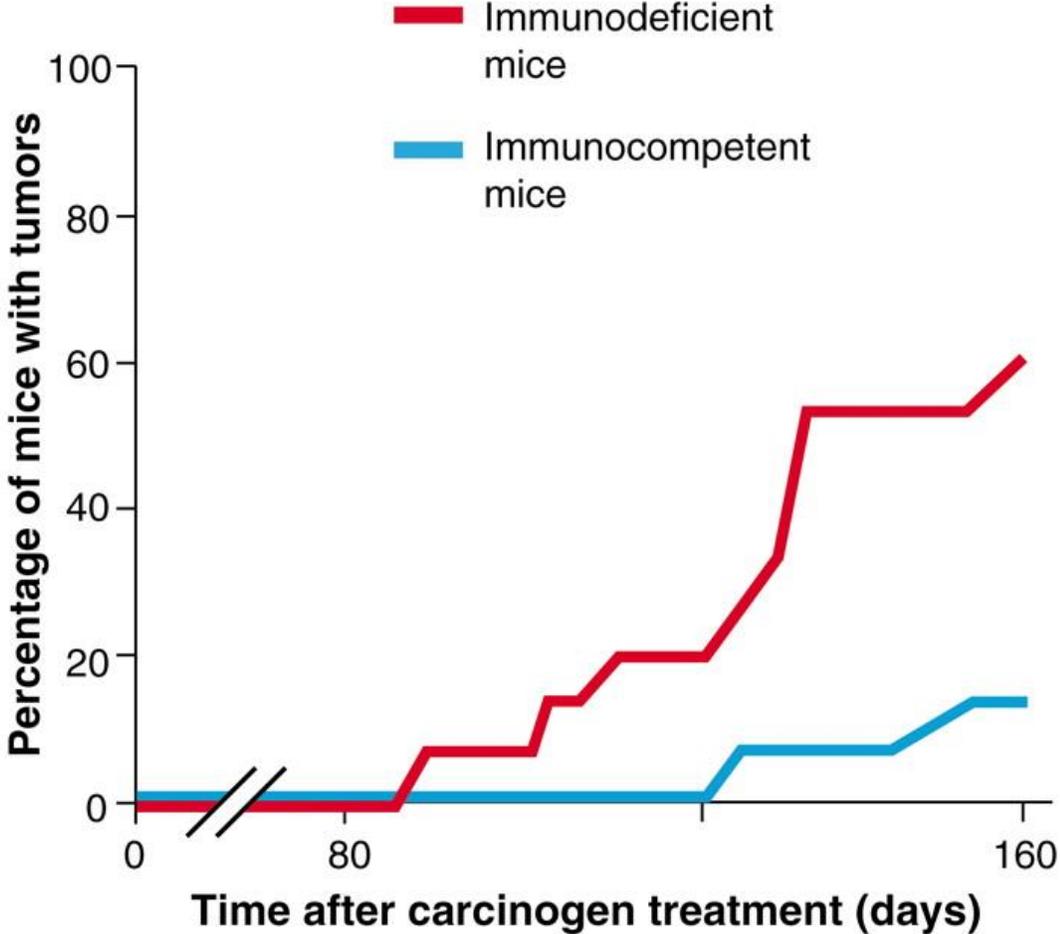
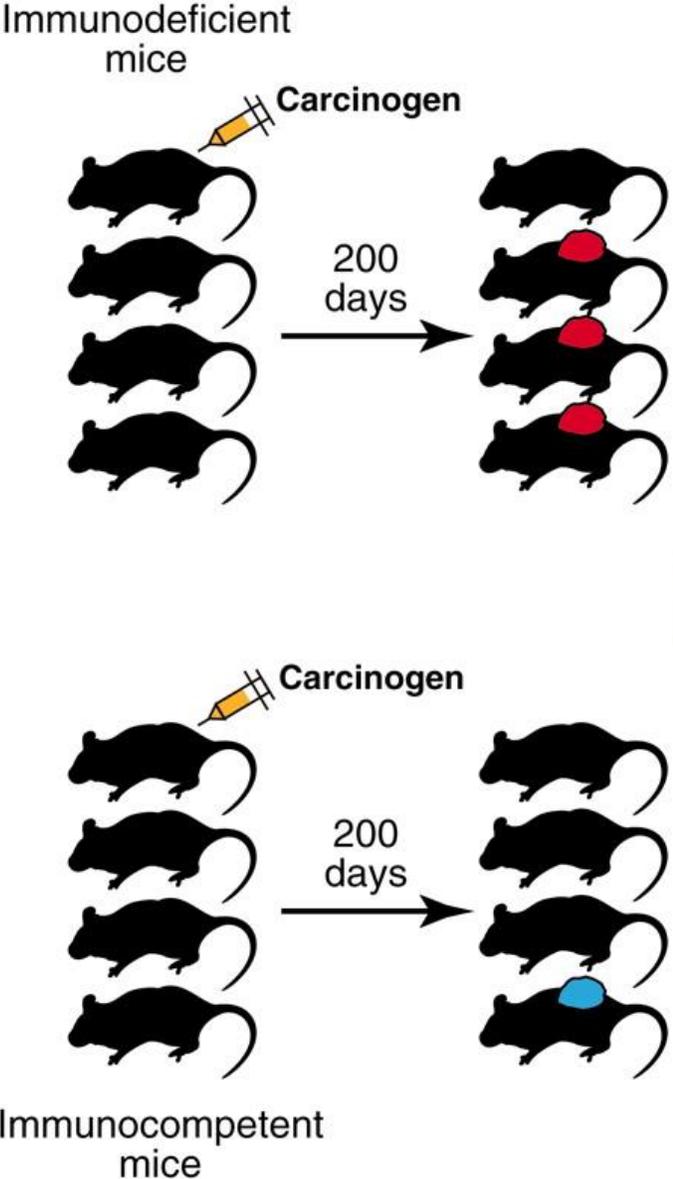
O que esse gráfico mostra?

Tecidos que contêm células com altas taxas proliferativas são os que mais tem chance de desenvolver tumores ao longo da vida

Erros durante a replicação do DNA podem estar relacionados ao desenvolvimento dos tumores

Danos em fase G1 tem maior probabilidade de serem passados para células-filhas, amplificando o dano

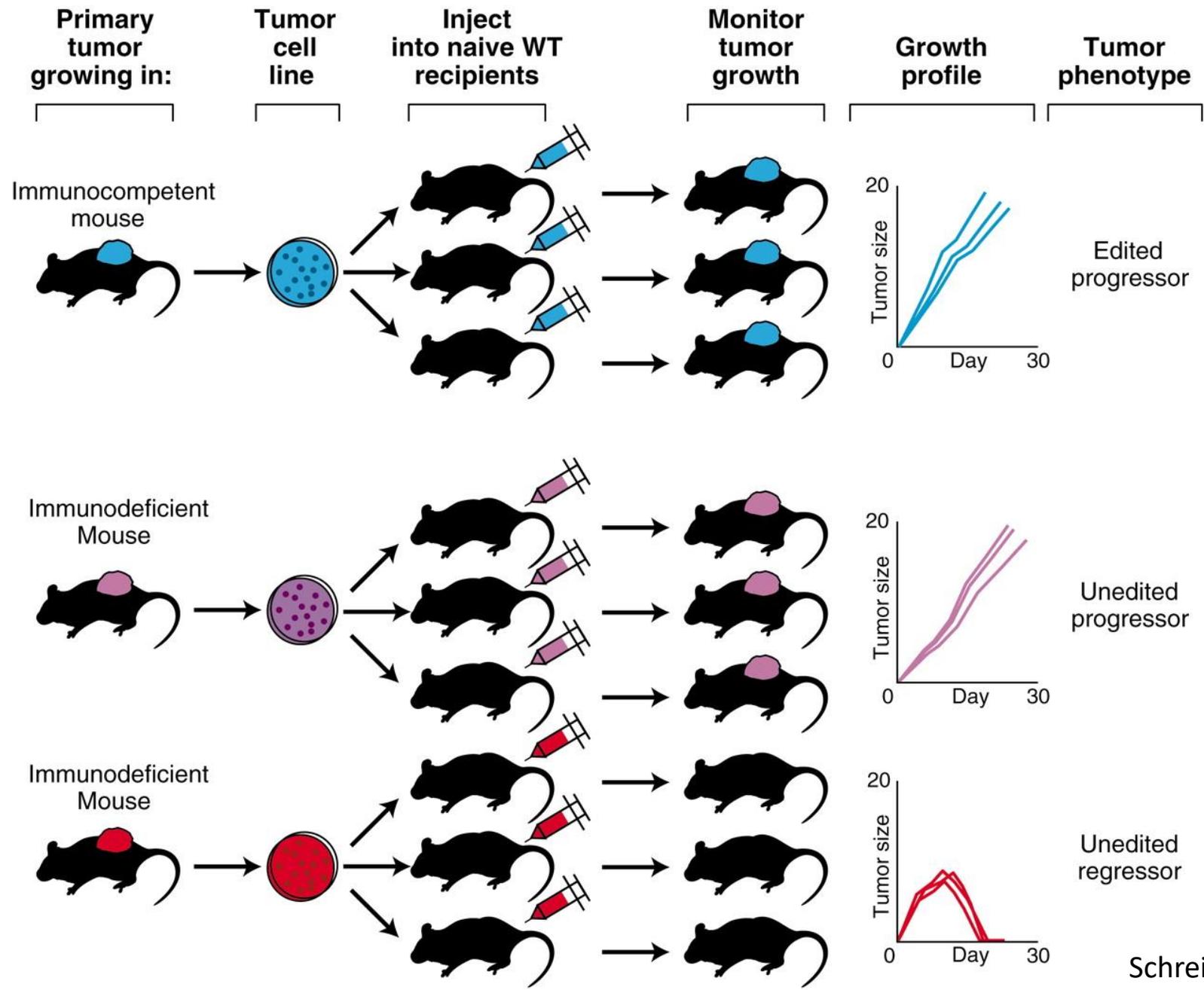
O que esse experimento mostra?



O que esse experimento mostra?

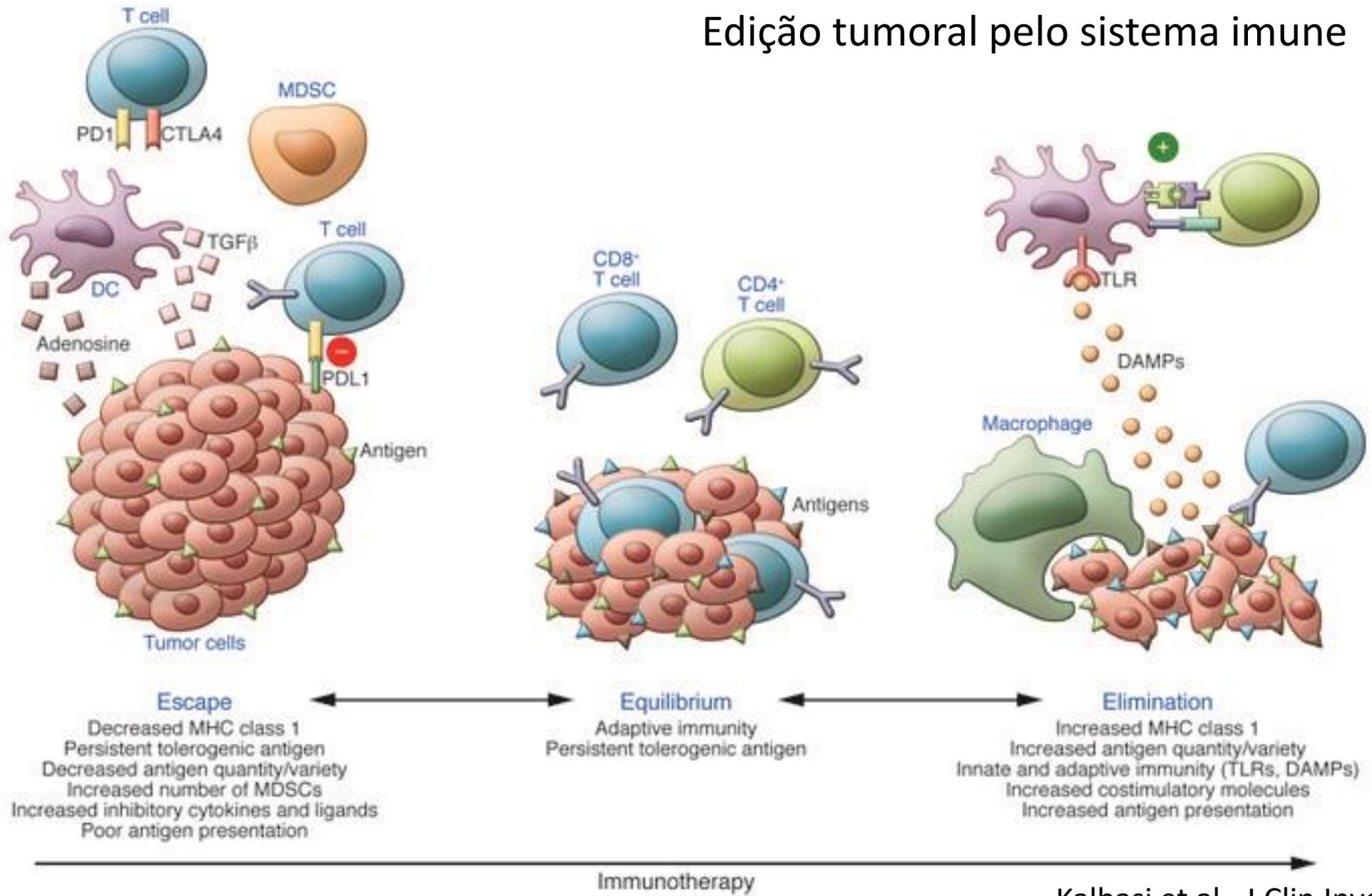
Sistema imunológico pode frear o desenvolvimento de tumores

O que esse experimento mostra?



O que esse experimento mostra?

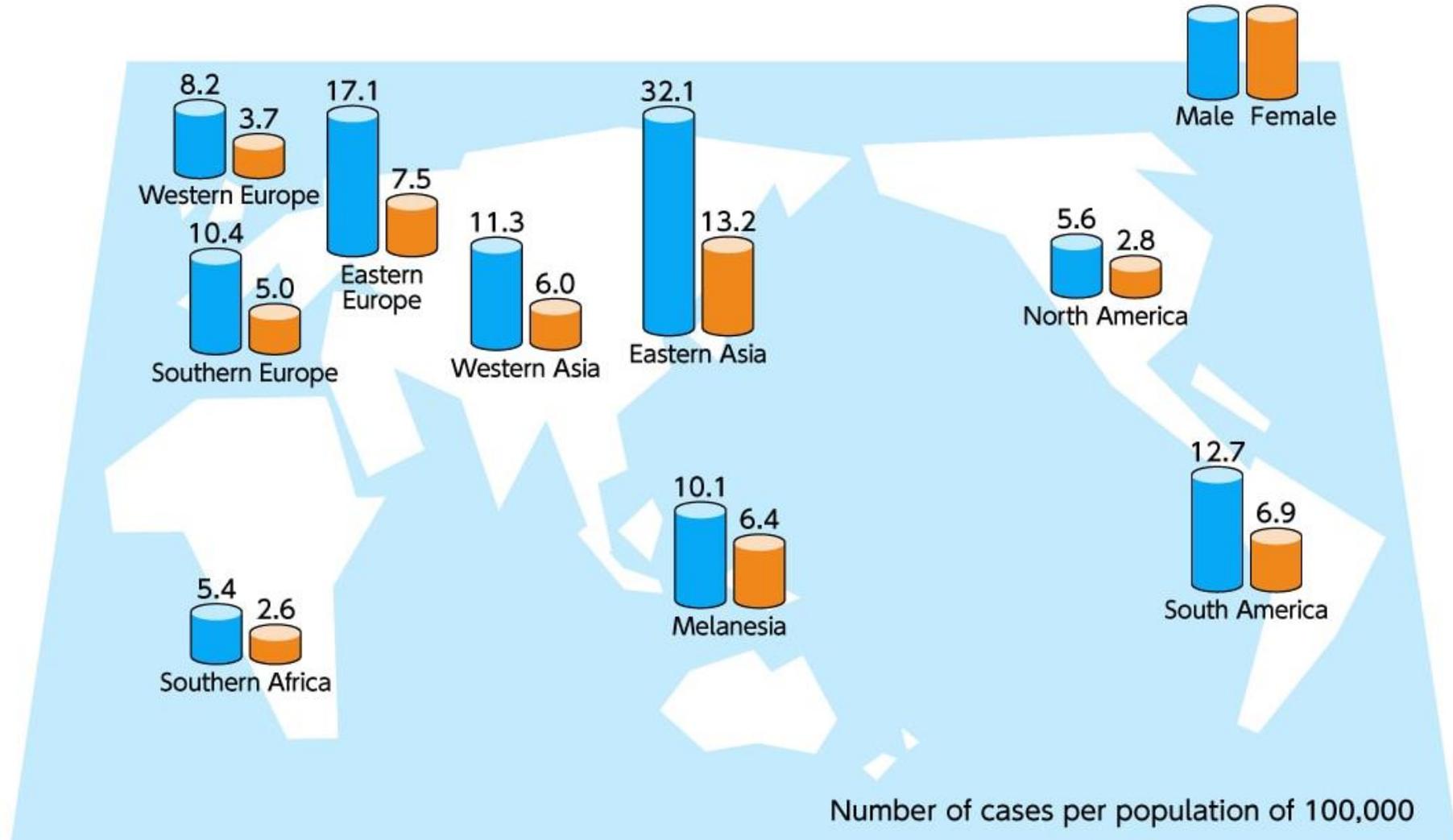
Edição tumoral pelo sistema imune



O que esse gráfico mostra?

