EXPRESSÃO DO GENE p53 E CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA

JANAYNE DOS SANTOS LOUZA

Resumo

O câncer de pele não melanoma é o tumor mais comumente adquirido pelo ser humano ao longo da vida, representa 25% dos casos de câncer diagnosticados no Brasil. Indivíduos que se expõem frequentemente à radiação ultravioleta constituem o maior grupo de risco para desenvolvimento das neoplasias de pele. O gene p53 é conhecido como guardião do genoma por identificar erros na transcrição do DNA tendo a capacidade de parar o ciclo celular em fase G1 e induzir a apoptose. Mutações neste gene podem ser causadas pela exposição á radiação ultravioleta, neutralizando suas funções reparadoras.

Palavras chave: Câncer de pele não melanoma; gene p53; neoplasia; radiação ultravioleta; gene supressor de tumor.

Abstract

The nonmelanoma skin cancer is the tumor that acquired commonly the human being throughout life, represents 25% of cancer cases diagnosed in Brazil. Individuals who are exposed to ultraviolet radiation often constitute the largest group at risk for developing skin cancer. The p53 gene is known as the guardian of genome by identifying errors in transcribing DNA having the ability to stop the cell cycle in G1 phase and inducing apoptosis. Mutations in this gene may be caused by exposure to ultraviolet radiation, neutralizing their reparative functions.

Keywords: Non-melanoma skin cancer, the p53 gene; neoplasia; ultraviolet radiation; tumor suppressor gene.

1. Introdução

A pele é um importante órgão que protege e delimita o organismo do meio externo, representando cerca de 15% do peso corporal total, exerce diversas funções relacionadas à proteção e regulação térmica (AZULAY, 2008).

Atualmente o câncer de pele é a neoplasia que apresenta maior incidência no Brasil (INCA 2010). Alguns fatores, como histórico familiar e o tipo de pele, contribuem para o aparecimento de processos mutagênicos que são agravados pelo nível de exposição solar (SZKLO et al., 2007).

O câncer de pele apresenta duas formas: melanoma e não melanoma. O melanoma tem origem nos melanócitos. Apesar de ser pouco incidente, é preocupante devido a sua alta capacidade de metástase. O não melanoma é o

tipo de câncer mais comum, sendo representado pelo carcinoma espinocelular e carcinoma basocelular, originados das células espinhosas e basais respectivamente (HABIF, 2005).

Os genes responsáveis pela inibição da carcinogênese são os genes de supressão tumoral. As mutações ocorridas nestes genes geram a perda de função dos mesmos (WARD, 2002).

O gene p53 é um exemplo de gene supressor de tumor que atua no controle do ciclo celular e na apoptose. A denominação p53 se deve á sua localização no braço curto do cromossomo 17 e por codificar uma proteína nuclear de 53.000 daltons (FILHO e GATTÁS, 2001).

2. O câncer de pele não melanoma

As variantes não melanoma representam 25% dos casos de câncer diagnosticados no Brasil (INCA 2010), apresentando-se em duas formas, espinocelular e basocelular.

O carcinoma espinocelular (CEC) origina-se a partir da proliferação atípica das células espinhosas, caracteriza-se pela alta capacidade de invasão local e pode gerar metástase. Acomete principalmente locais expostos ao sol, podendo surgir em pele sã. Porém, frequentemente origina-se em pele alterada por algum processo anterior. Entre as lesões que predispõem o aparecimento do CEC, destacam-se a ceratose actínica e tóxica, radiodermites, úlceras cutâneas e cicatrizes de queimaduras (DORNELAS et al., 2009).

O CEC pode crescer localmente por meio da expansão e da infiltração. Ao atingir uma massa dura, por exemplo, um músculo ou osso, ele pode disseminar lateralmente. Em áreas com pouco tecido subcutâneo, como a orelha e o nariz, o crescimento acontece de forma deslizante. A invasão no espaço perineural ou perivascular ocorre por disseminação por conduíte. A identificação da via de disseminação é importante para a escolha do procedimento cirúrgico adequado. As metástases normalmente iniciam-se por meio dos vasos linfáticos de drenagem superficial, e as metástases mais distantes ocorrem por disseminação hematógena (HABIF, p.760, 2006).

