

Departamento de Biologia Celular e Molecular

**Projeto: Desenvolvimento de Casos Clínicos para  
Aplicação no Ensino de Biologia Celular e  
Molecular para Medicina**

**Tema: Bases Moleculares do Câncer e Ação dos  
Quimioterápicos**

**Monitor: Danilo Cosme Klein Gomes**

**Orientadores: Profas. Lídia Maria da Fonte Amorim e  
Patricia Burth**

- Projeto
  - Surgimento
  - Escolha do tema
  - Momento
  - Horário
  - Correlação Básico-Profissional
  - Importância
  - Aceitação e Resultados



# **BASES MOLECULARES DO CÂNCER E AÇÃO DOS QUIMIOTERÁPICOS**

# Benigno ou Maligno?

CARACTERÍSTICAS	BENIGNO	MALIGNO
Diferenciação/ Anaplasia	Bem diferenciado; estrutura típica do tecido original	Indiferenciado e com anaplasia; estrutura atípica
Taxa de crescimento	Progressivo e lento	Errática, lenta ou rápida
Invasão local	Massas coesivas, expansíveis e bem demarcadas	Massas expansíveis que se infiltram no tecido vizinho
Metástase	Ausente	Presente

Fonte: ROBBINS, Stanley L et al. *Patologia Estrutural e Funcional*, 1996.

# O Câncer

O câncer é uma doença cuja iniciação e progressão envolvem acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas.

# Genes Importantes

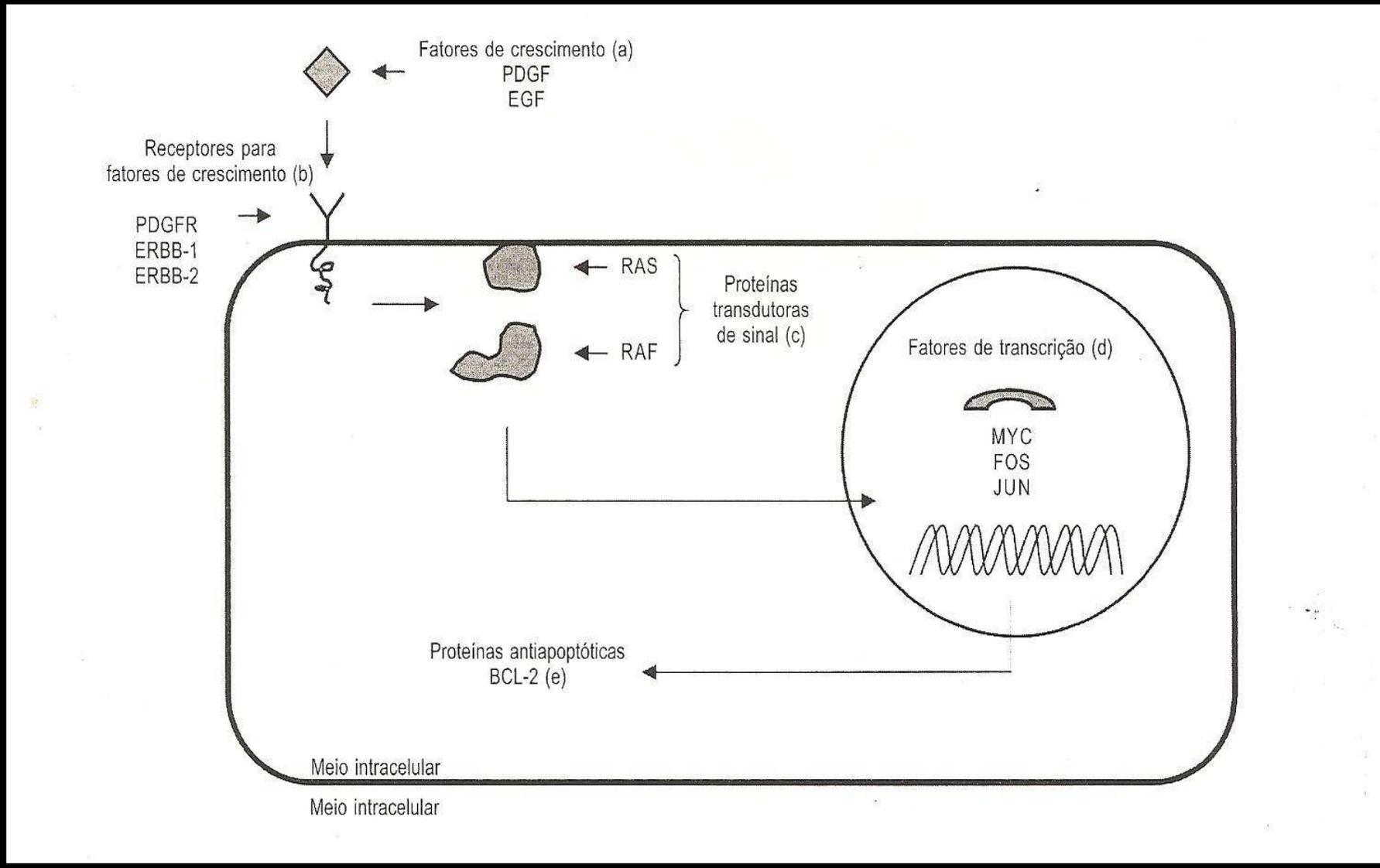
- Proto-oncogenes:
  - Genes relacionados com a proliferação celular
  - Quando alterados promovem a hiperproliferação celular sendo então denominados de ONCOGENES