Prevalence of stomach cancer by region (2018)

(Estimated number of patients per population of 100,000)

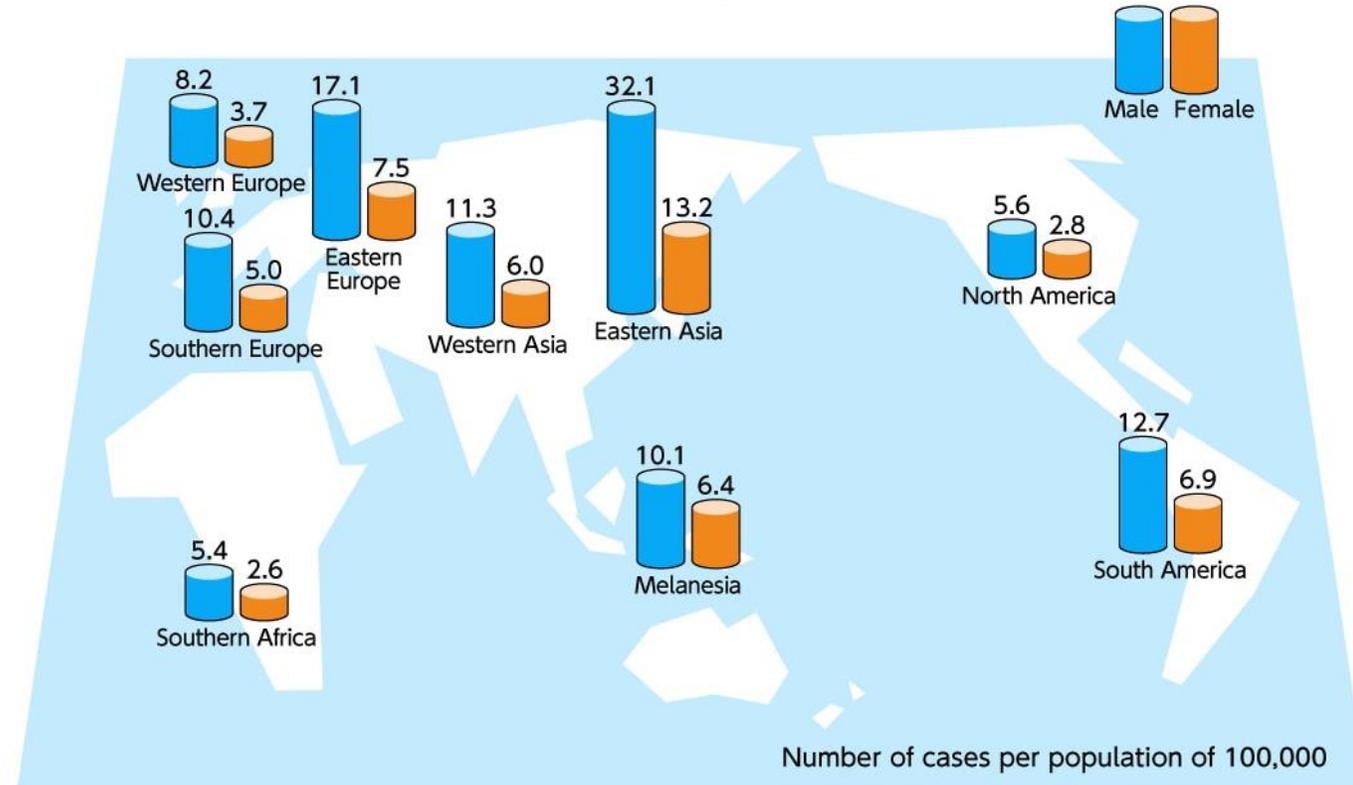


O que esse gráfico mostra?

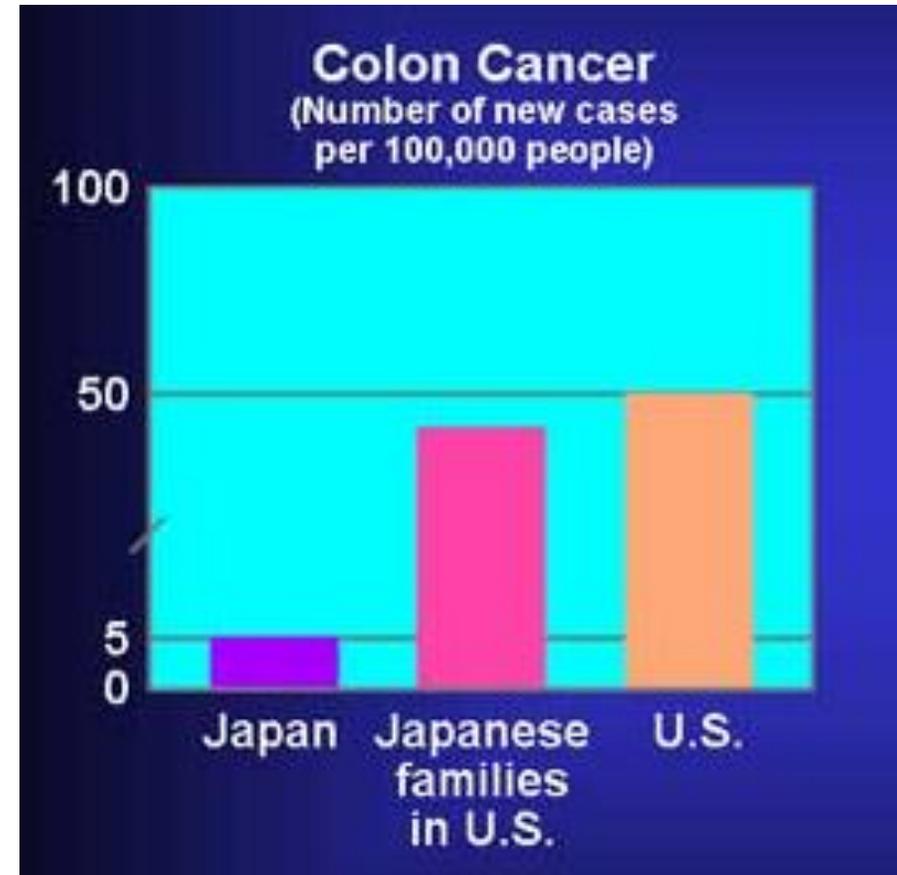
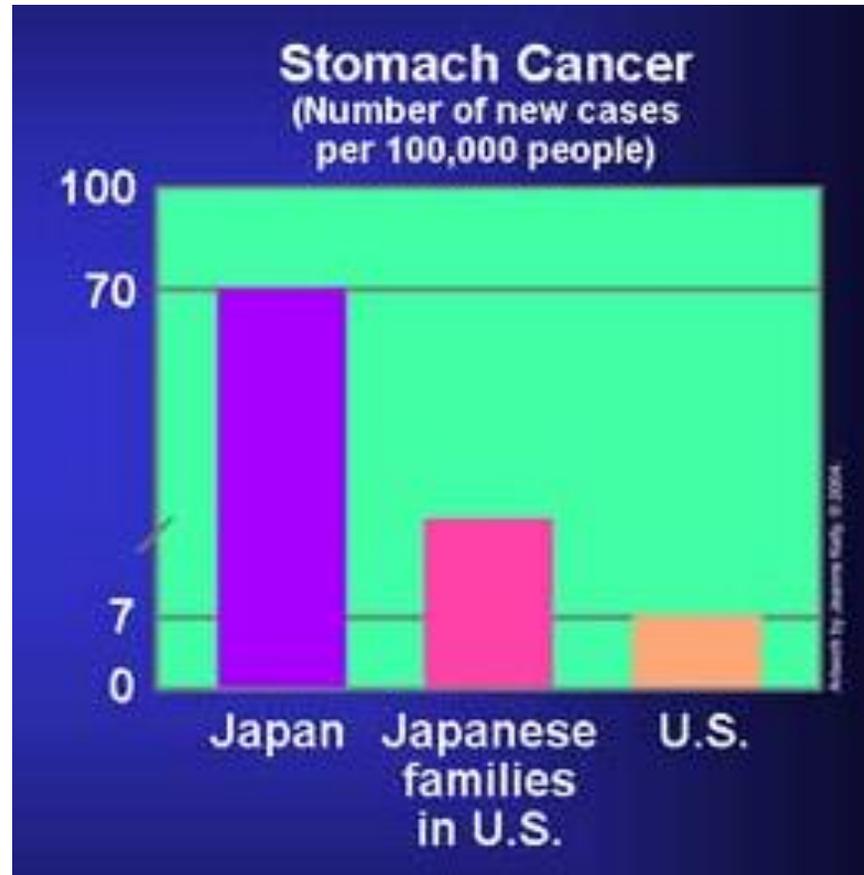
Genética de cada população é diferente
pode influenciar no desenvolvimento de
câncer de estômago

O ambiente influencia no
desenvolvimento de câncer de
estômago

Prevalence of stomach cancer by region (2018)
(Estimated number of patients per population of 100,000)



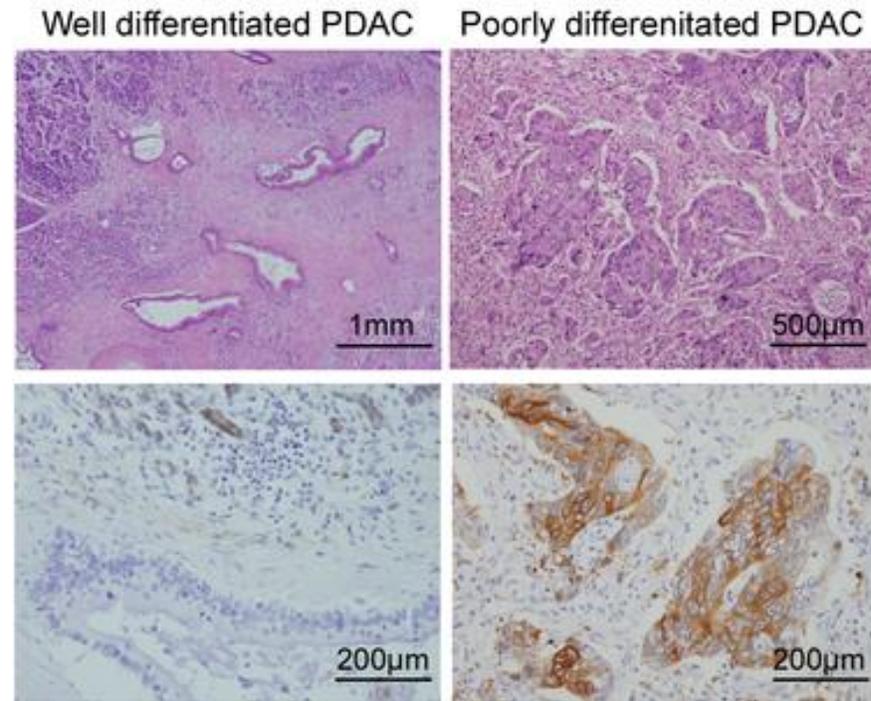
O que esse gráfico mostra?



National Cancer Institute

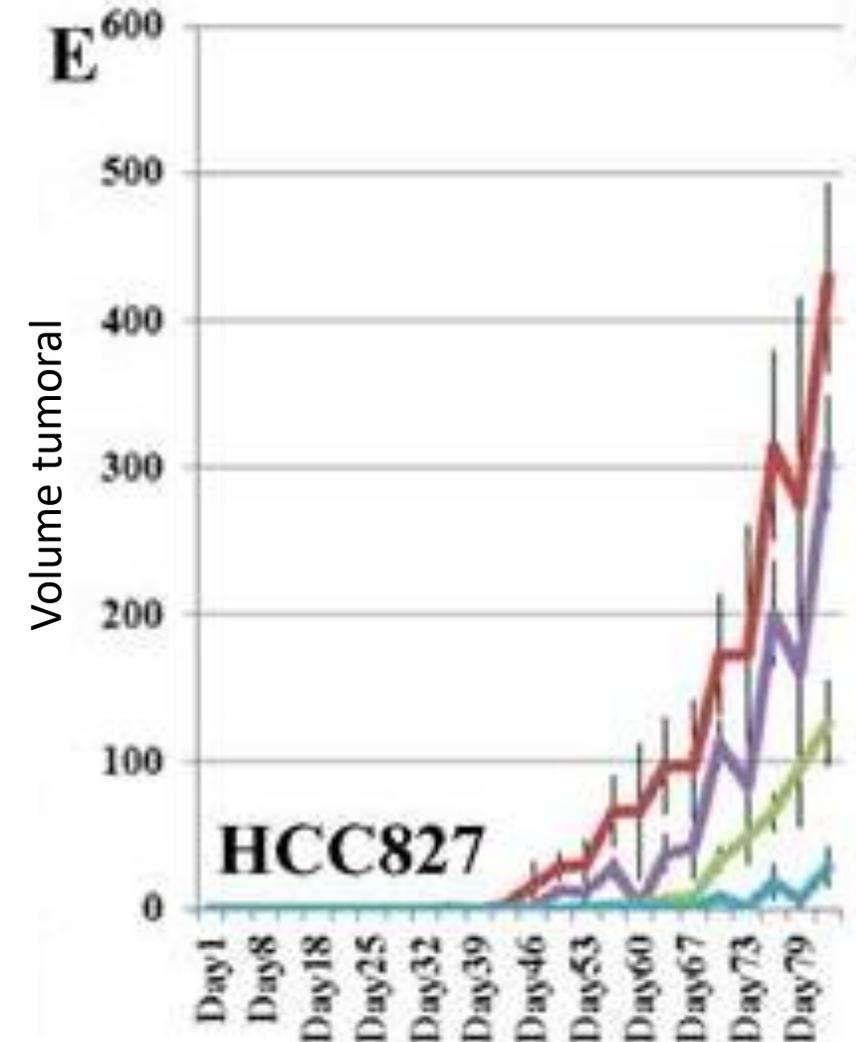
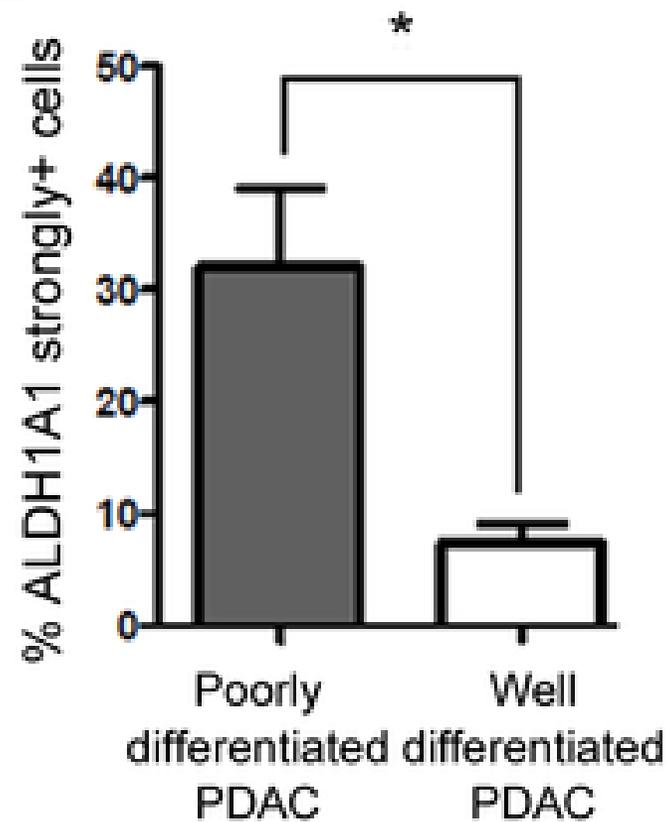
Smoking is the largest cause of cancer in the UK, accounting for 15% of all cancer cases (*Cancer Research UK*)

O que esse gráfico mostra?