O carcinoma basocelular (CBC) é originado a partir de alterações no processo de mitose das células da camada basal da epiderme. É uma enfermidade com baixa capacidade de metástase e evolução lenta (MARTINEZ et al., 2006).

As lesões apresentam aspecto nodular, manifestando um infiltrado perolado da cor da pele. As diversas formas clínicas que o CBC pode apresentar variam de acordo com o grau de malignidade, podendo expressar a forma nodular, superficial pigmentado e esclerodermiforme (CORRÊA et al., 2009).

A forma nodular é a mais comum, caracterizada por uma pápula branca ou rosa em forma de domo. Possui crescimento irregular e geralmente forma uma lesão que sangra. O CBC superficial apresenta borda fina e elevada, de cor branca perolada. O pigmentado lembra o melanoma mostrando grandes ninhos ovoides cinza-azulados. O CBC esclerodermiforme tem potencial de extensão profunda e ampla. É um tumor céreo, firme, plano levemente elevado e de cor amarelada. Independente da variação histológica, se o CBC não for corretamente tratado pode haver recidiva, com características diferentes do tumor original (HABIF, 2006).

3. Radiação ultravioleta: Um fator de risco

Indivíduos que se expõem frequentemente à radiação ultravioleta constituem o maior grupo de risco para desenvolvimento das neoplasias de pele, os locais que ficam diretamente expostos ao sol como cabeça e pescoço são as áreas com maior incidência de lesões (FILHO e GATTÁS, 2001).

Alguns fatores como histórico familiar e o tipo de pele contribuem para o aparecimento de processos mutagênicos que são agravados pelo nível de exposição solar, apesar do câncer de pele acometer frequentemente pessoas acima de 40 anos os danos celulares começam em fases iniciais da vida (SZKLO et al., 2007).

A radiação ultravioleta se divide em três bandas UVA, UVB e UVC. A banda UVA apesar de gerar pouca melanogênese é responsável por processos oxidativos, ao reagir com o oxigênio molecular torna-se capaz de influenciar processos inflamatórios na pele e gerar danos ao DNA, representa os comprimentos de ondas mais longos. Os comprimentos de onda intermediários são representados pela radiação UVB, esta causa danos diretos ao DNA imunossupressão e melanogênese. A UVC constitui o comprimento de onda curto, e não causa danos relevantes devido a sua baixa absorção pela epiderme. Dentre os três tipos de radiação o UVB é o principal agente carcinogênico, sua intensidade aumenta entre 10 e 16 horas, é responsável pelas queimaduras e carcinomas (TOFETTI e OLIVEIRA, 2006).

A radiação ultravioleta B pode gerar danos agudos e crônicos na pele. Entre os danos encontra-se o eritema, edema, queimadura e bronzeamento, consequentemente ocorre o aumento das mitoses e espessamento da epiderme, posteriormente ocorre o fotoenvelhecimento e imunossupressão (FILHO e GATTÁS, 2001).

As pessoas que possuem o hábito de usar o filtro solar são as que mais se expõe indevidamente ao sol, o que faz com que sejam as mais susceptíveis a queimaduras (SOUZA et al., 2004).

4. Expressão do gene p53

A divisão celular é o processo de duplicação de seu genoma, neste processo de divisão alguns genes podem sofrer mutações que serão transmitidas para as células filhas, podendo dar origem a células neoplásicas (TEIXEIRA *et al*., 2007).

A expressão do gene p53 pode ser observada em vários tipos de tumores. Atua como vigilante do DNA identificando erros na transcrição e paralizando o processo de duplicação ou induzindo a apoptose. Este gene é chamado de guardião do genoma por estimular o reparo ao DNA quando o mesmo é lesado (FIGUEIREDO et al., 2003).

O comprimento de onda UVB é absorvido pela pele, causando danos diretos ás bases pirimidínicas do DNA, o UVA também é absorvido, porém causa danos menores. Estes danos são reparados constantemente, entretanto se a exposição solar é contínua ocorrerá acúmulo de fotodano e retardo no reparo do DNA mediado pelo p53 o que levará ao fotoenvelhecimento e ao aparecimento de câncer (CASTRO, 2007).