Proto-oncogenes

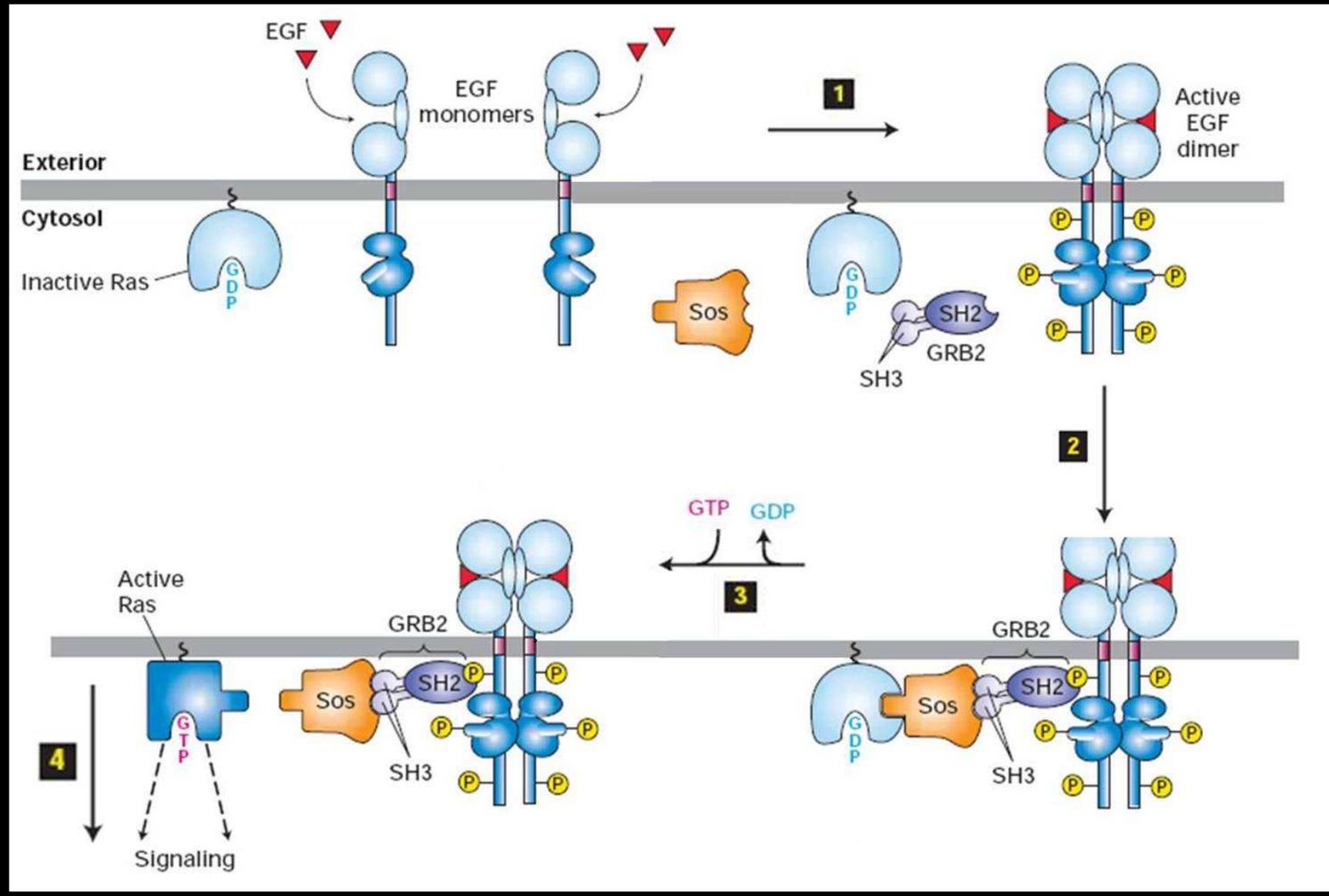


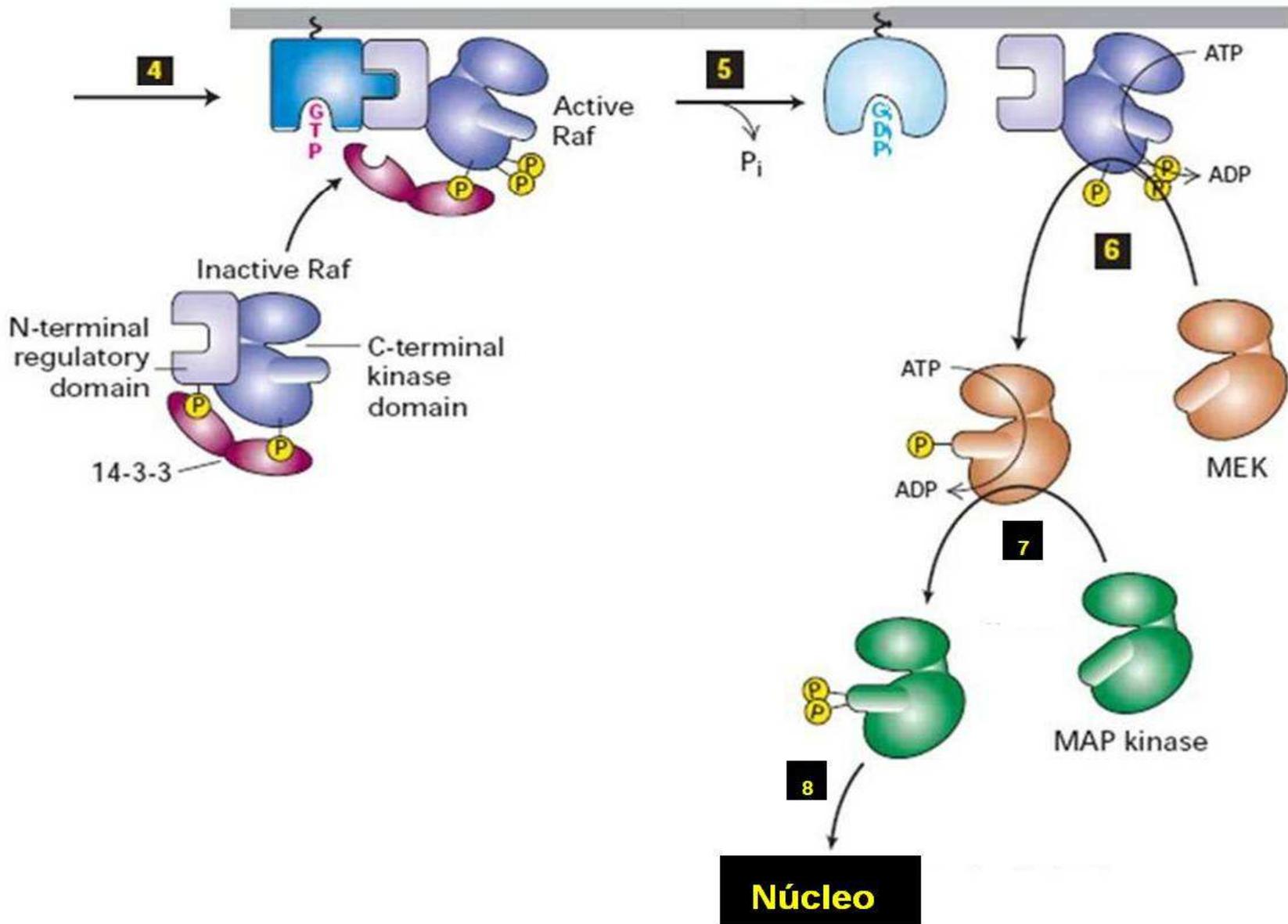
Oncogenes

# Crescimento Celular



# Sinalização Celular e Proteínas





# Ativação dos Oncogenes

- Mutação Pontual
- Amplificação Gênica
- Rearranjos Cromossômicos (Translocações ou Inversões Cromossômicas)

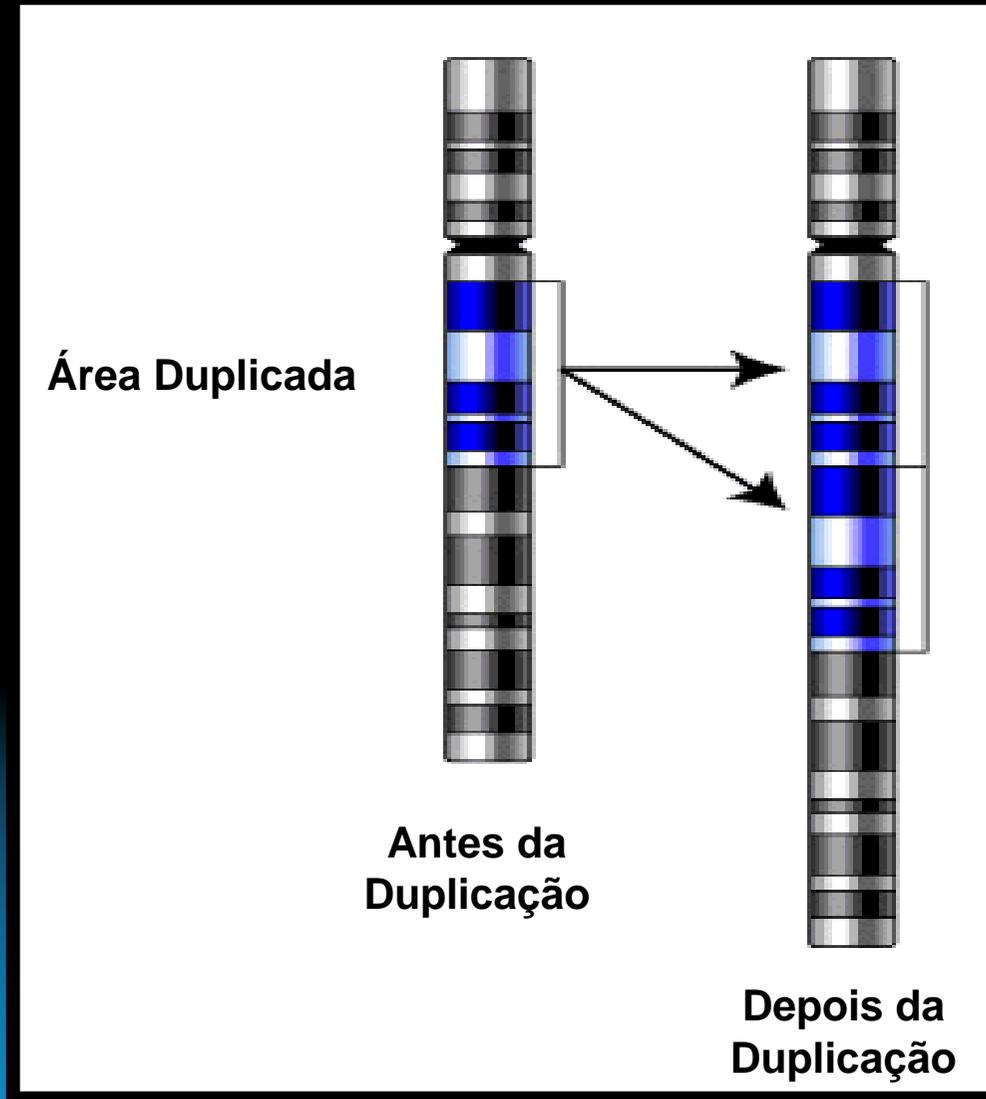
# Mutação Pontual

5' ATT CGA TAT TCA 3'