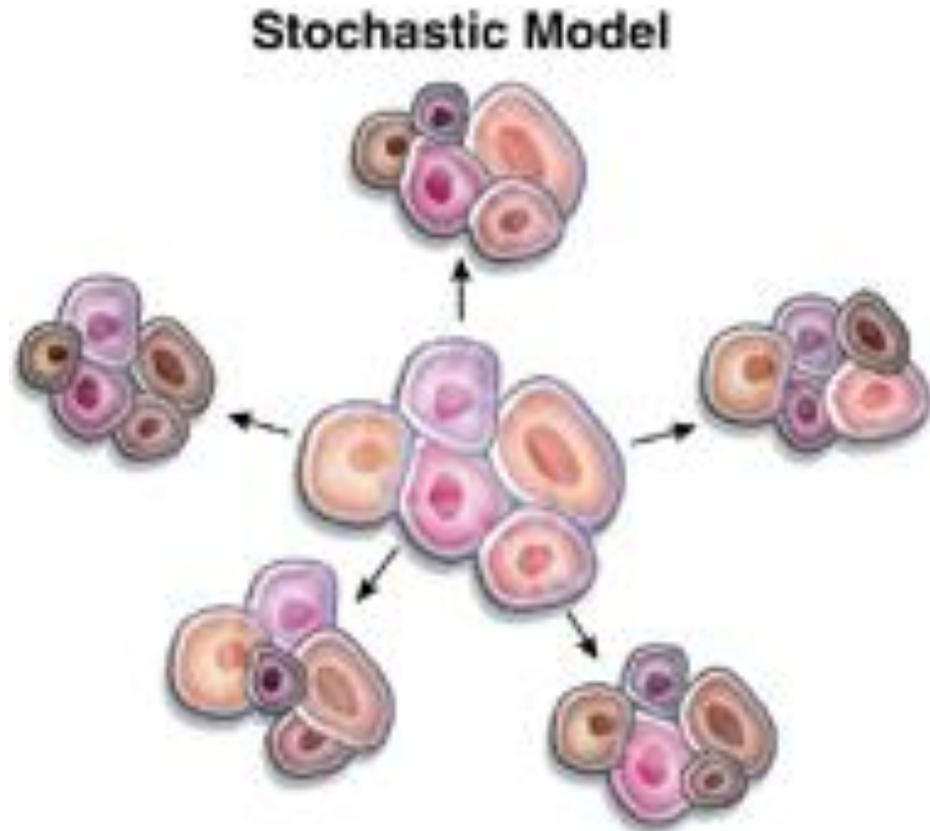


 **CD44^vlow/ALDH^{high}**
 **CD44^vhigh/ALDH^{low}**

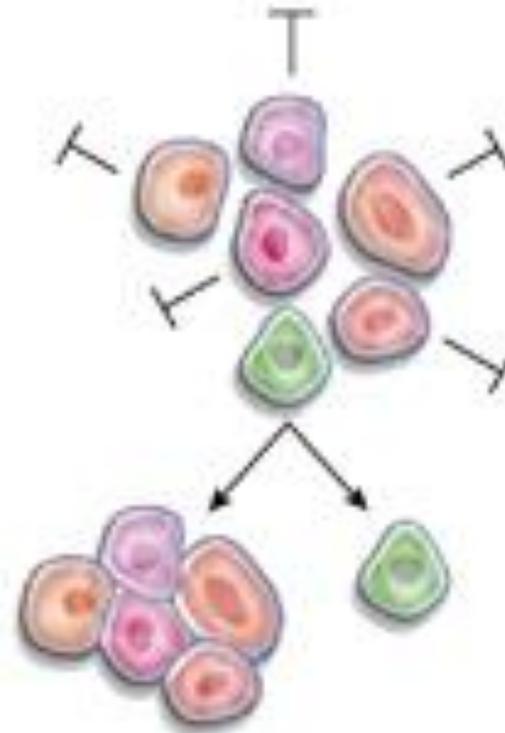
 **CD44^vlow/ALDH^{low}**
 **CD44^vhigh/ALDH^{high}**



O que esse gráfico mostra?

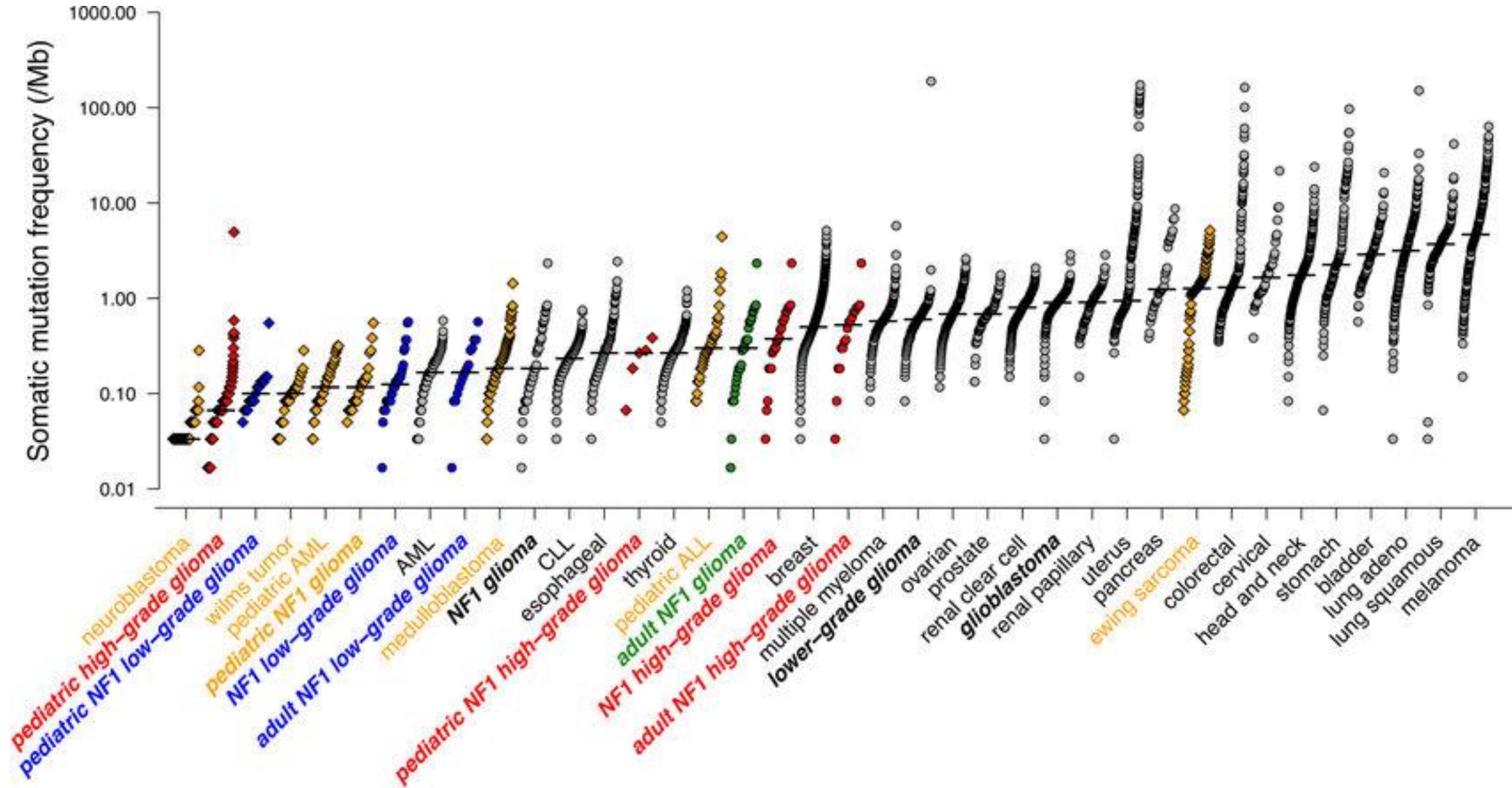


Cancer Stem Cell Model



(Girouard & Murphy, Lab. Inv., 2011)

O que esse gráfico mostra?



O que esse gráfico mostra?

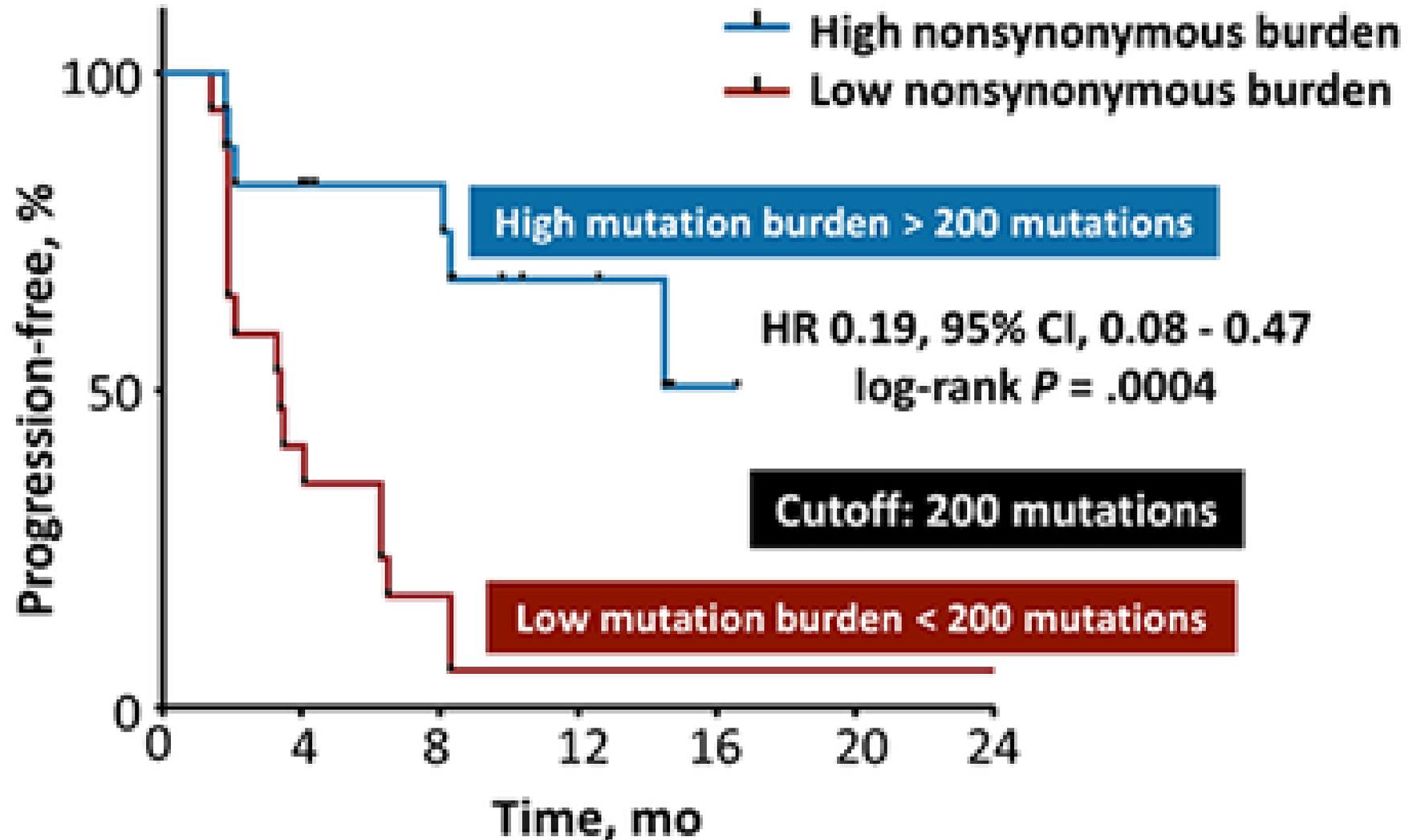
Tumores em tecidos que estão mais expostos possuem carga mutacional maior:
efeito de agentes carcinogênicos (radiação, tabaco, etc)

Tumores que geralmente ocorrem em crianças possuem taxa mutacional menor:
menor tempo para acúmulo de mutações

O que esse gráfico mostra?

Resposta a tratamento com imunoterapia

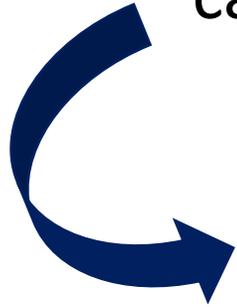
PFS
High Burden (n = 17)
vs
Low Burden (n = 17)



O que esse gráfico mostra?

Carga mutacional alta faz com que as células expressem muitos neoantígenos: sistema imune é capaz de reconhecer esses antígenos, processá-los e assim gerar uma resposta imunológica

Relação entre idade, número de divisões celulares, exposição a carcinógenos, etc vs tumorigênese



Acúmulo de mutações

Estudo molecular das células tumorais



Quais são essas mutações? Existem mutações mais comuns?

Oncogenes e genes supressores de tumor

Oncogenes: genes que levam a proliferação celular.



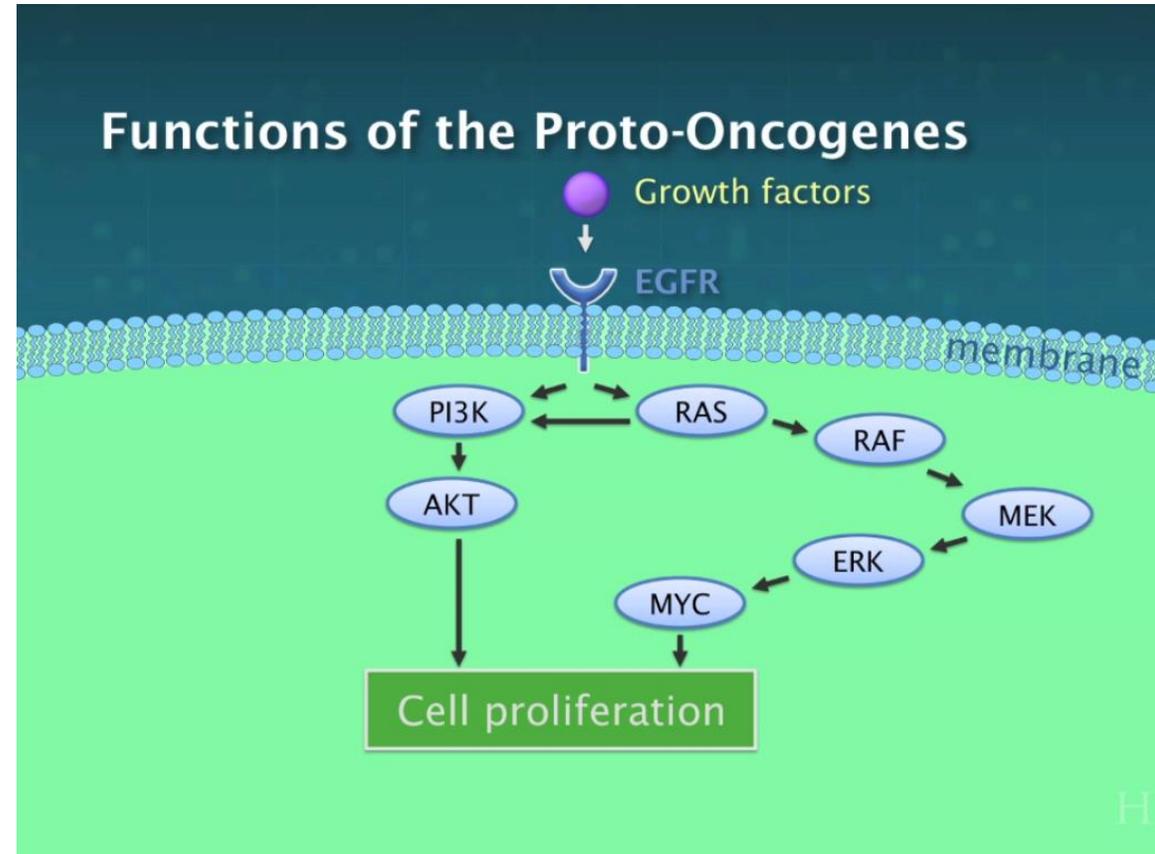
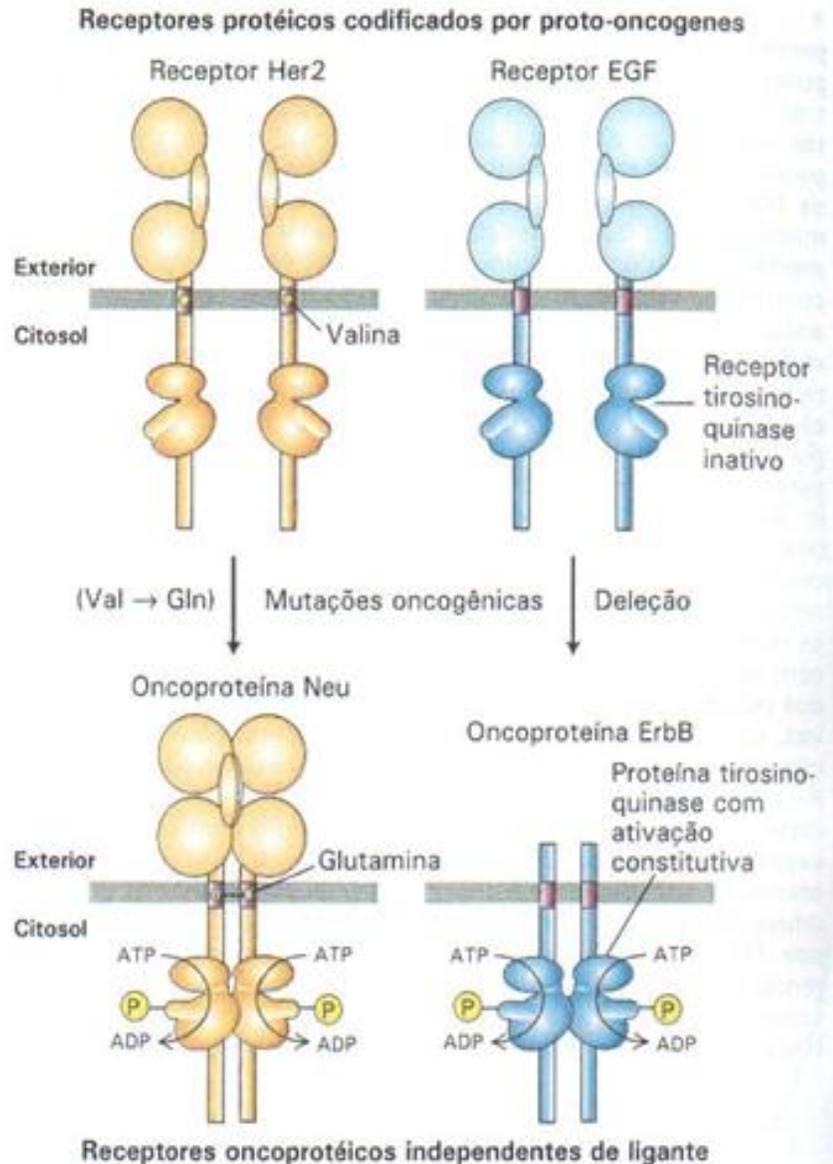
Quando mutados tem atividade exacerbada