O DNA danificado estimula o acúmulo do gene p53 no núcleo por meio da fosforilação da proteína, ocorre então uma expressão significativa do gene p53 juntamente com outros genes específicos para que ocorra a parada do ciclo celular em fase G1 até que a célula repare o dano no DNA (ARRUDA et al., 2008).

A exposição a radiação solar irá estimular a forma “selvagem” (polimorfismo) do gene p53, gerando atraso na fase G1 do ciclo celular para que a célula seja reparada, como não ocorrerá o reparo pois o gene p53 também está alterado haverá a proliferação de células neoplásicas, manifestando inicialmente a ceratose actínica (CASTRO, 2007).

5. Conclusão

O câncer de pele não melanoma é o tipo de tumor de pele que mais acomete os brasileiros. Sua frequência representa cerca de 25% em relação a outros tipos de tumor maligno registrados no país (INCA, 2010).

Estudos têm demonstrado a direta relação entre o câncer de pele não melanoma, e o aumento da expressão do gene p53. Este aumento pode ser observado principalmente em pacientes com exposição solar frequente em relação aos não expostos. Experimentos com ratos tratados com filtroprotetores demonstraram a diminuição nas mutações do gene p53 (CASTRO, 2007).

Esta relação é de grande importância no diagnóstico precoce da doença, facilitando a terapêutica e o diagnóstico precoce.

6. Referências

AZULAY, Rubem, D.; AZULAY, David, R.; AZULAY-ABULAFIA, Luna. **Dermatologia.** 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.1-12, 561.

ARRUDA, J. T. et al. Proteína p53 e câncer: Controvérsias e esperanças. **Revista Estudos vida e saúde.** Goiânia, v. 35, n. 01/02, jan./fev., 2008.

CASTRO, Inês, A. Expressão da proteína p53 em diferentes níveis de fotoenvelhecimento da pele. **Repertório digital Universidade Federal do Rio Grande do Sul.** Disponível em:
http://hdl.handle.net/10183/12621
Acesso em: 10 nov. 2012

CORRÊA, M.P.D. et al. Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose em carcinoma basocelular. **Anais Brasileiros de Dermatologia,** Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, nov./dez. 2009.

DORNELAS, M.T. et al**.** Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84 n. 5, set./out. 2009.

FIGUEIREDO, L. C. et al. Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo. **Revista brasileira de cancerologia**. 2003.

FILHO, V.W.; GATTÁS, G.J.F. Biomarcadores moleculares em câncer: Implicações para a pesquisa epidemiologia e a saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, maio/jun. 2001.

HABIF, T. P. **Dermatologia Clínica**: Guia colorido para diagnóstico e tratamento. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 738, 800.

BRASIL. Ministério da Saúde. Tipos de Câncer: Câncer de pele não melanoma. **Instituto Nacional do Câncer – INCA**. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_nao_melanoma. Acesso em: 15 nov. 2011.

MARTINEZ, M.A.R. et al. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 5, set./out. 2006.

SOUZA, S.R.P.; FISCHER, F.M.; SOUZA, J.M.P. Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo: revisão da literatura. **Revista de Saúde Pública.** São Paulo, v. 38, n. 4, ago. 2004.

SZKLO, A.S. et al. Comportamento relativo à exposição e proteção de 15 anos ou mais de 15 capitais brasileiras e Distrito Federal, 2002-2003. **Cadernos de Saúde Pública.** Rio de Janeiro, abr. 2007.

TEIXEIRA, A. K. M. *et al*. Carcinoma espinocelular da cavidade bucal: Um estudo epidemiológico na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2009.

TOFETTI, M.H.F.C.; OLIVEIRA, V.R. A importância do uso do filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele. **Revista Cientifica da Universidade de Franca**, São Paulo, v. 6, n. 1, jan./abr. 2006.

WARD, L.S. Entendendo o processo molecular da tumorigênese. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 46, n. 4, ago. 2002.