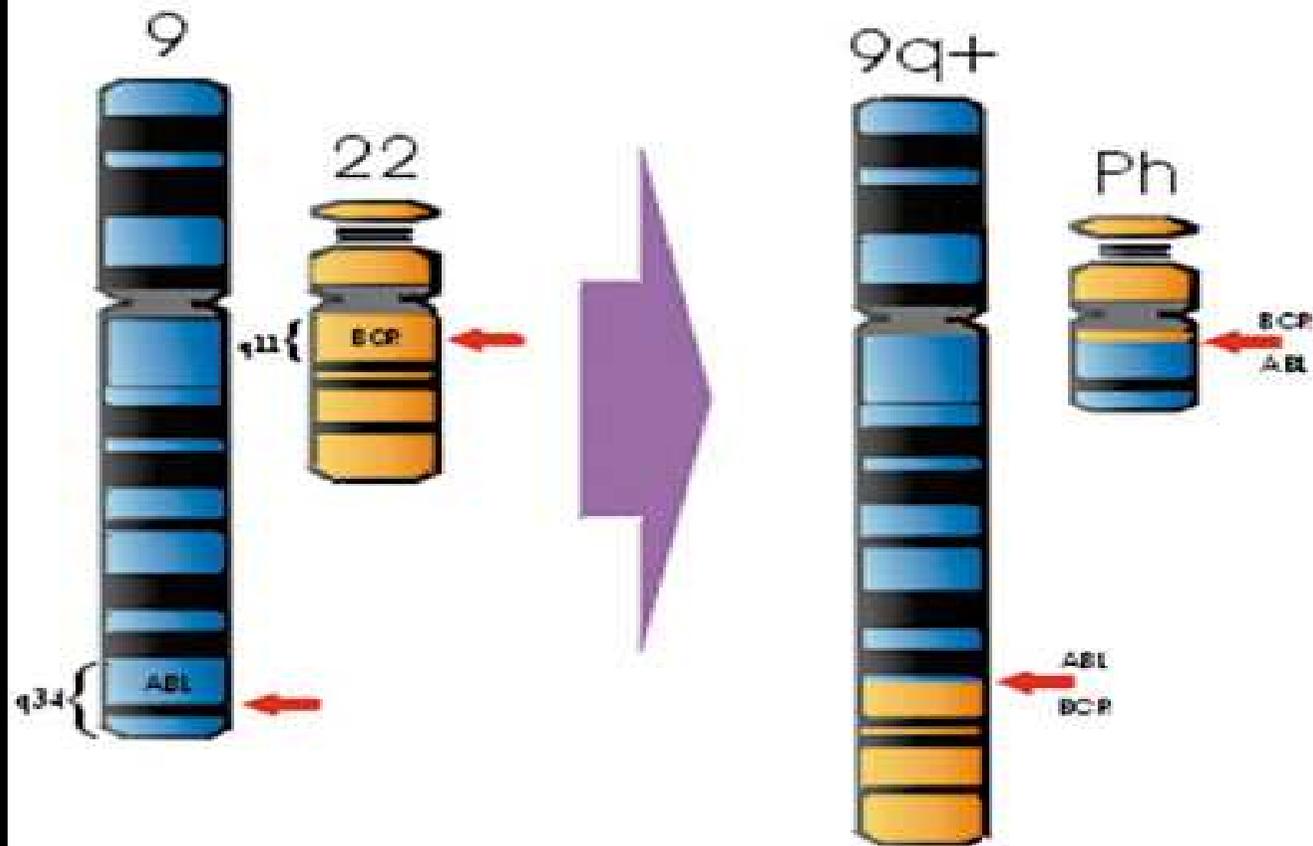
5' ATT CGC ATA TTC A 3'

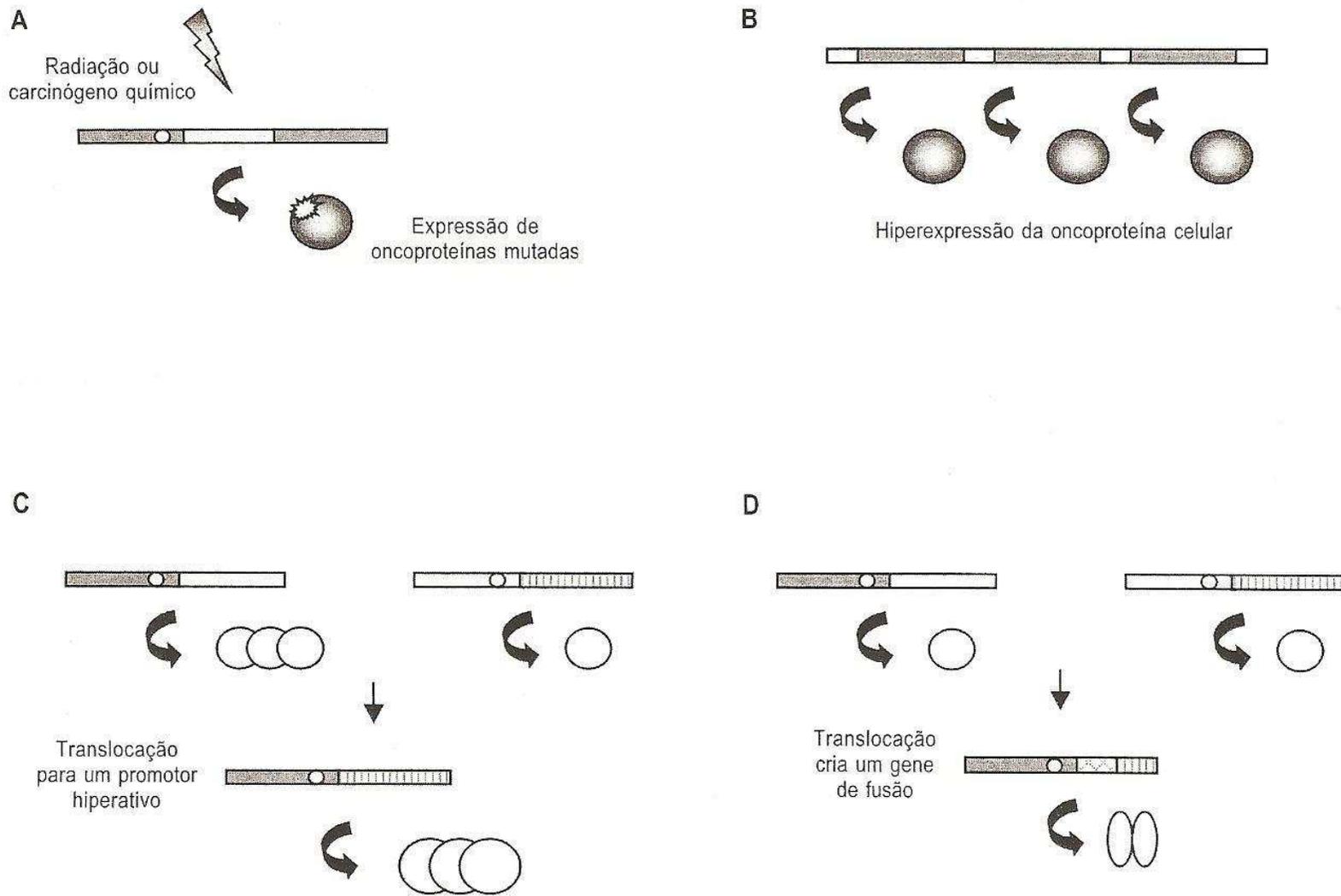
# Amplificação Gênica



# Rearranjo Cromossômico

t (9;22) (q34;q11)





**Fig. 3.2** — Mecanismos de ativação dos oncogenes celulares: (A) Mutação pontual em um proto-oncogene; (B) Amplificação do proto-oncogene; (C) Hipereexpressão da oncoproteína celular resultante de translocação; (D) Oncoproteína de fusão resultante de translocação.