Supressores de tumor: genes que reprimem a proliferação celular



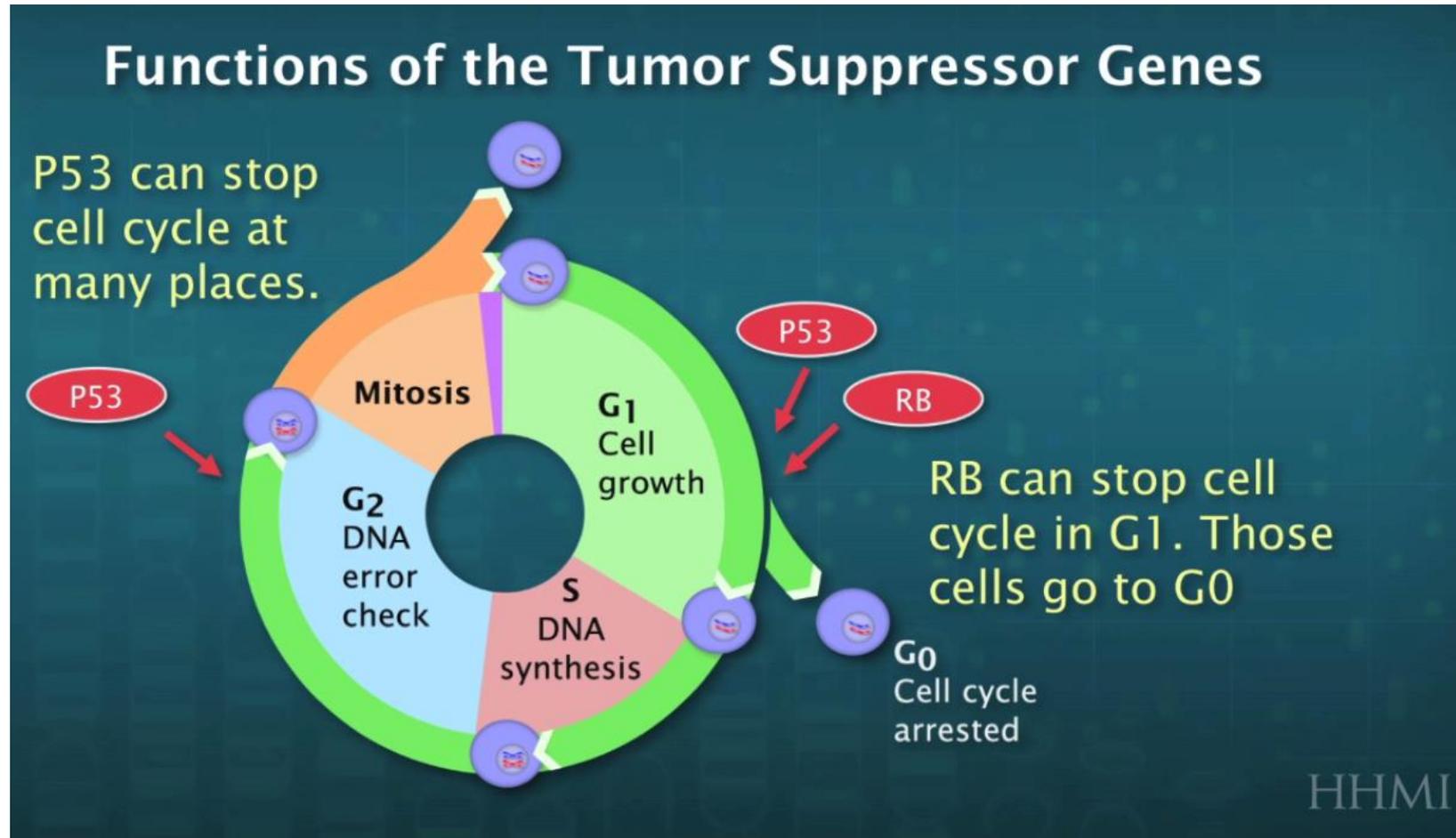
Quando mutados não inibem mais a proliferação celular

Oncogenes e genes supressores de tumor



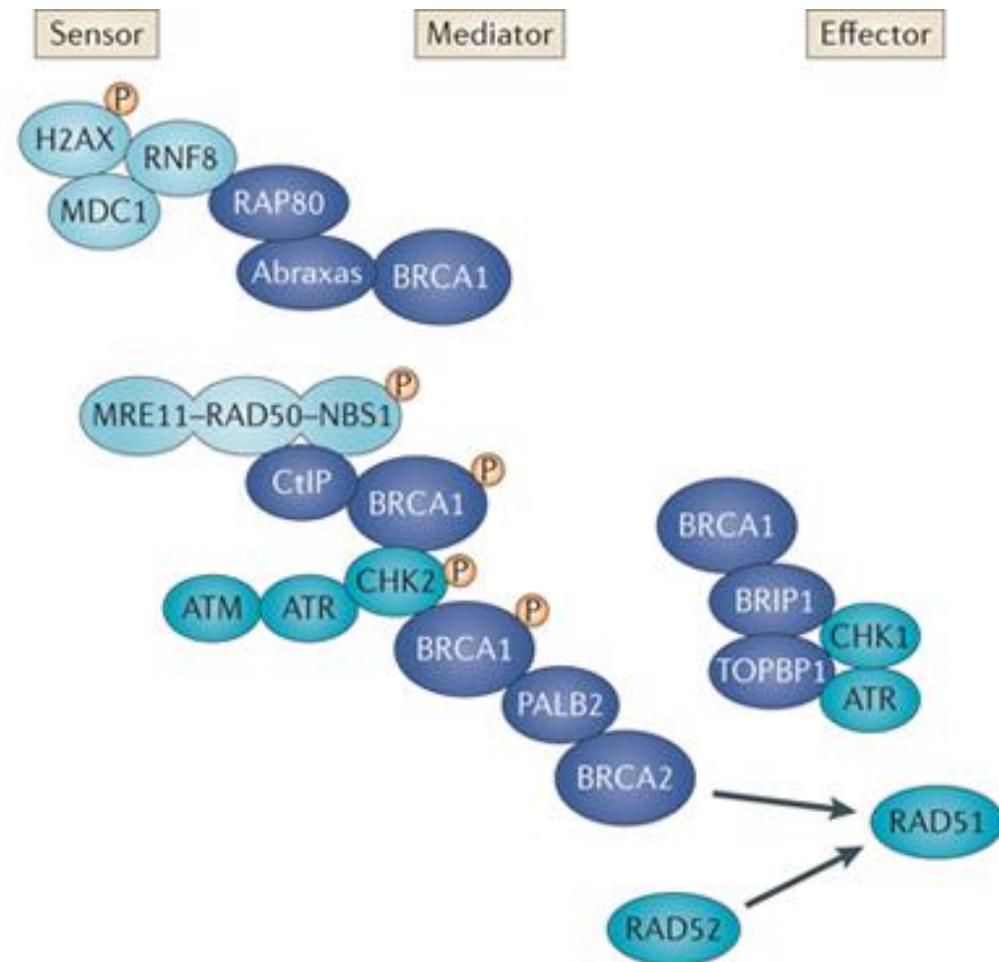
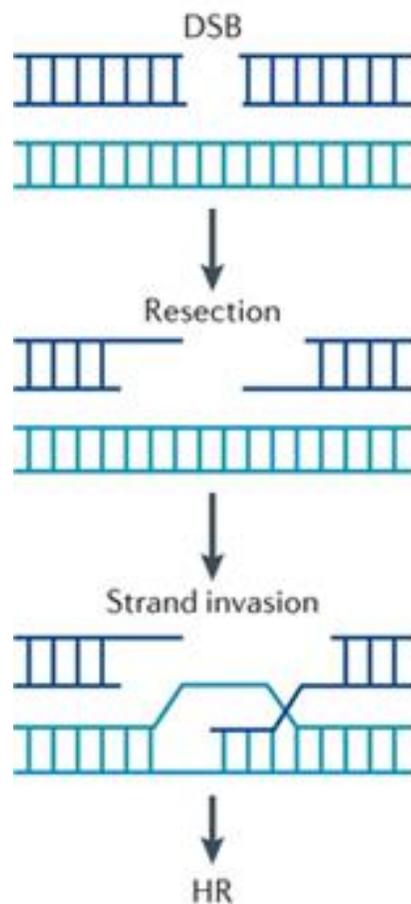
▲ FIGURA 23-14 Efeitos de mutações oncogênicas em proto-on-

Oncogenes e genes supressores de tumor



Genes BRCA1 e BRCA2

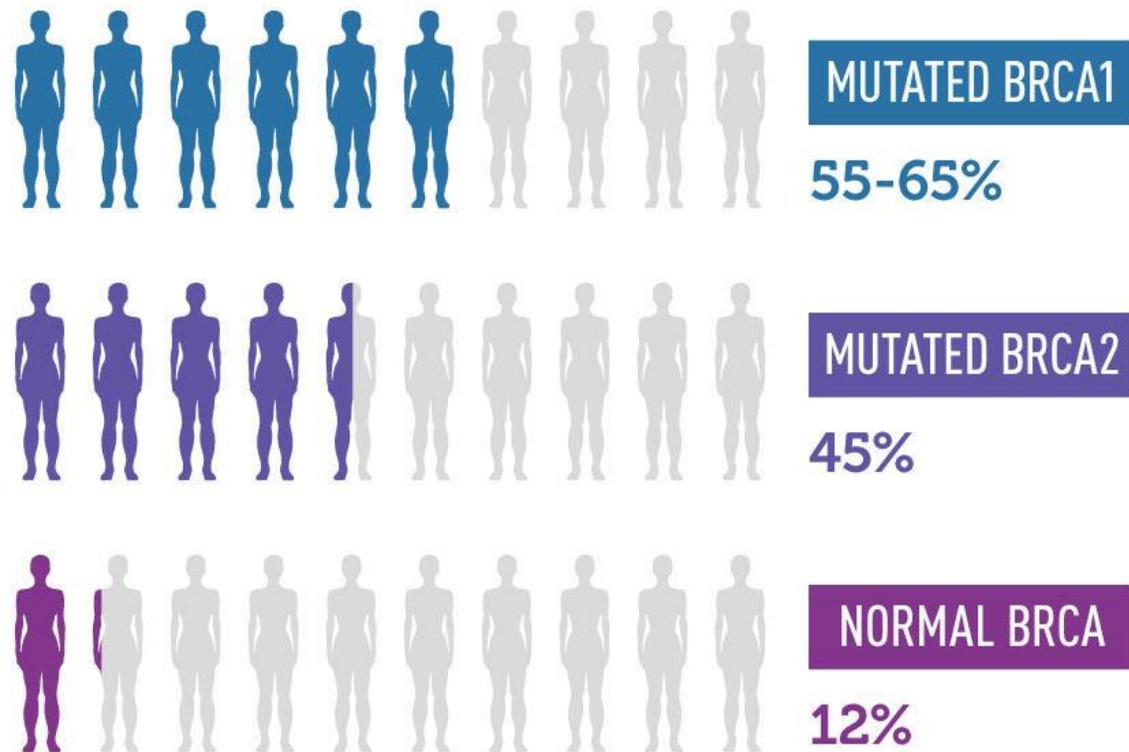
Genes supressores de tumor;
Atuam no reparo de DNA



Genes BRCA1 e BRCA2

NATIONAL CANCER INSTITUTE CHANCES OF DEVELOPING BREAST CANCER BY AGE 70

Specific inherited mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes increase the risk of breast and ovarian cancers. Testing for these mutations is usually recommended in women without breast cancer only when the person's individual or family history suggests the possible presence of a harmful mutation in BRCA1 or BRCA2. Testing is often recommended in younger women newly diagnosed with breast cancer because it can influence treatment decisions and have implications for their family members.

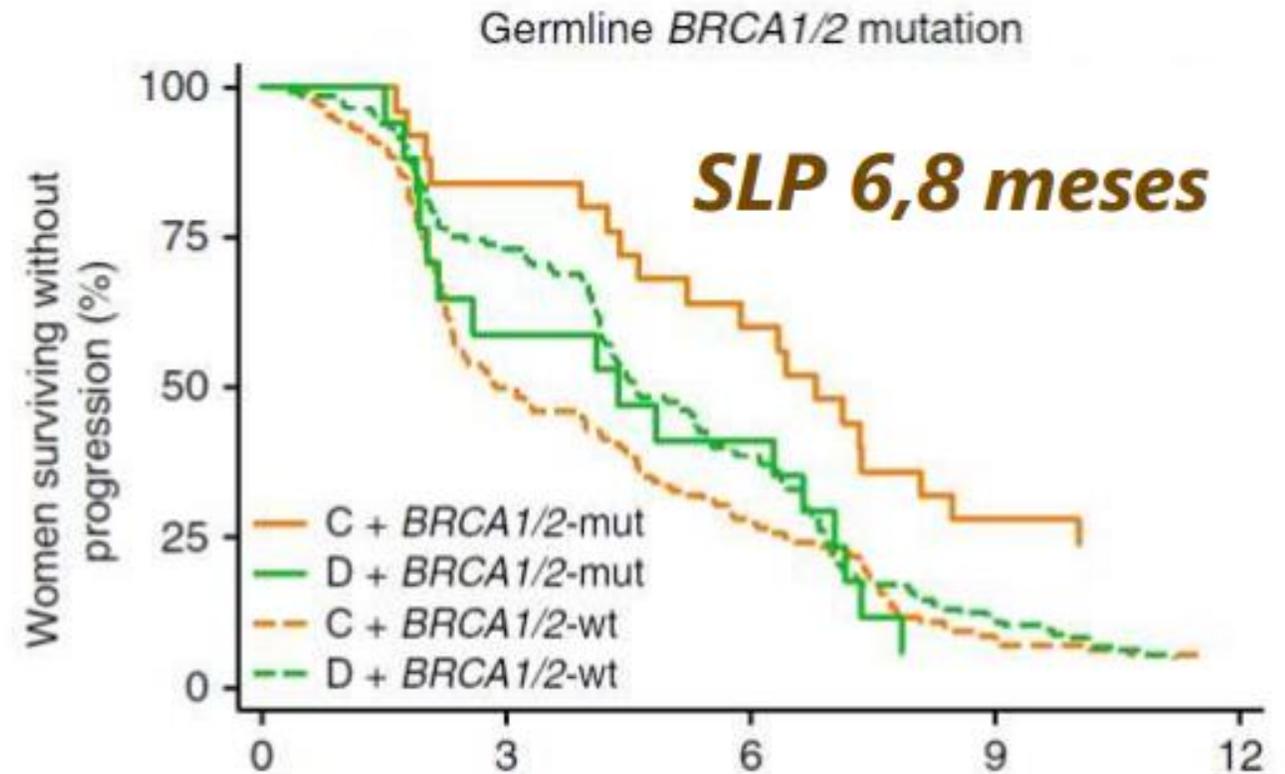


Genes BRCA1 e BRCA2

- Tratamento D: estado dos genes BRCA1/2 não interfere na resposta do paciente
- Tratamento C: pacientes com mutação nos genes BRCA1/2 respondem ao tratamento