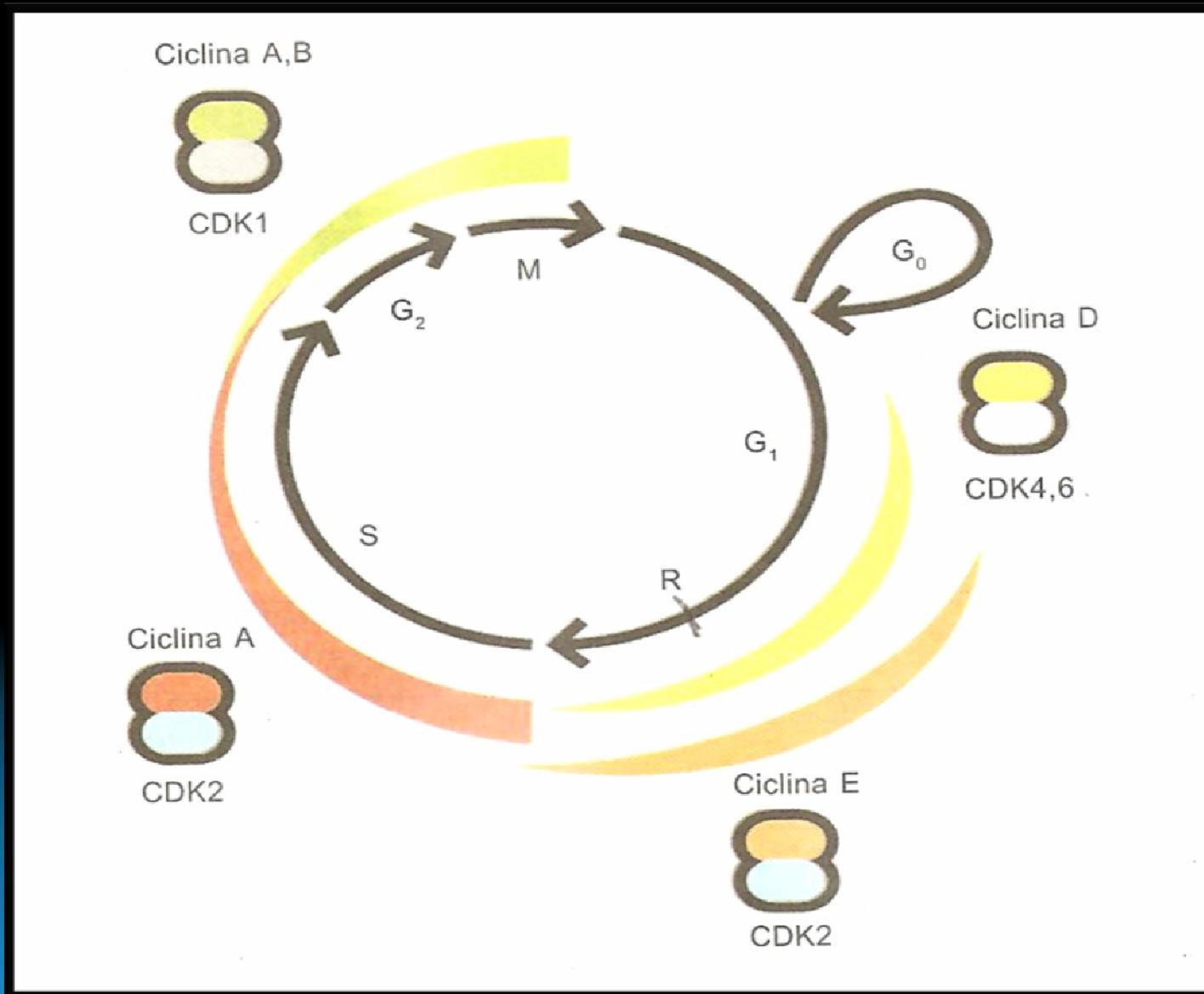
# Oncogenes envolvidos em Tumores Humanos e os seus Mecanismos de Ativação

ONCOGENE	FUNÇÃO DO PROTO-ONCOGENE	TIPO DE CÂNCER	MECANISMO DE ATIVAÇÃO
<i>ABL</i>	Tirosina-quinase	Leucemia mielóide crônica	Translocação
<i>AKT</i>	Serina/treonina-quinase	Carcinoma de ovário	Amplificação
<i>BCL-2</i>	Proteína antiapoptótica	Linfoma folicular de células B	Translocação
<i>ERBB-2</i>	Tirosina-quinase	Carcinoma de mama e ovário	Amplificação gênica
<i>C-MYC</i>	Fator de transcrição	Linfoma de Burkitt	Trasnslocação
<i>H-RAS</i>	GTPase	Carcinoma de tireóide	Mutação pontual
<i>K-RAS</i>	GTPase	Carcinoma de cólon, pulmão, pâncreas	Mutação pontual
<i>N-Ras</i>	GTPase	Leucemias linfocíticas e mielóides agudas	Mutação pontual
<i>PDGFR</i>	Receptor de superfície	Leucemia mielóide crônica	Translocação

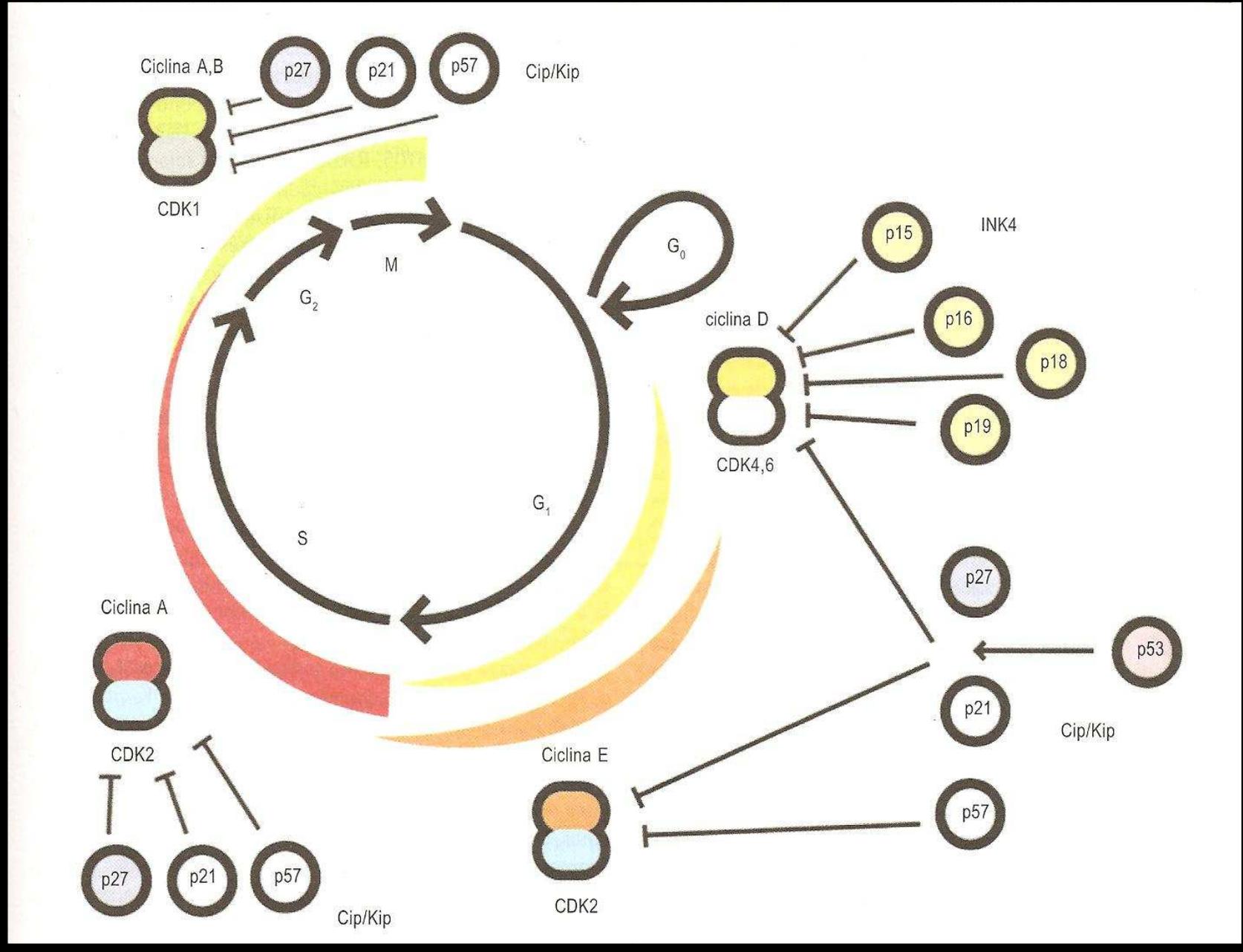
# Genes Supressores de Tumor

- Conceito
  - São genes que regulam o crescimento das células, freiam a proliferação celular impedindo, assim, a formação de tumores.
- Exemplos
  - gene *Rb*
  - gene *TP53*