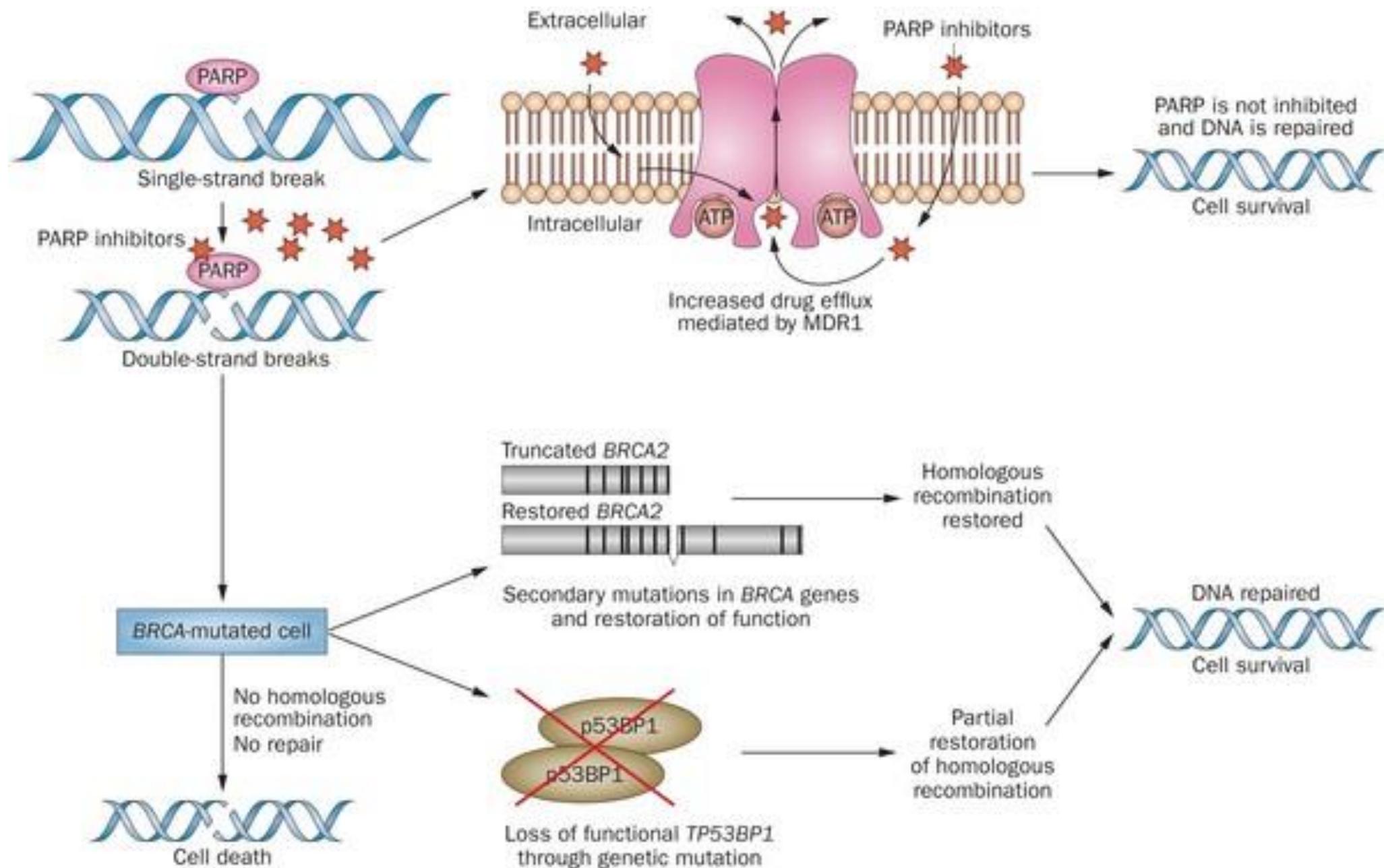
- Tratamento D: quimioterapia
- Tratamento C: inibidor de PARP1

b



	<i>n</i> at risk (events)		Months from randomization						
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
C + <i>BRCA1/2</i> -wt	128	(64)	64	(29)	35	(24)	11	(5)	6
C + <i>BRCA1/2</i> -mut	25	(4)	21	(6)	15	(8)	7	(1)	6
D + <i>BRCA1/2</i> -wt	145	(39)	106	(50)	56	(39)	17	(10)	7
D + <i>BRCA1/2</i> -mut	18	(7)	10	(3)	7	(7)	1	(0)	1

Nat Medicine 2018 May;24(5):628-637



Genes BRCA1 e BRCA2

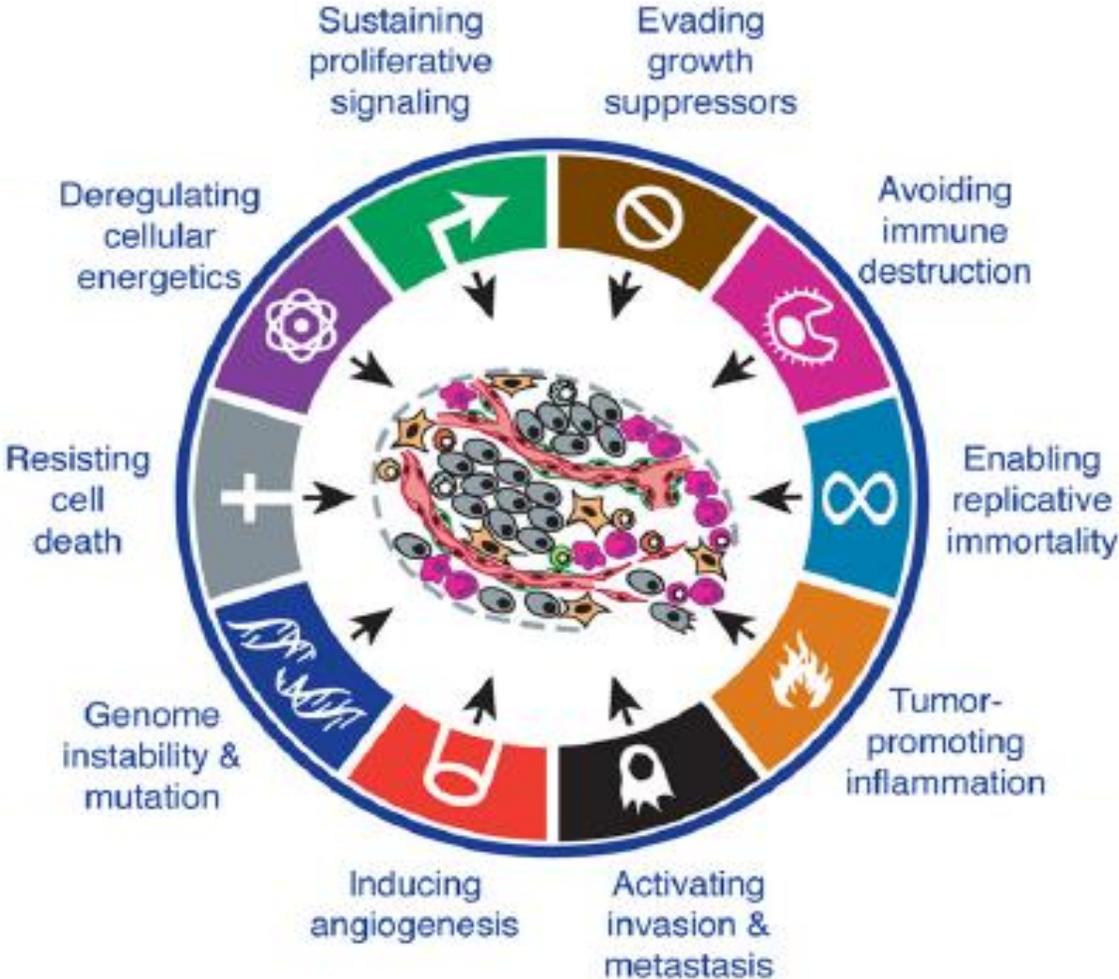
Só ter a mutação no gene BRCA1 ou BRCA2 não explica o desenvolvimento do câncer.

Ser portador aumenta o risco do desenvolvimento, mas não é pré-requisito nem certeza de desenvolver a doença.

O que mais está envolvido no desenvolvimento do câncer?

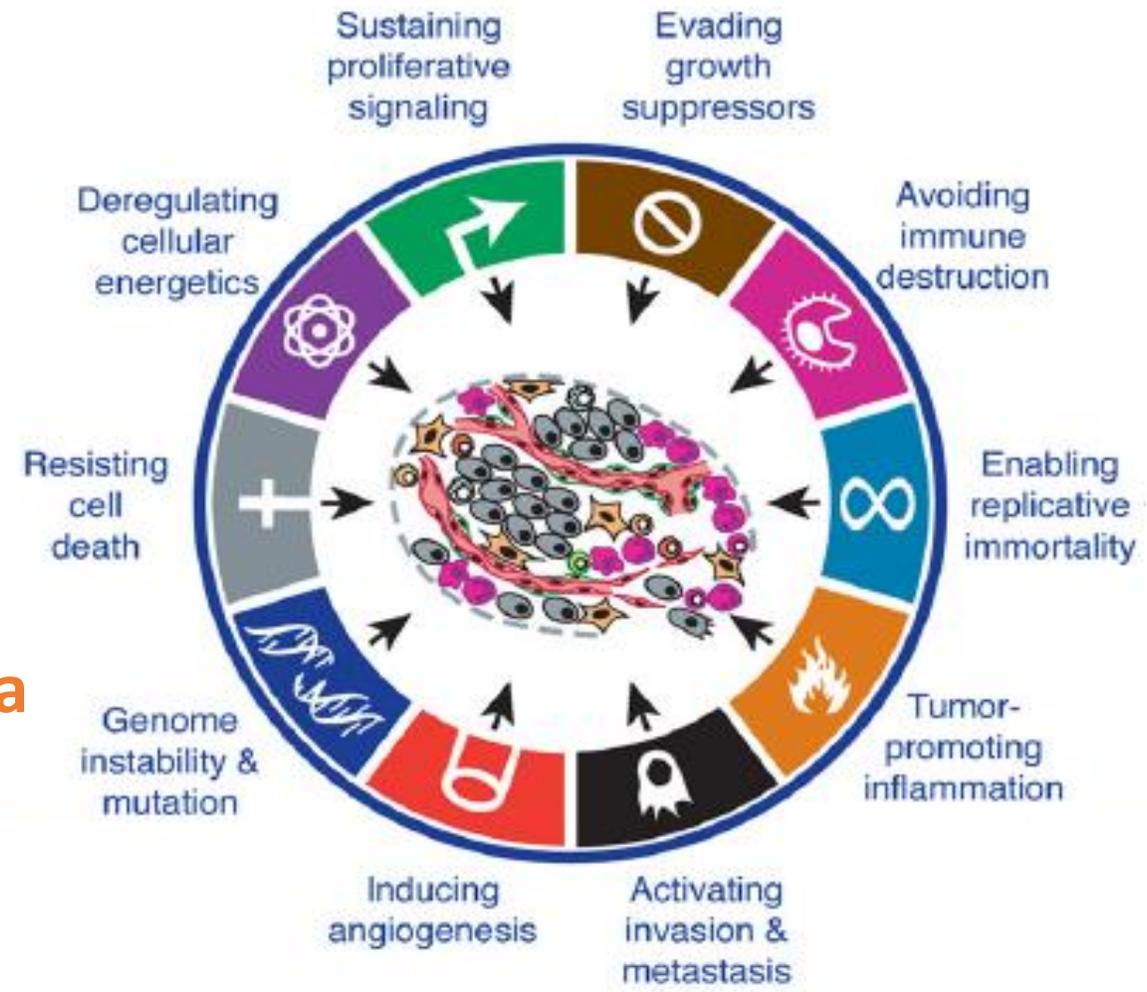
Oncogenes, supressores de tumor, mutações hereditárias e somáticas, sistema imune, ambiente...

Câncer - Hallmarks

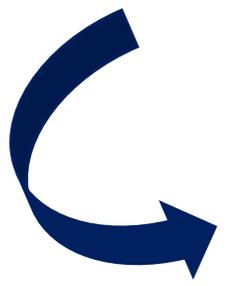


Hallmarks of cancer: the next generation. Douglas Hanahan e Robert Weinberg, 2012

Câncer - Hallmarks

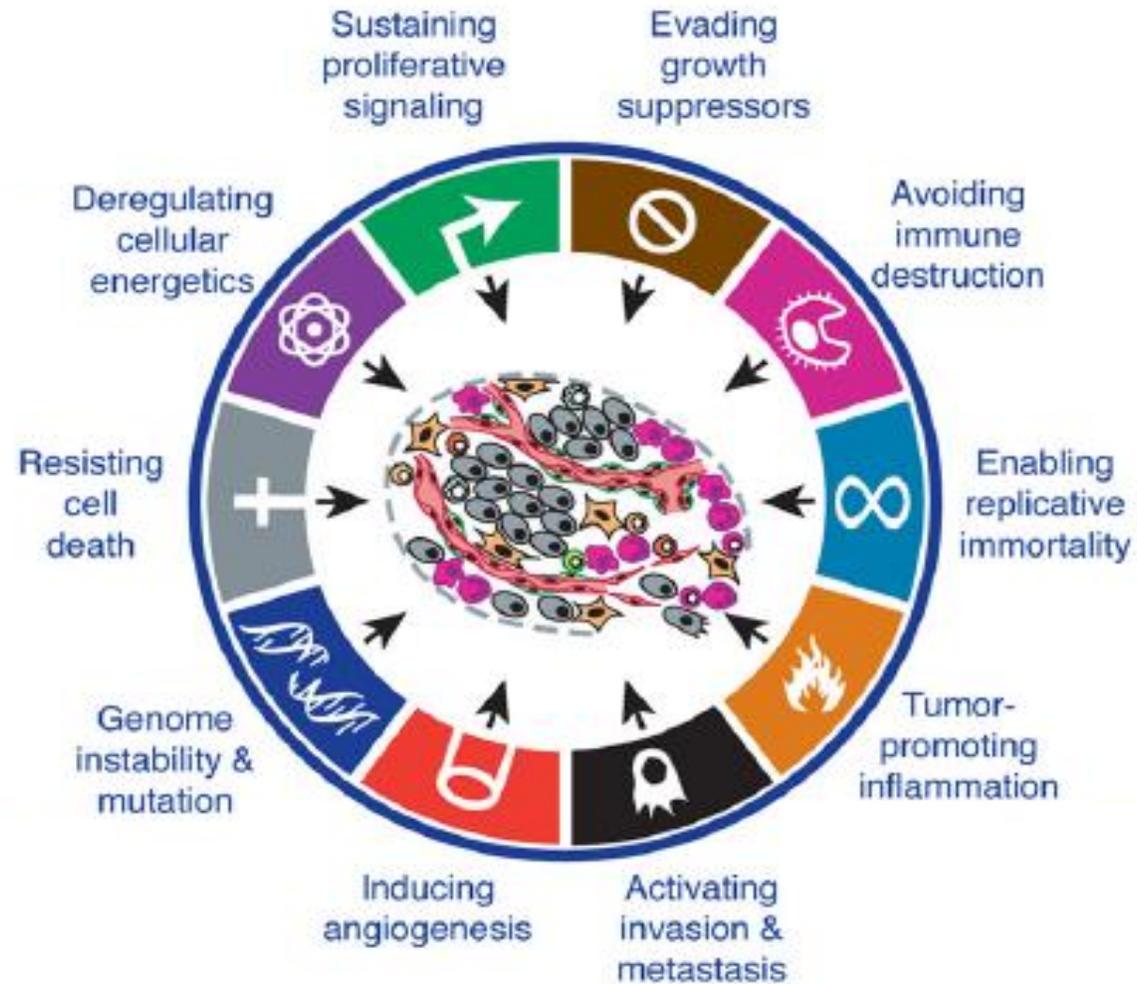


Só tem a palavra
mutação aqui



Mas todas essas alterações podem ser causadas por mutações

Câncer - Hallmarks



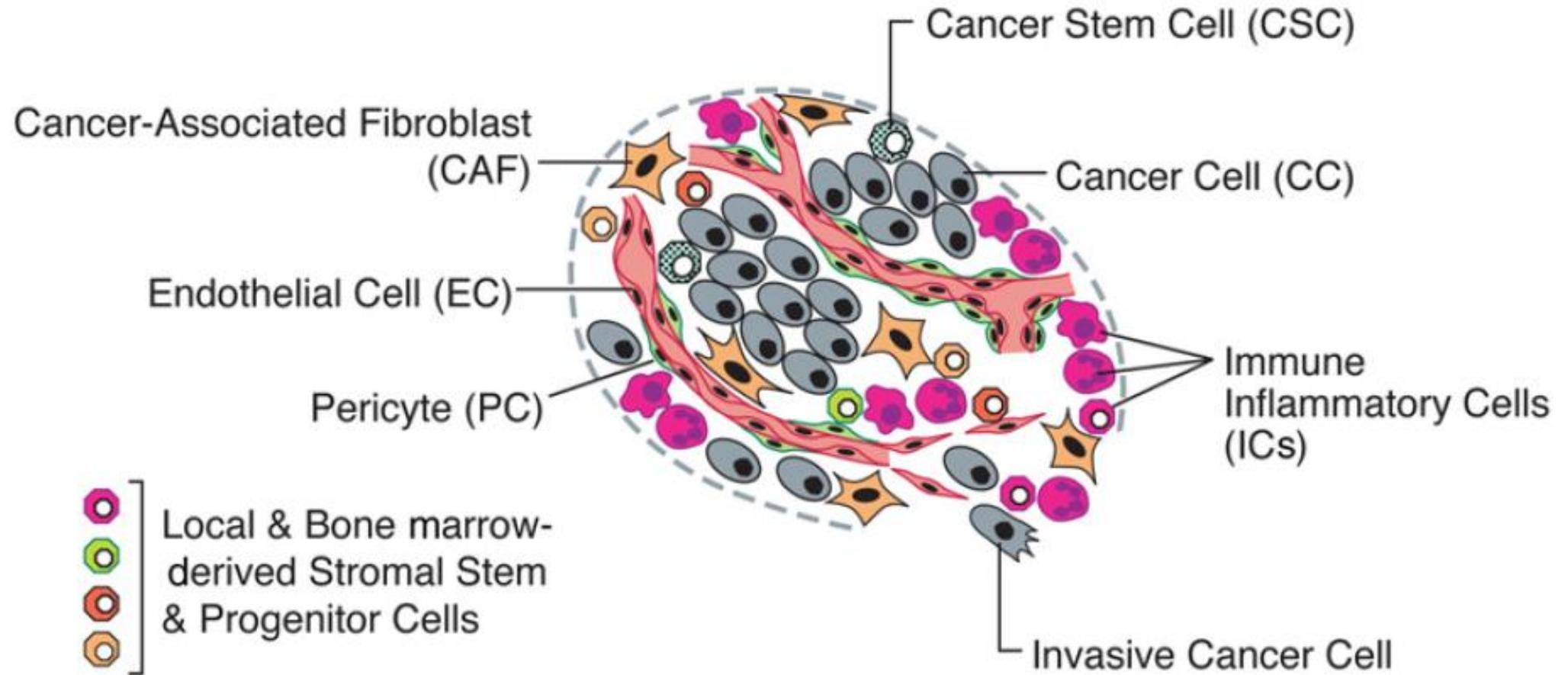
O foco é a célula tumoral, mas dentro do tecido, dentro do organismo

Tumor tem uma história

Célula tumoral também

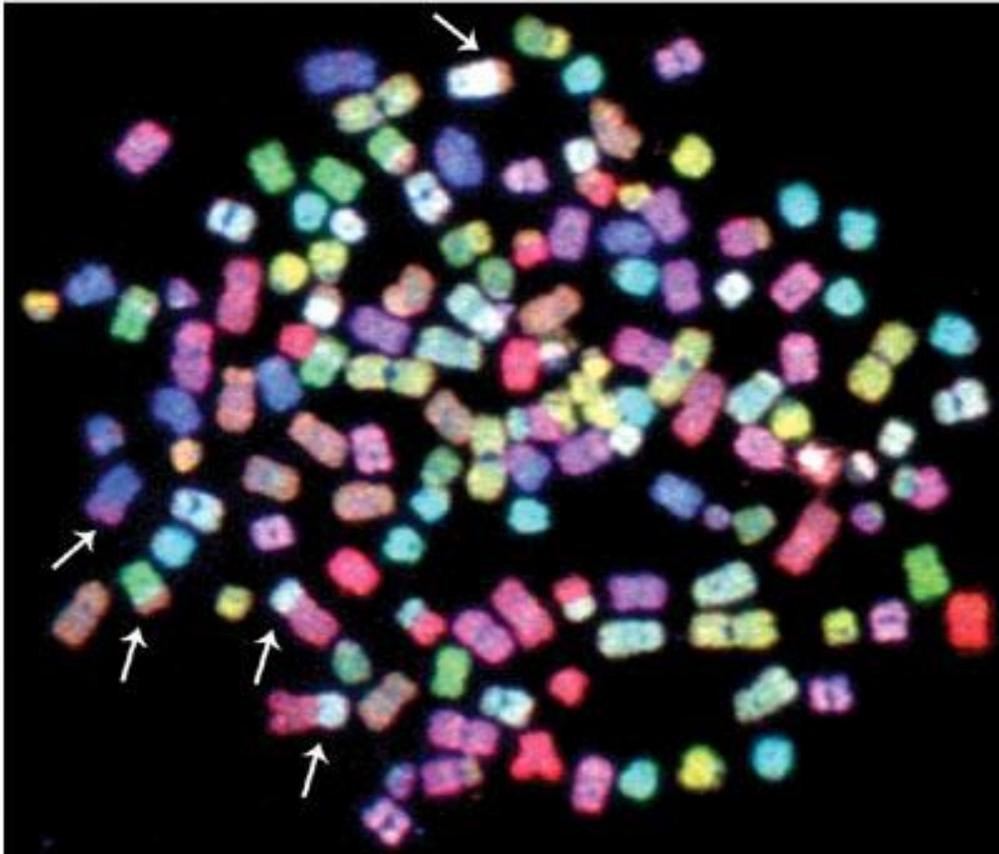
Cada tumor tem a sua história, que culmina no crescimento desordenado

Cancer - Hallmarks

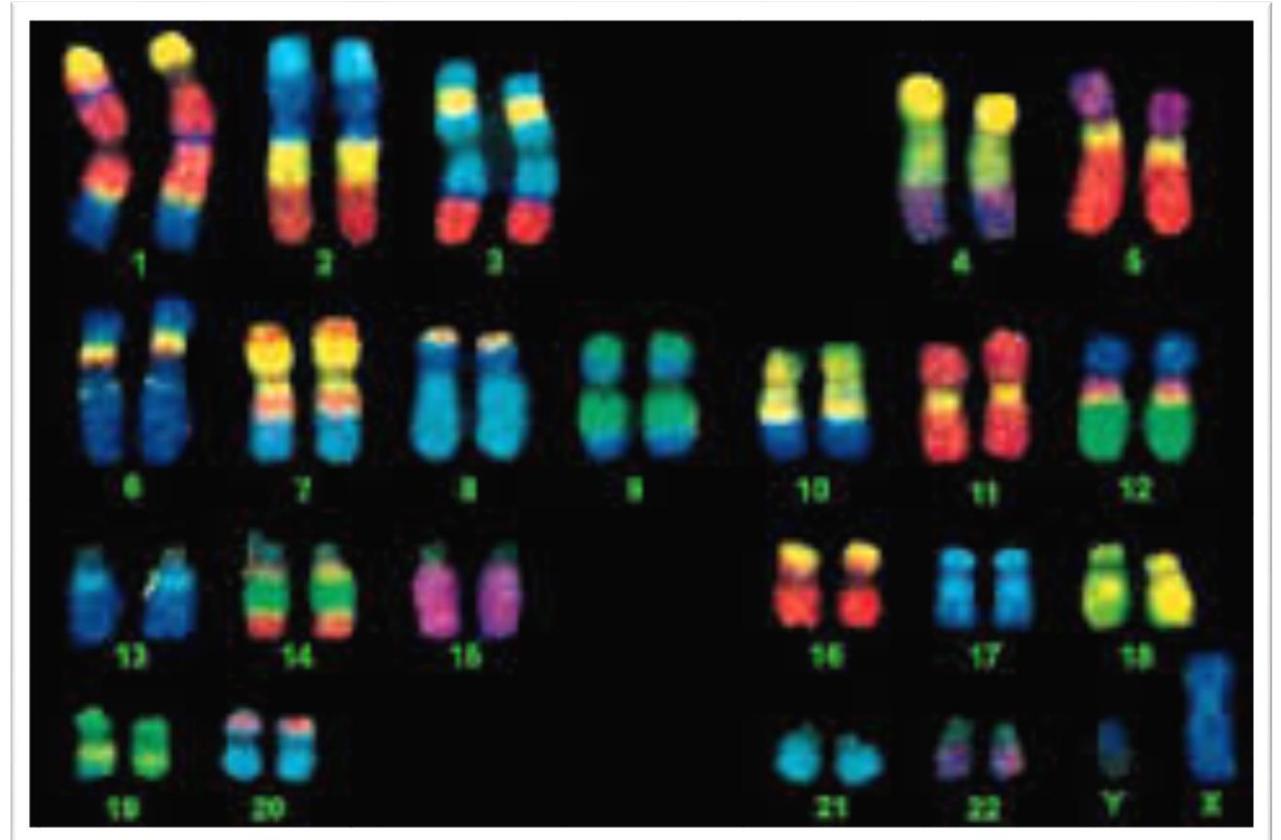


Cancer - Hallmarks

Genomic instability and Mutation



(Padilla-Nash *et al.*, 20017)



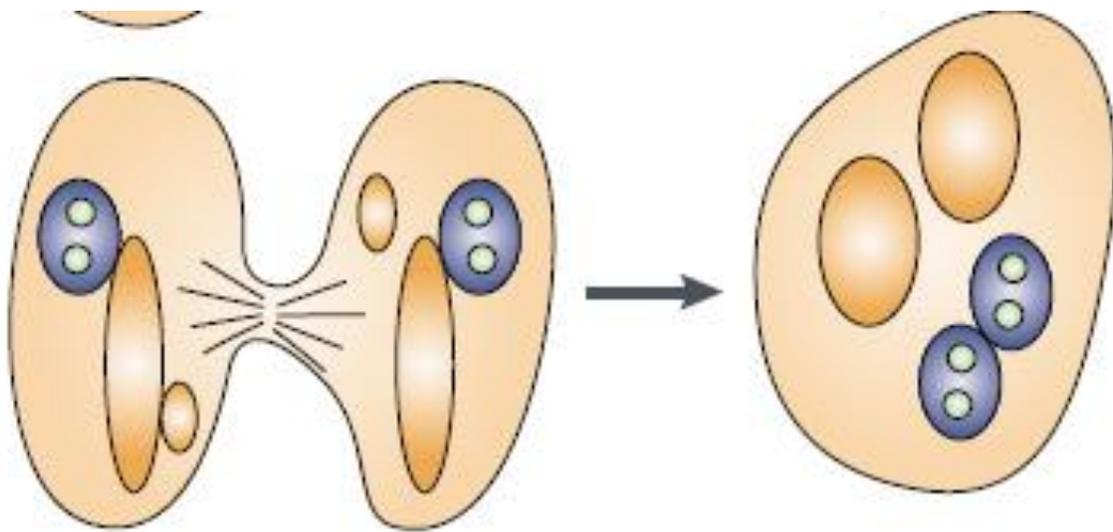
(Steven M Carr, 2008)

Câncer - Hallmarks

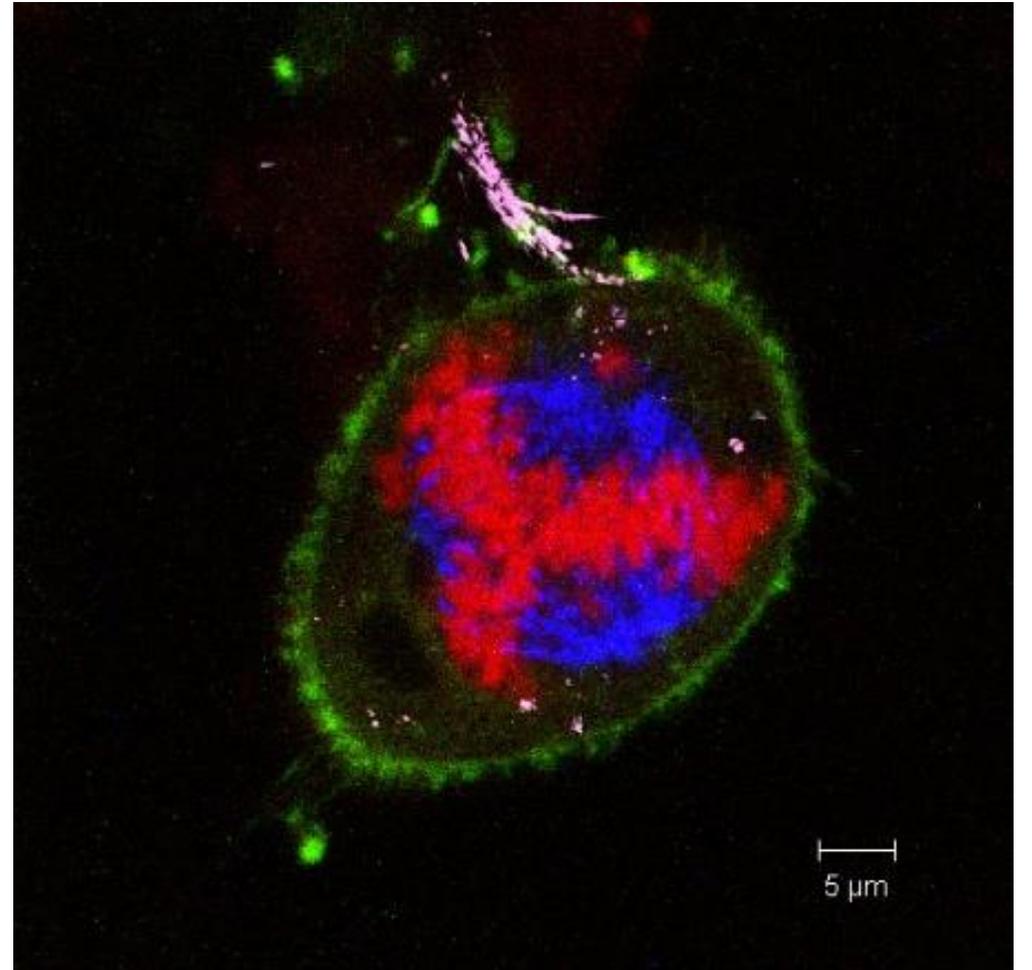
Genomic instability and Mutation

Origem:

- falhas na citocinese e formação de células tetraploides.
- erros de segregação durante a mitose;



(Nigg, 2002)



(Cortez & Machado-Santelli, 2008)

Câncer - Hallmarks

Genomic instability and Mutation

Origem:

- reduplicação

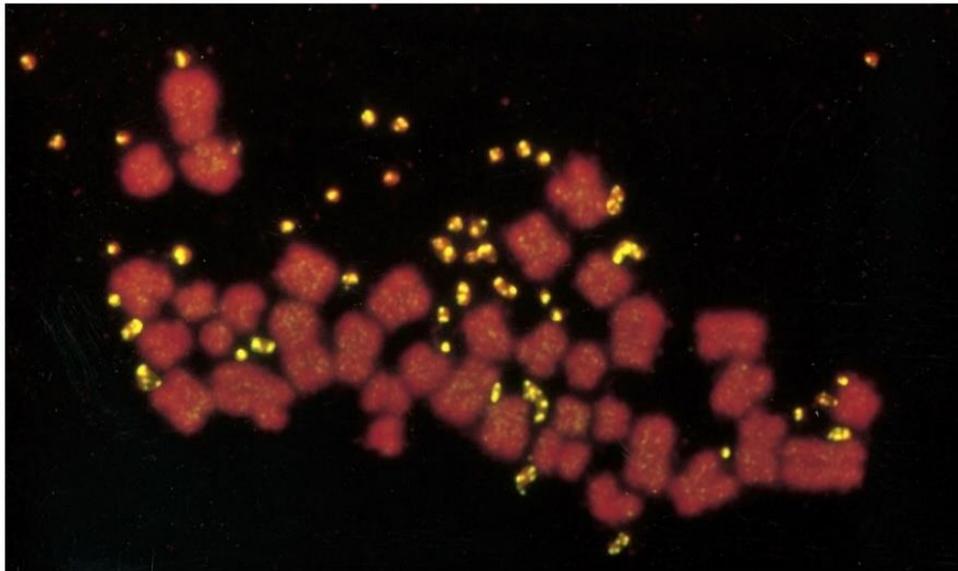


Figure 20-34a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

- Formação de *double minutes* (miniaturas cromossômicas) pelo aumento de cópias do gene Myc