# Ciclo Celular

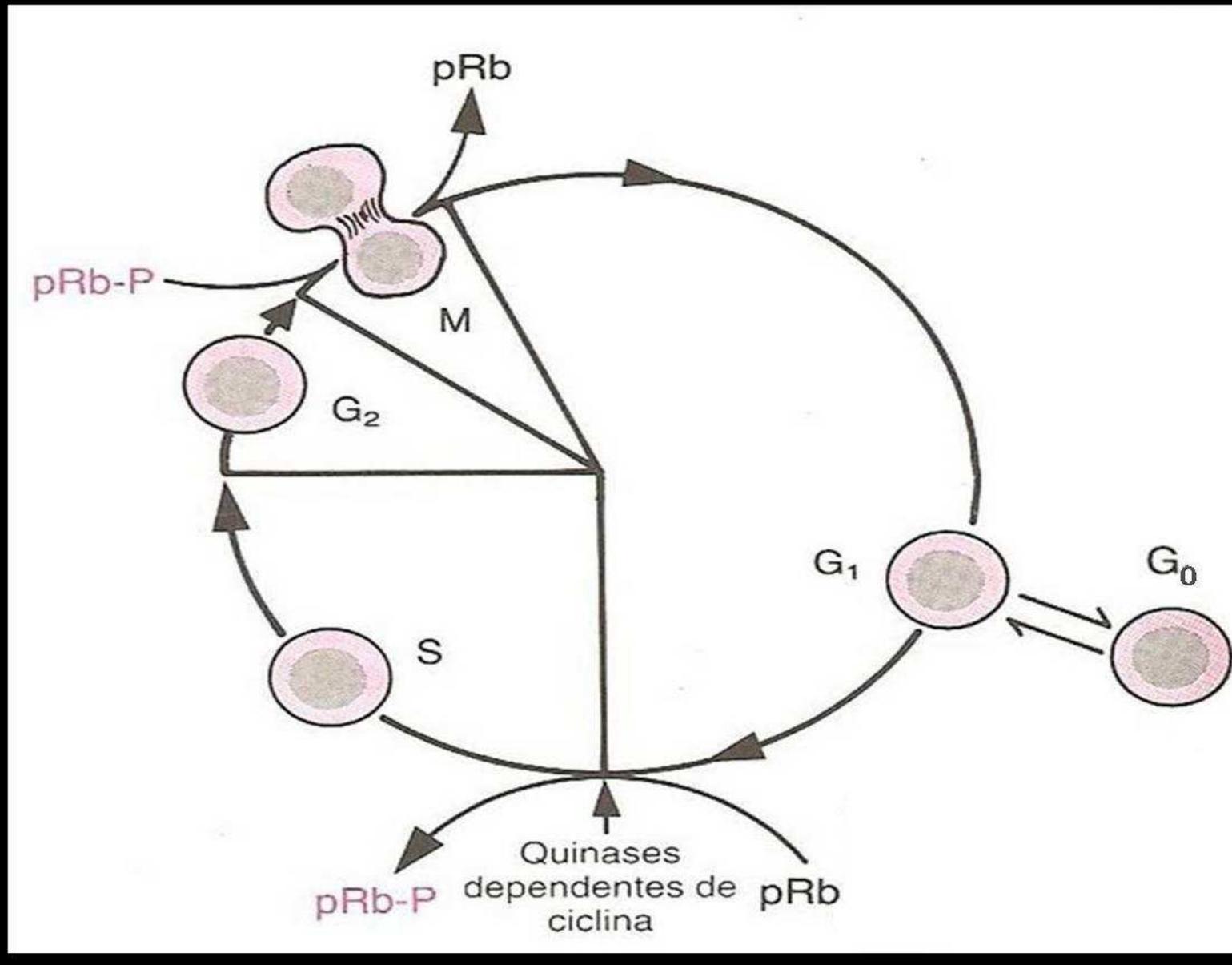


Fonte: FERREIRA, Carlos Gil; ROCHA, José Cláudio da. *Oncologia Molecular*, 2004

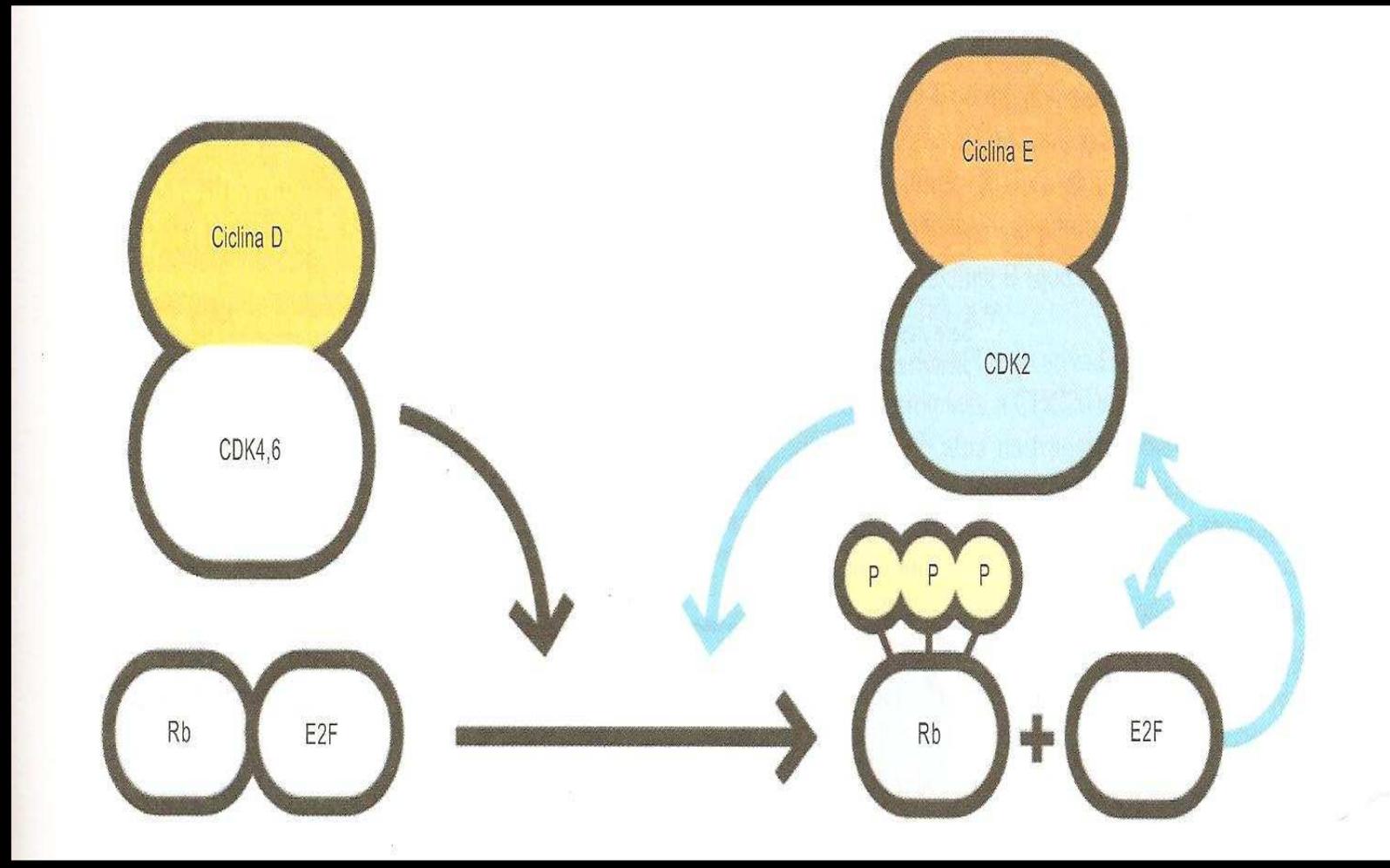


Fonte: FERREIRA, Carlos Gil; ROCHA, José Cláudio da. *Oncologia Molecular*, 2004

# Ação da Rb

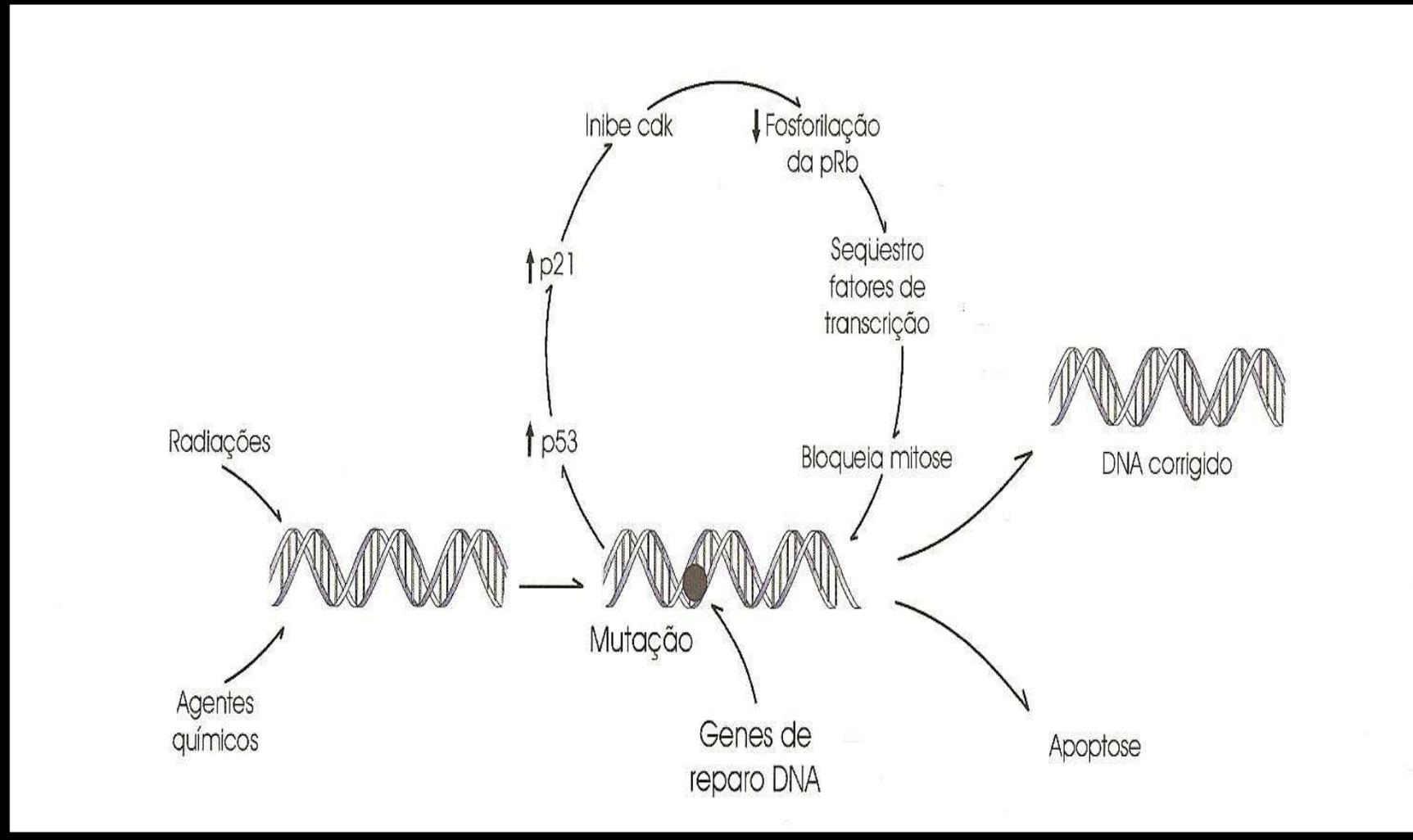


# Inativação da Rb



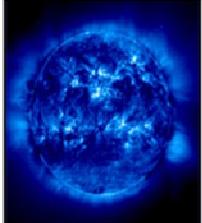
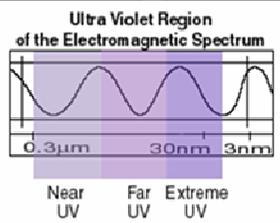
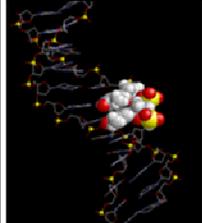
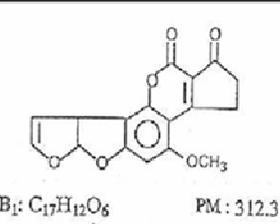
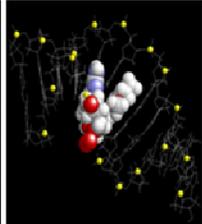
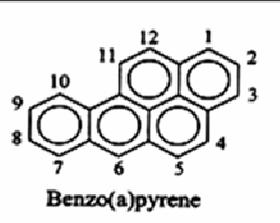
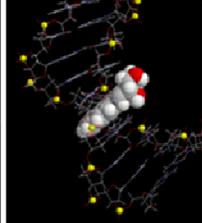
Fonte: FERREIRA, Carlos Gil; ROCHA, José Cláudio da. *Oncologia Molecular*, 2004