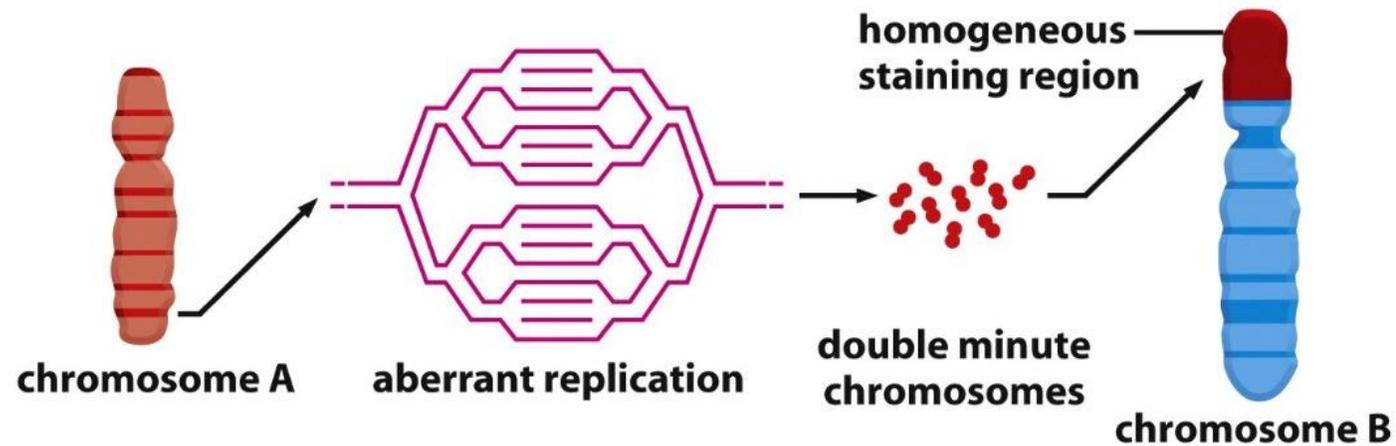


Figure 20-34c Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Câncer - Hallmarks

Invasion and Metastasis

Transição epitélio-mesenquimal;
- Aquisição caráter mesenquimal: processo de reprogramação gênica, dando as células caráter mais agressivo;
- Início parece ser influenciado pelo microambiente tumoral: fatores de crescimento modulam expressão gênica e elevam a ativação de vias de sinalização e perda da expressão de E-caderina;
- Relacionado a formação das células-tronco tumorais em carcinomas.

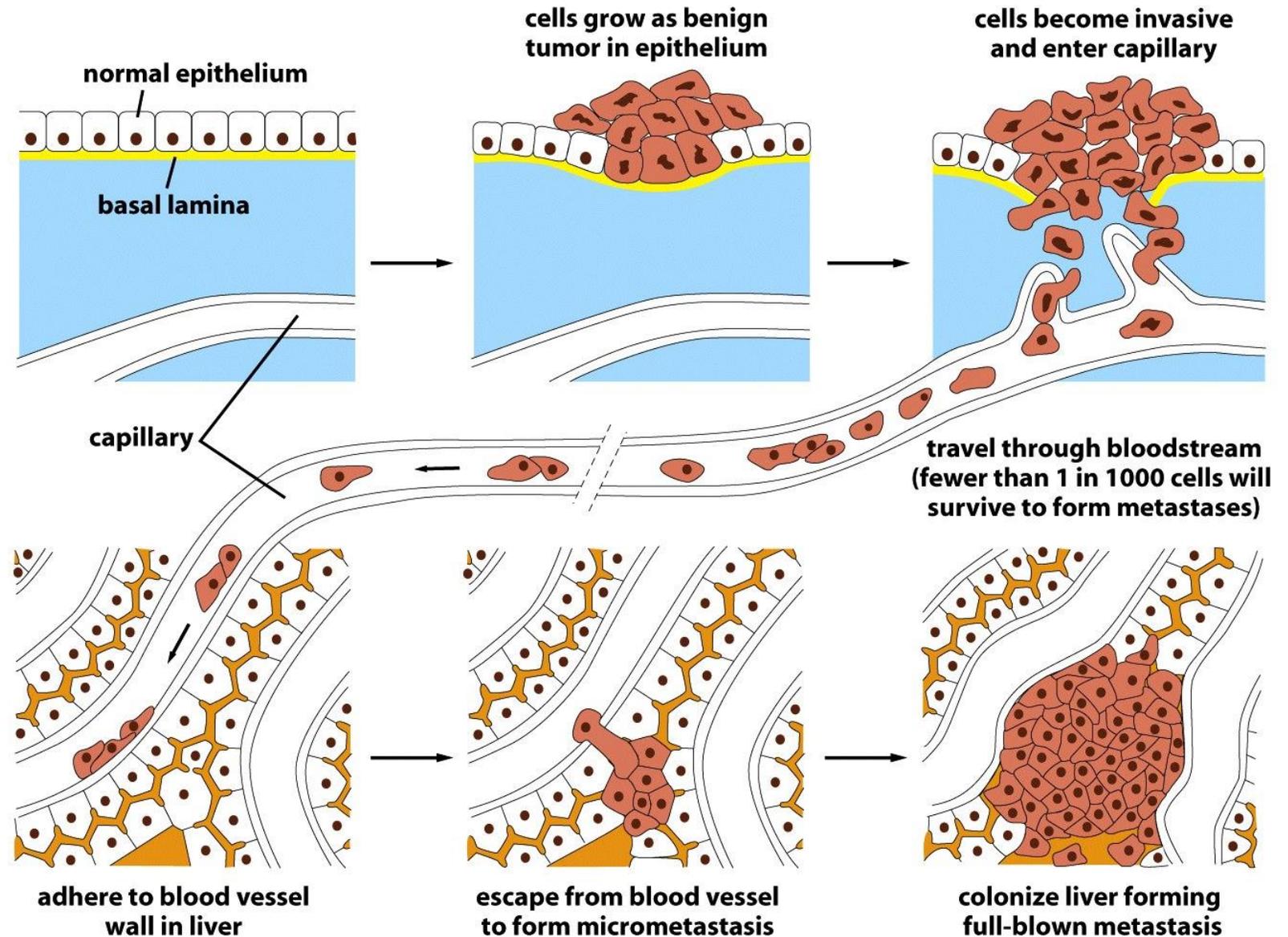


Figure 20-17 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Câncer - Hallmarks

Cellular Energetics

Warbur effect: Células tumorais fazem muita glicólise seguida de fermentação do ácido láctico

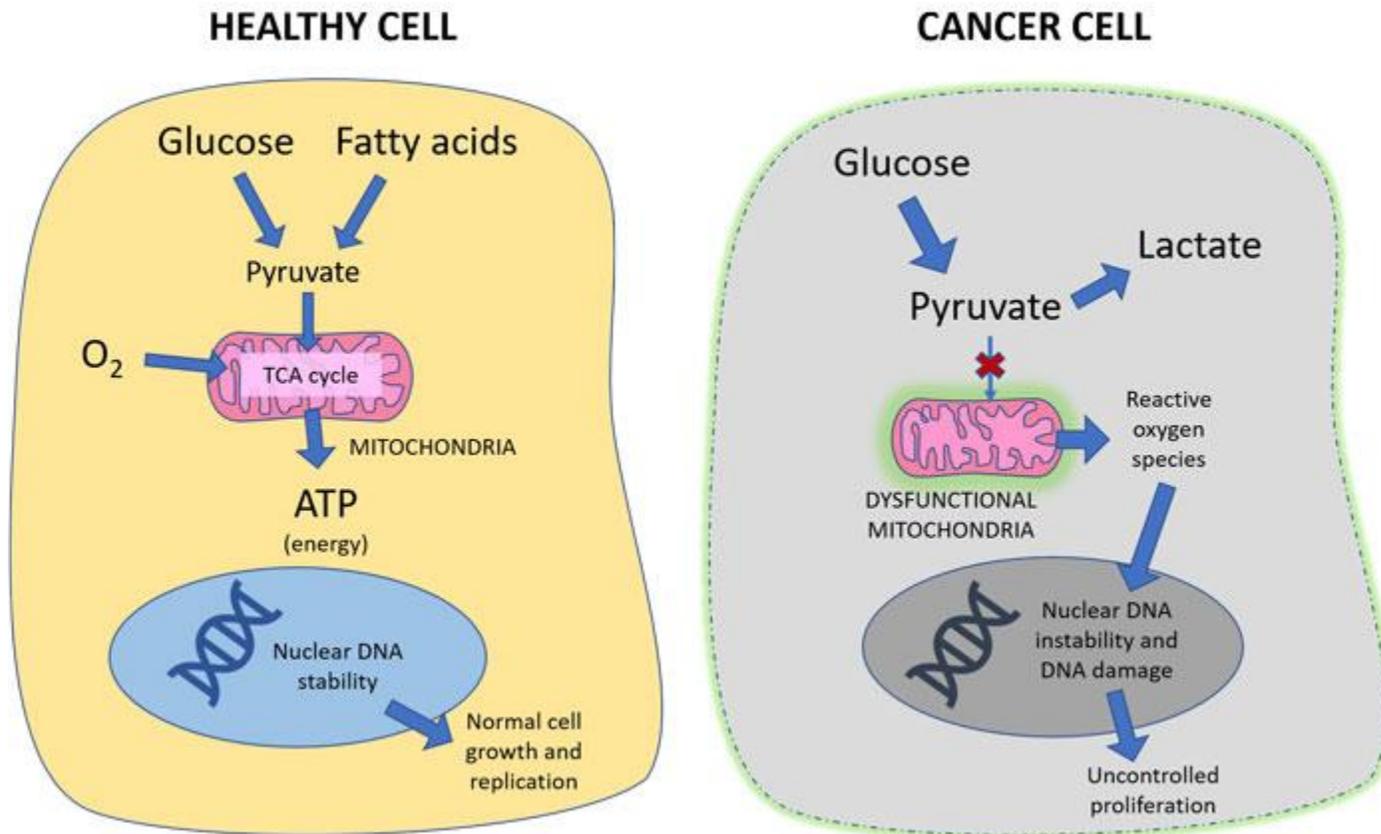
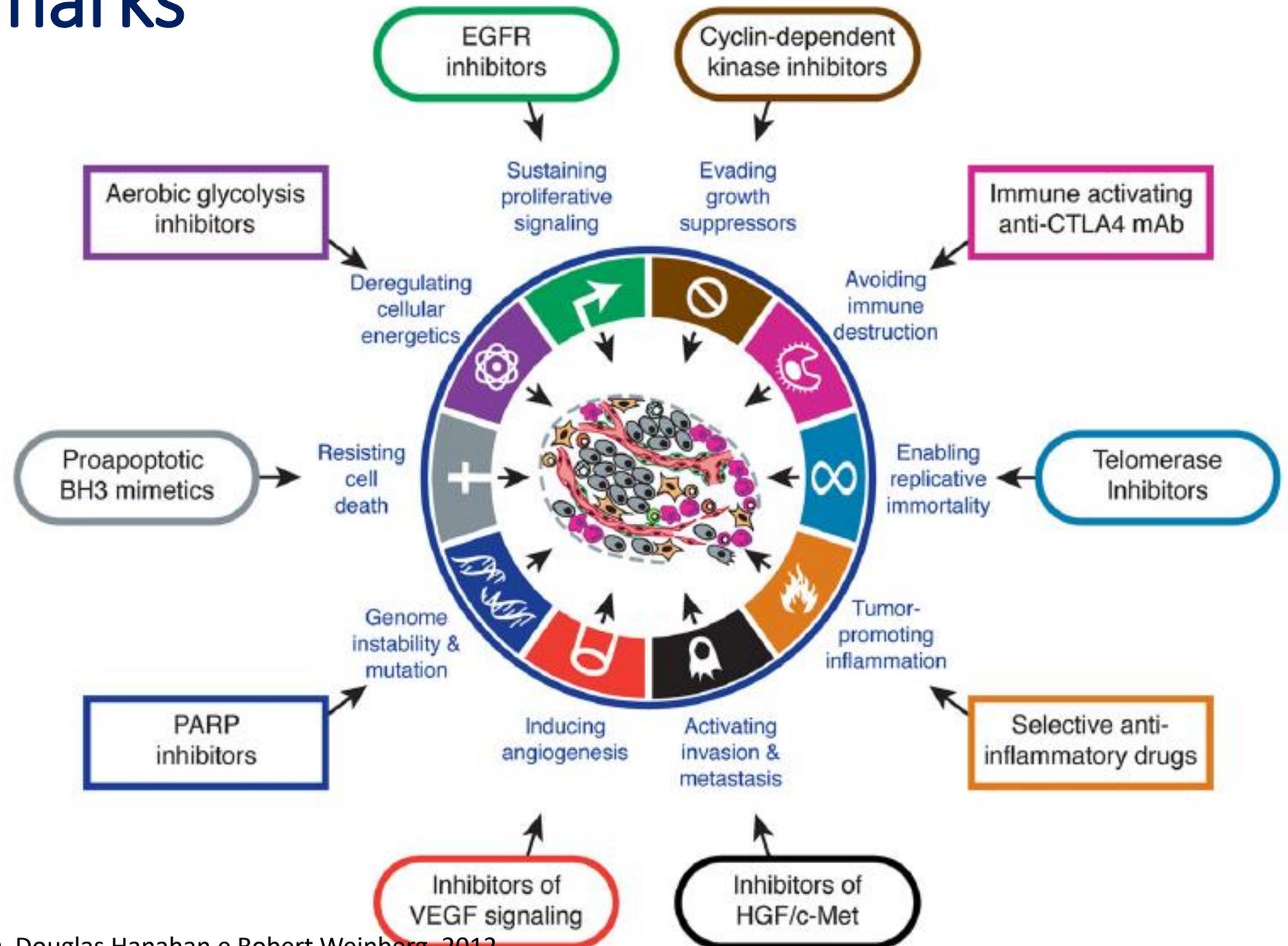


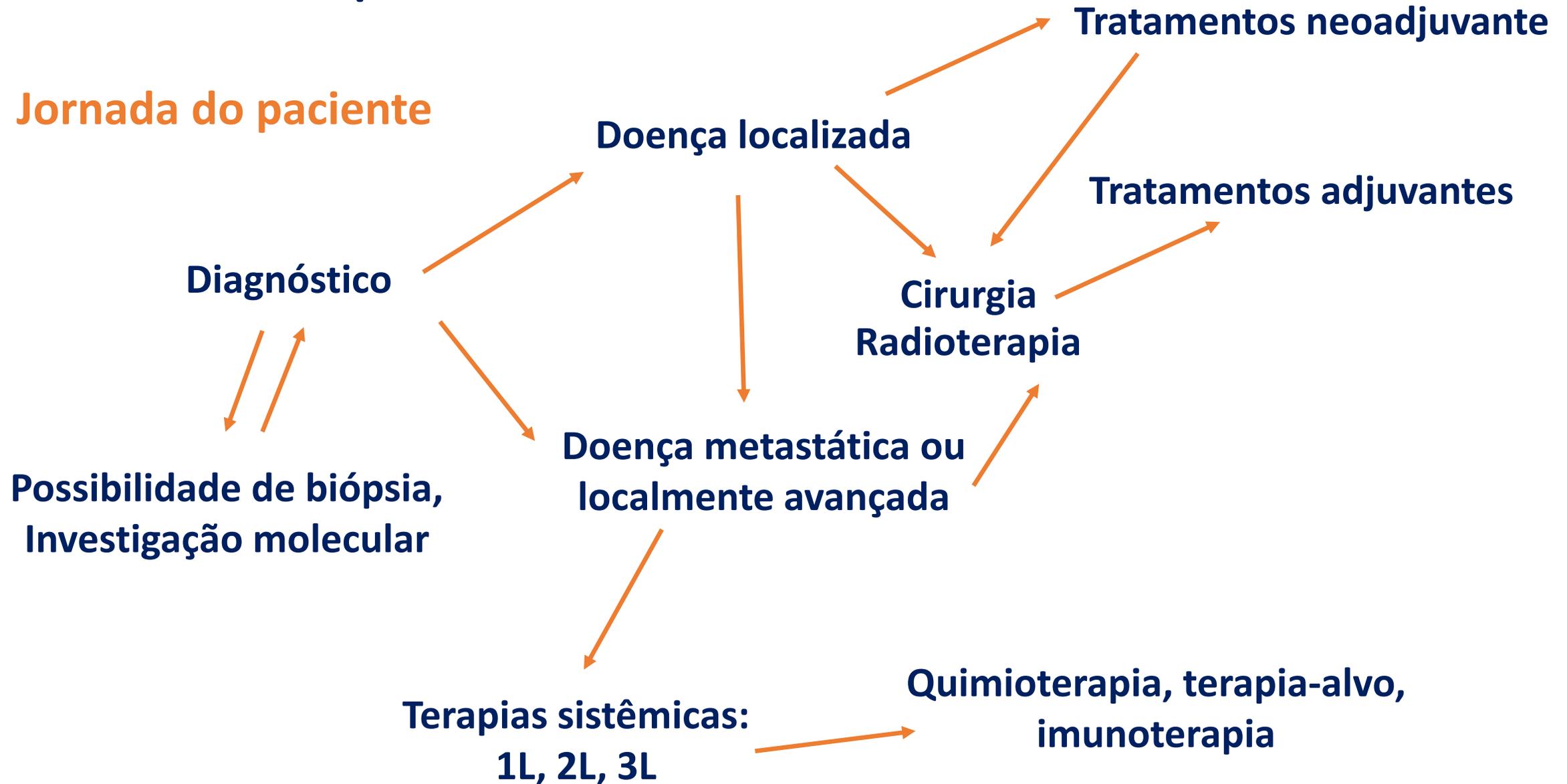
Figure 20-1 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science)