# TP53

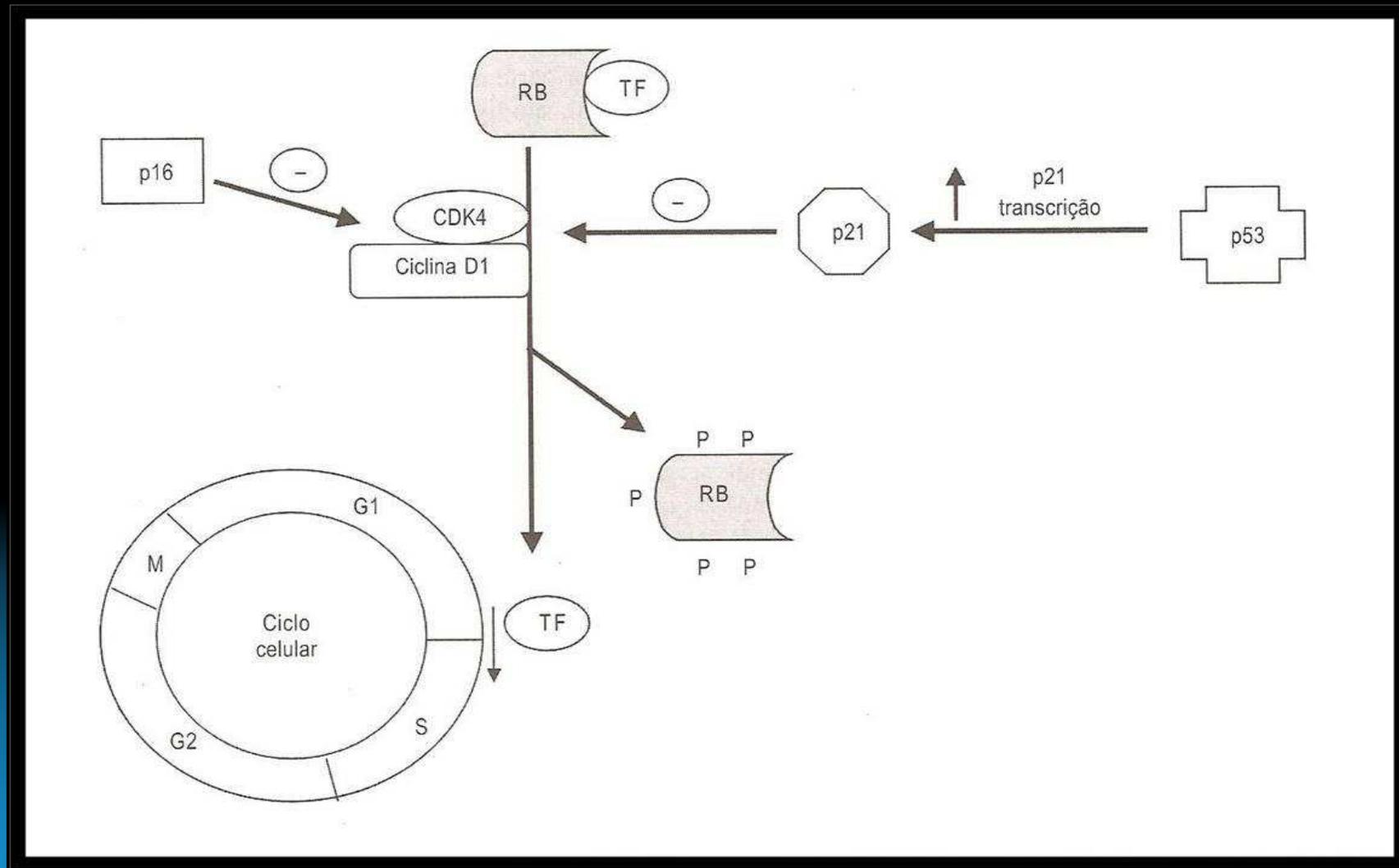


Fonte: FILHO, Geraldo B. *Bogliolo Patologia*. 7 ed: Guanabara Koogan, 2006

# Mutações em TP53 como “fingerprints”

	Source	AGENTE Mutagênico	Aduto	TP53 padrão
<b>Radiação UV</b>		<p>Ultra Violet Region of the Electromagnetic Spectrum</p>  <p>Near UV    Far UV    Extreme UV</p>		<p><u>CCp/ TT</u> Varios codons</p> <p>Câncer de pele: 7% Outros cânceres: 0%</p>
<b>Aflatoxina</b>		 <p>B<sub>1</sub>: C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>    PM: 312.3</p>		<p><u>G p/ T</u> Codon 249</p> <p>Câncer de Fígado: &gt;50% Outros cânceres : &lt;2%</p>
<b>Fumo</b>		 <p>Benzo(a)pyrene</p>		<p><u>G p/ T</u> Codons 157, 158, 248, 273</p> <p>Câncer de Pulmão: 30% Outros cânceres : &lt;10%</p>

# Principal ponto de controle do ciclo celular em G1/S



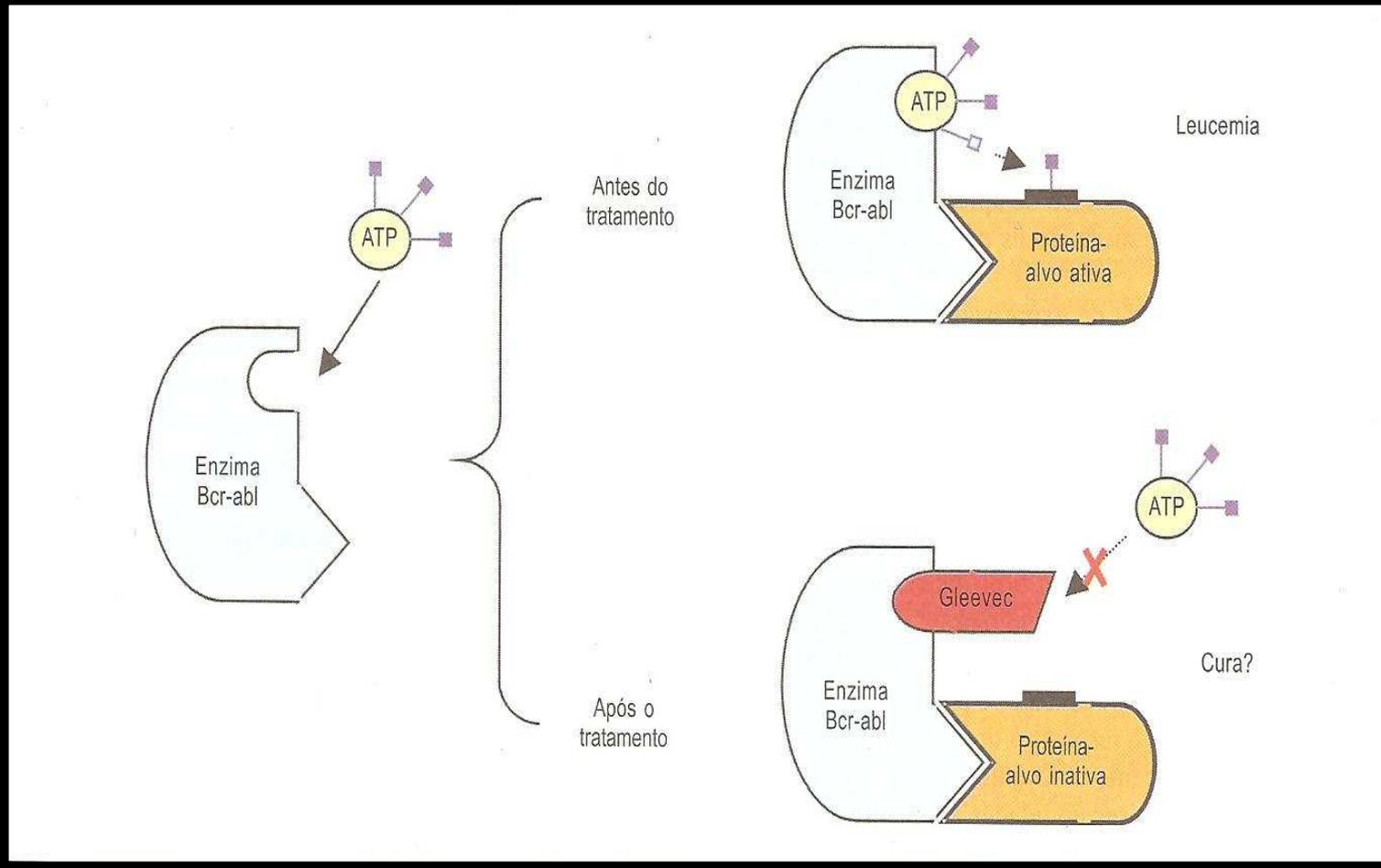
# Tratamento do câncer

- Radioterapia
- Cirurgia
- Quimioterapia
  - Monoquimioterapia
  - Poliquimioterapia
- Isolado ou Combinado

# Atualidade no Tratamento do Cancêr

# Terapia Alvo

# Ação do GLIVEC



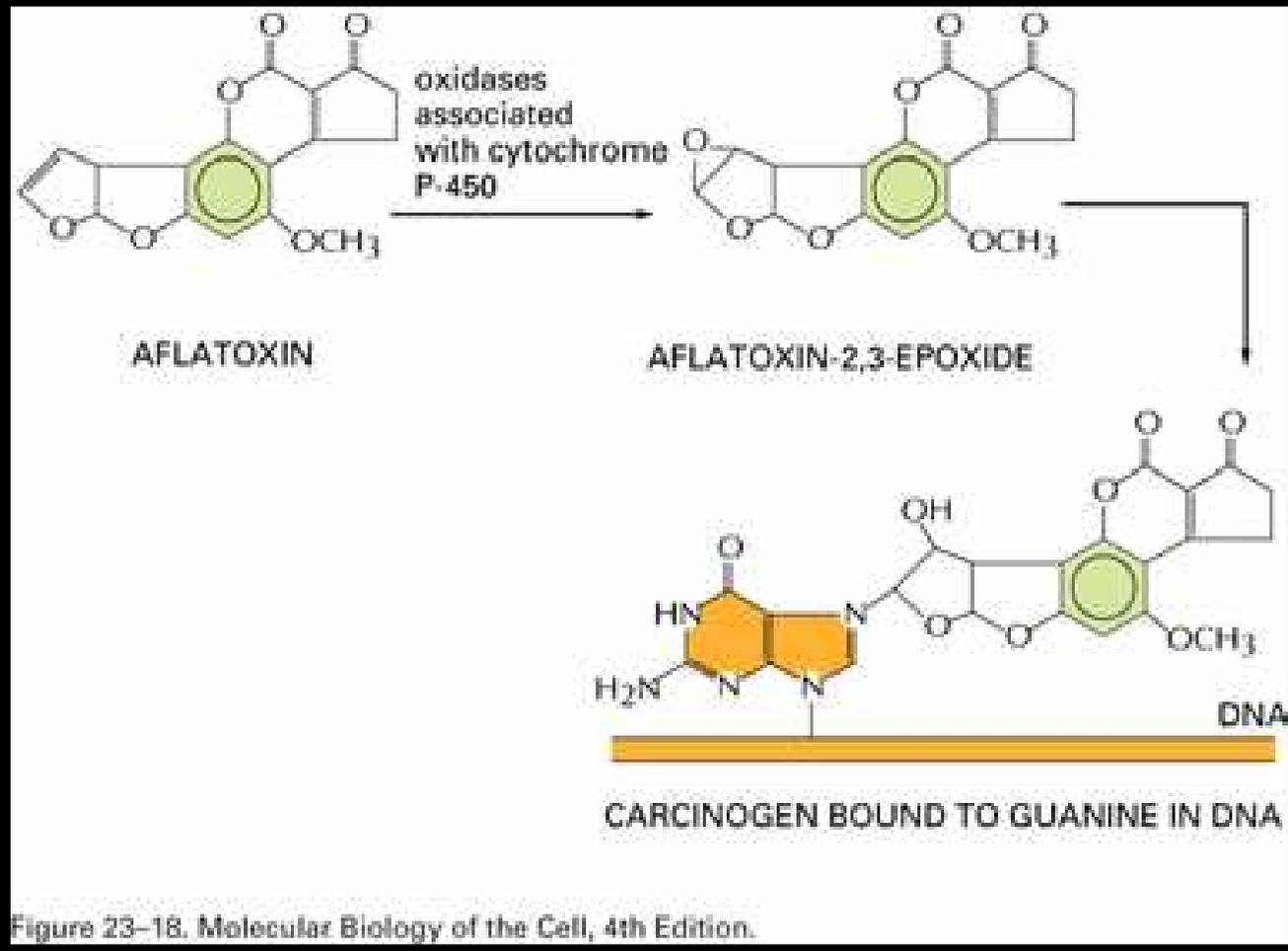
Fonte: FERREIRA, Carlos Gil; ROCHA, José Cláudio da. *Oncologia Molecular*, 2004