Cancer - Hallmarks



Câncer - Terapias

Jornada do paciente



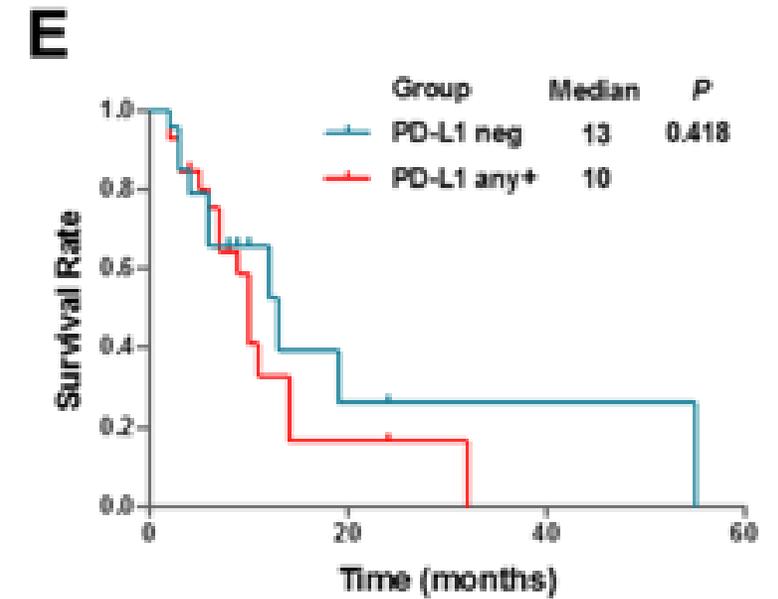
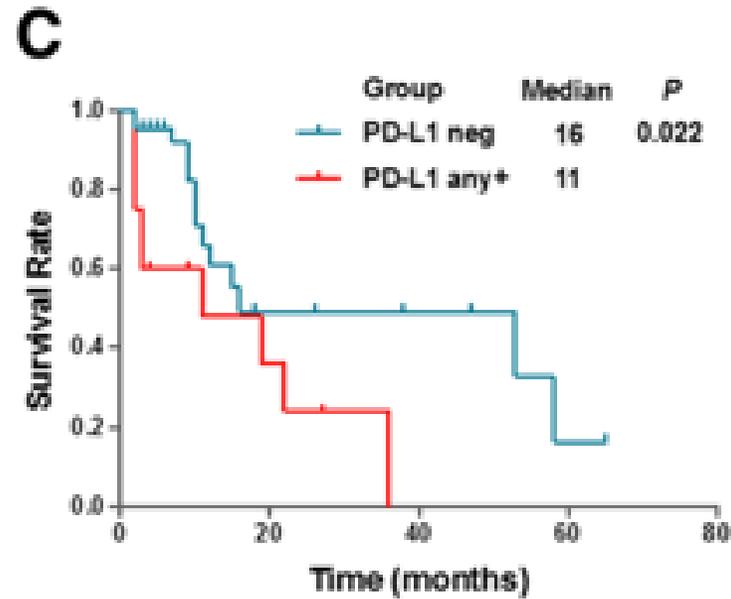
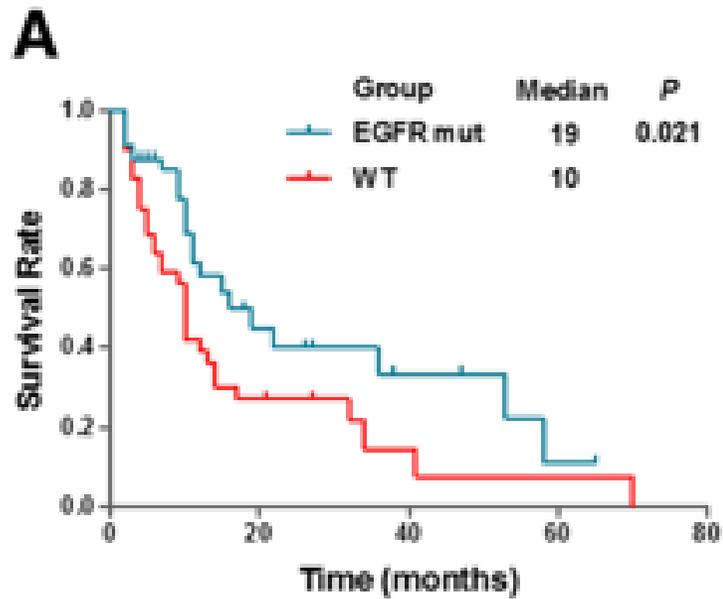
Câncer - Terapias

Biomarcadores

Necessidade de identificar a história daquele tumor: quais mutações ele carrega?
Quais proteínas são diferencialmente expressas?

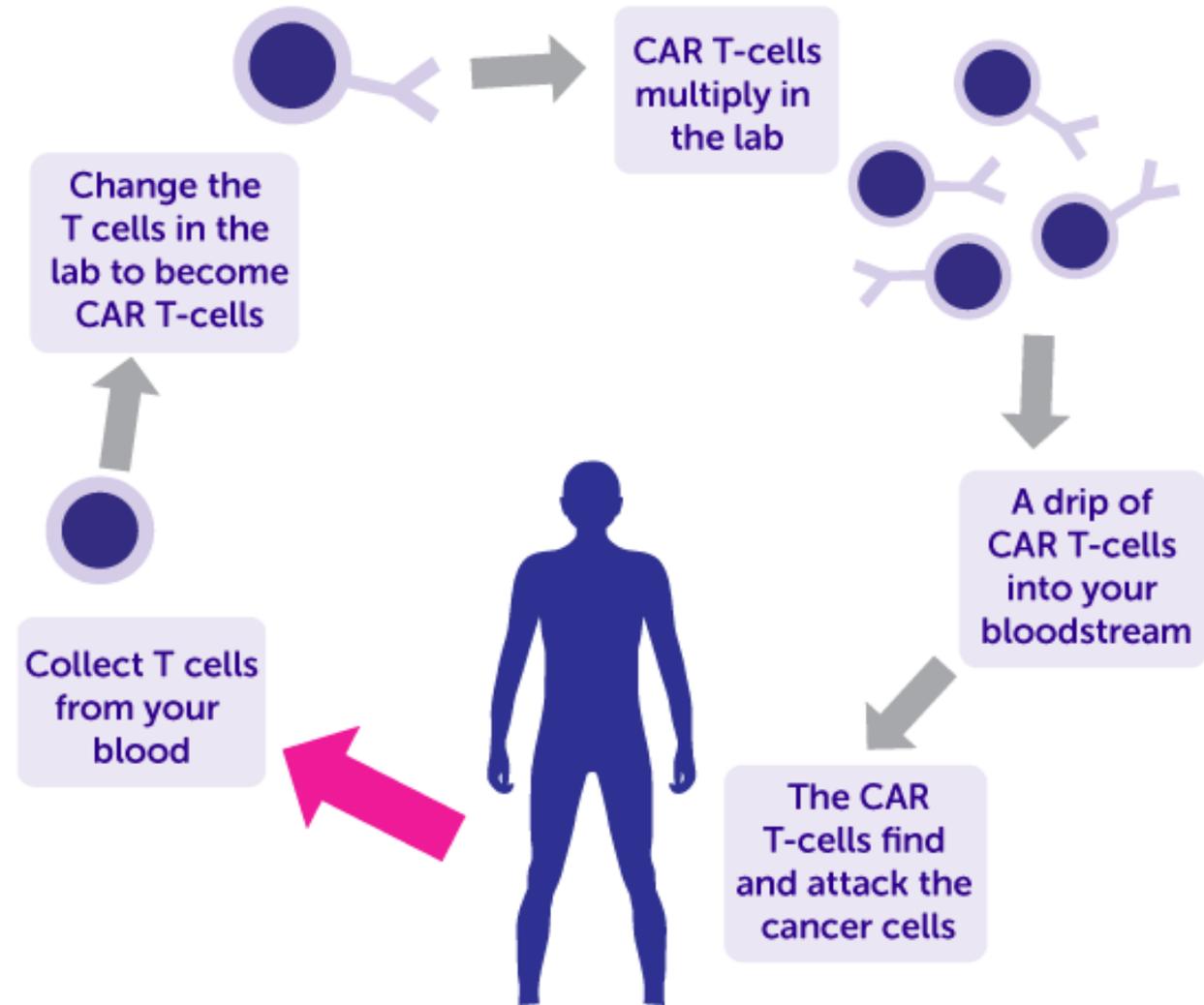
Câncer - Terapias

Biomarcadores



Chen et al., J Exp & Clin Cancer Res, 2019

Novas possibilidades: Terapia Celular



Novas possibilidades: Terapia Celular

EUA autorizam primeira terapia genética para tratamento de câncer

FDA, órgão regulador similar à Anvisa, aprovou uso de técnica chamada de CAR T-cell.

Por Carolina Dantas, G1

30/08/2017 17h21 · Atualizado há 2 anos



Brasileiro com câncer terminal apresenta melhora após tratamento inovador

O paciente de 63 anos deixou de tomar morfina e aumentou sua expectativa de sobrevida após tratamento que reprogramou suas células; entenda

Por Karina Toledo, da Agência FAPESP

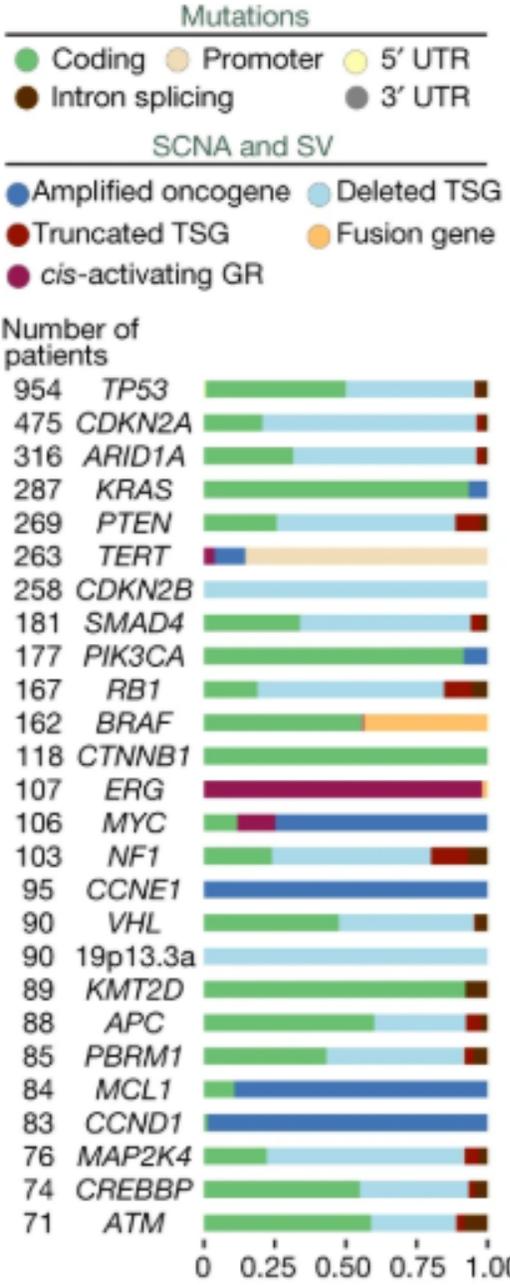
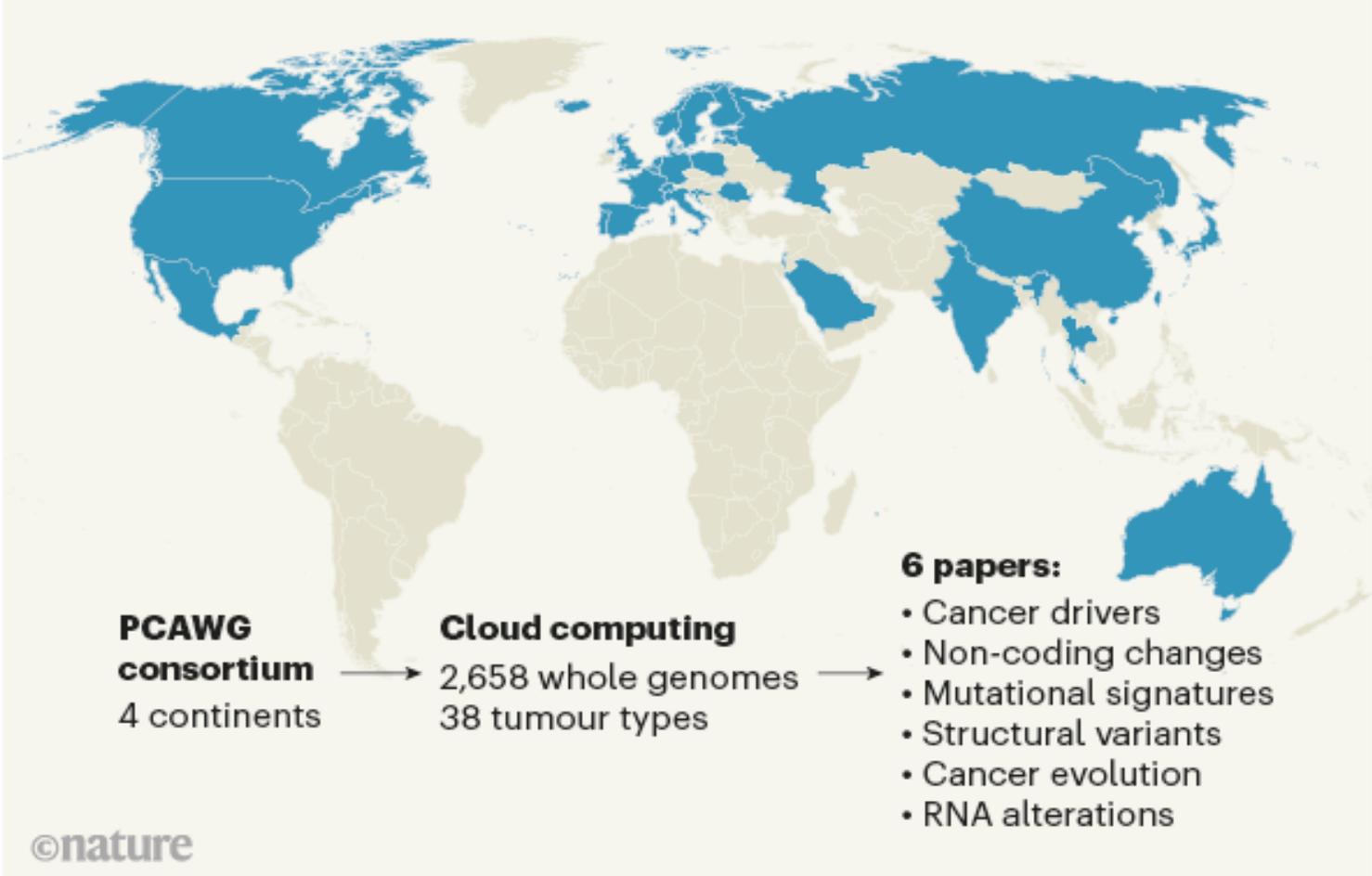
Novidades...

nature

Pan-cancer analysis of whole genomes

The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium

Nature 578, 82–93(2020) | Cite this article



Conceitos:

hallmarks

oncogênese

mutação

Predisposição genética

supressores de tumor e oncogenes

ambiente

Célula tronco tumoral

imunoterapias

história do câncer

maligno

benigno

microambiente tumoral

metastase

tumor maligno, tumor benigno (com substantivo)

neo antígenos

reparo de dna

proliferação/ divisão celular

genes drivers

BRCA

P53

PARP1

CAR T cell

quantidade de mutações