# Caso Clínico 1

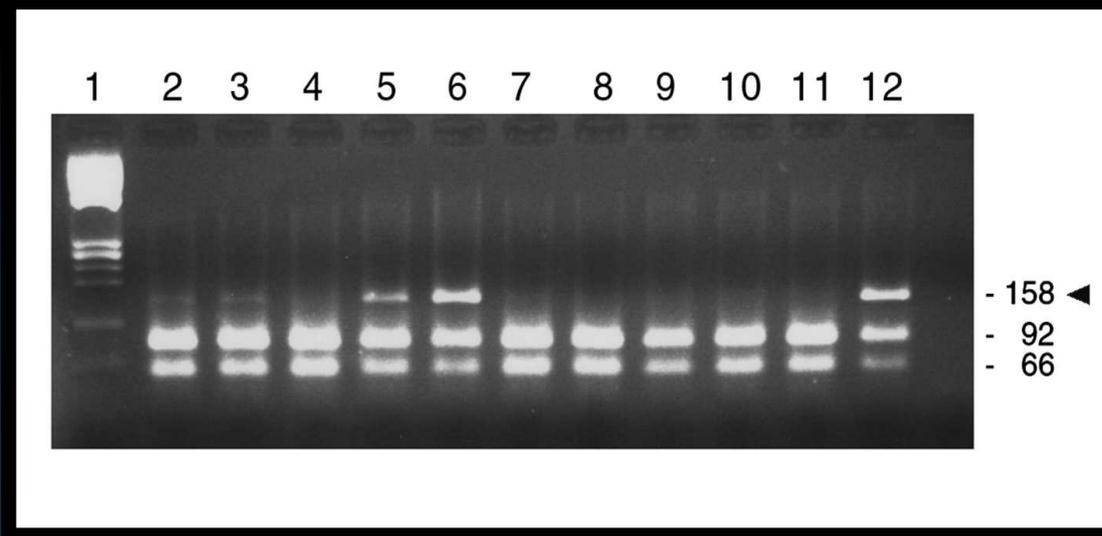
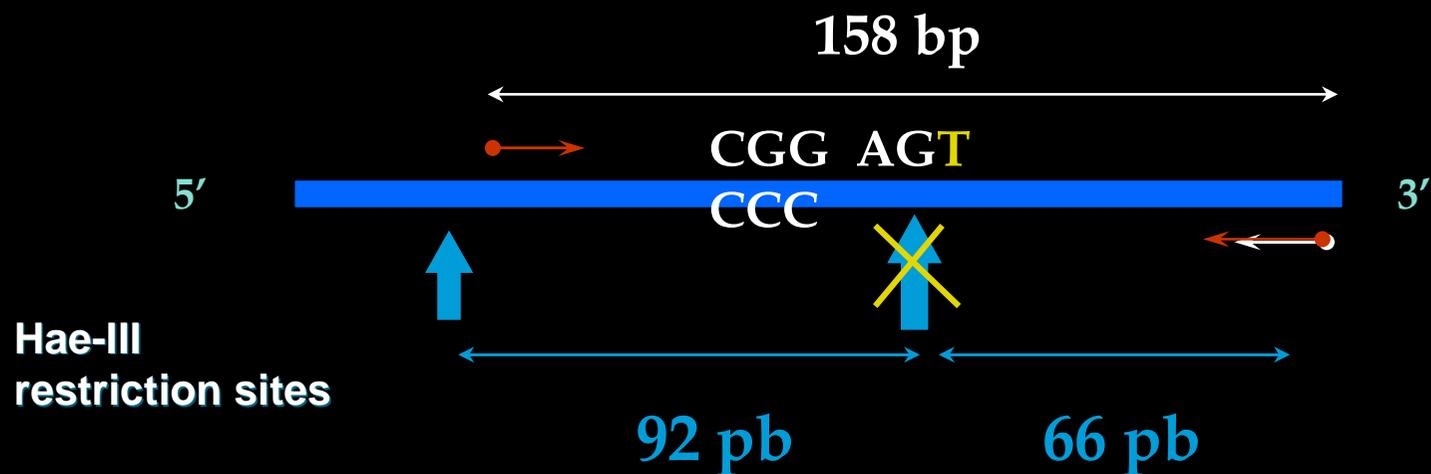
Em 1974, 397 pacientes de tribos do Kenya foram intoxicados com aflatoxina, sendo que 108 morreram. Tais tribos utilizam o milho como sua principal fonte de alimento. Os sintomas apresentados pelos pacientes eram: febre alta, icterícia, edema nos membros inferiores, vômito e hepatomegalia. Anos após o surto, alguns pacientes apresentaram hepatocarcinoma.

1. O que é aflatoxina ?
2. Qual a relação existente entre os hábitos alimentares das tribos e a ocorrência de intoxicação por aflatoxina?
3. Como essa toxina induz o desenvolvimento de hepatocarcinoma?

# Ação da Aflatoxina



# Polimorfismos no Tamanho dos Fragmentos de Restrição RFLP



# Caso Clínico 2

Paciente de 63 anos, nos últimos 2 meses vem sentido muita fadiga, cansa aos pequenos esforços e dor pré-cordial tipo anginosa. Foram realizados todos os exames cardiológicos, que se mostraram normais. Porém, o exame hematológico mostrou hemoglobina de 11 mg/dL e leucocitose de 35.000. Dentre os leucócitos há um aumento de neutrófilos, bastonetes, metamielócitos e também de eosinófilos e basófilos. As plaquetas estavam em 450.000.

Diante do quadro, suspeitou-se de leucemia mielóide crônica e ele foi encaminhado ao hematologista. Foi realizado um exame de biópsia de medula óssea (mielograma), que se mostrou hipercelularidade com granulócitos em diferentes estágios de maturação (bastonetes, metamielócitos, mielócitos, promielócitos e mieloblastos), aumento de eosinófilos e basófilos. O exame citogenético detectou cromossomo Filadélfia.

Fonte: <http://www.medicinageriatrica.com.br/2007/11/29/saude-geriatria/estudo-de-caso-leucemia-mieloide-cronica/>

# Questões

1. Defina cromossomo Filadélfia.
2. Explique como a atividade de tirosina quinase da proteína de fusão poderia contribuir para a leucemia.
3. Atualmente uma nova terapia está sendo aplicada com o uso do Glivec. Qual o mecanismo de ação desse medicamento?

# Bibliografia

- 1) FERREIRA, Carlos Gil; ROCHA, José Cláudio da. *Oncologia Molecular*. 1 ed: Atheneu, 2004.
- 2) ROBBINS, Stanley L et al. *Patologia Estrutural e Funcional*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1996.
- 3) KASPER, Dennis L et al. *Harrison Medicina Interna*. 16 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.
- 4) GUYTON, Arthur C; HALL, John E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002.  
BERNE, Robert M; LEVY, Matthew N; KOEPPEN, Bruce M. *Fisiologia*. 5 ed: Elsevier, 2004.
- 5) FILHO, Geraldo B. *Bogliolo Patologia* . 7 ed: Guanabara Koogan , 2006  
VOET, D.; Voet, J.G.; Pratt, C.W. *Fundamentos de Bioquímica*. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul Ltda., 2008.
- 6) MONTGOMERY, R.; Conway, T.W.; Spector, A. A. *Bioquímica: Uma Abordagem Dirigida por Casos*. 5 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1994.
- 7) <http://www.medicinageriatrica.com.br/2007/11/29/saude-geriatria/estudo-de-caso-leucemia-mieloide-cronica/>