GENÉTICA DO CÂNCER E SUAS INTERFACES BIOLÓGICAS

PROF.DR. PAULO CESAR NAOUM

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO,SP

2014

TEMÁRIO DO CURSO

PRIMEIRA PARTE DO CURSO

1- A ORIGEM BIOLÓGICA DOS TUMORES

2- INDUÇÕES GENÉTICAS QUE TRANSFORMAM CÉLULAS NORMAIS EM TUMORAIS

3- COMO OS TUMORES SE TORNAM CÂNCER

4- TIPOS DE CÂNCER MAIS COMUNS NO BRASIL

5- GENES RELACIONADOS COM TUMORES

SEGUNDA PARTE DO CURSO

6- METABOLÔMICA TUMORAL

7- BIOLOGIA MOLECULAR APLICADA NO ESTUDO DE TUMORES

8- GENES QUE ATUAM COMO INDUTORES BIOLÓGICOS DE TUMORES

9- INTERFACES TERAPÊUTICAS DO CÂNCER POR BIOMOLECULAS E NANOPARTÍCULAS

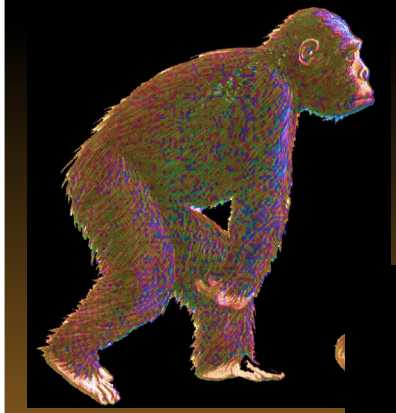
10- CONCLUSÕES FINAIS

1- ORIGEM BIOLÓGICA DOS TUMORES

Conceitos científicos de suporte:
Evolução humana
Fisiopatologia celular

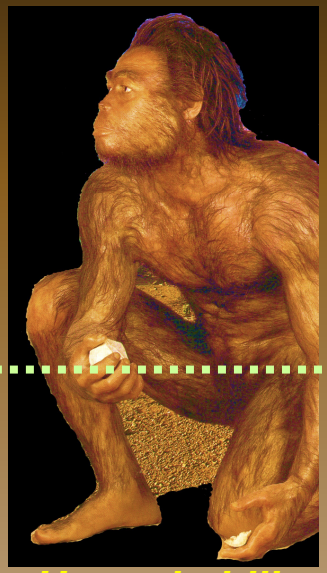
AS MUTAÇÕES SÃO EVENTOS DA PRÓPRIA EVOLUÇÃO QUE PROMOVEM MUDANÇAS E ADAPTABILIDADES.

ALGUMAS NÃO DÃO CERTO E PODEM CAUSAR DOENÇAS, ENTRE ELAS O CÂNCER.



Australopithecus

Homo erectus



Homo habilis

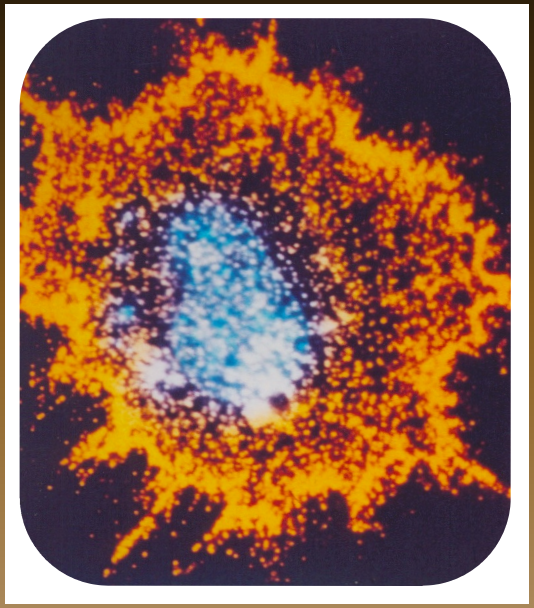
Homo heidelbergensis

Homo sapiens neanderthalis

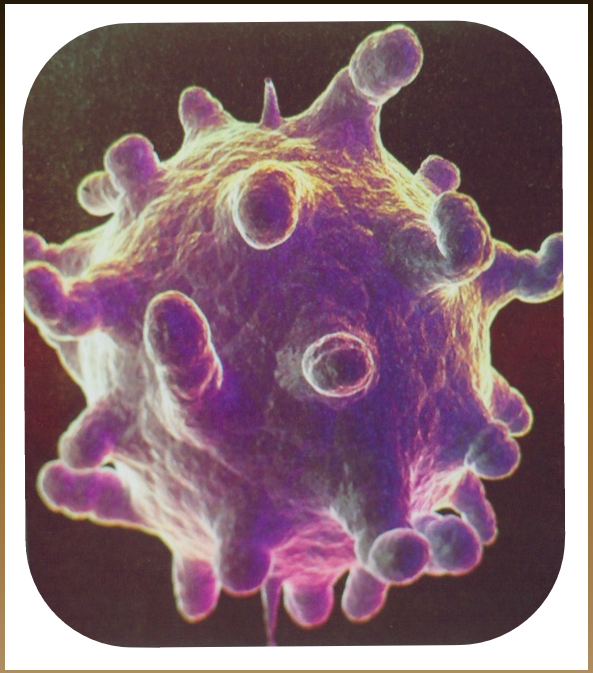
1,5 milhão de anos

100 mil anos

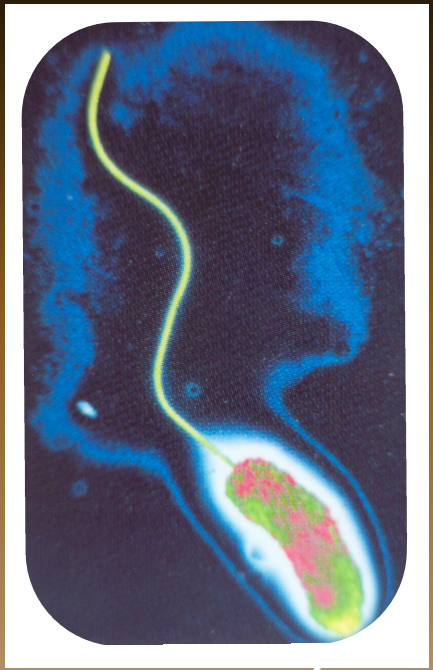
PORTANTO, O CÂNCER SEMPRE EXISTIU NA HUMANIDADE, PORQUE MUTAÇÕES SEMPRE OCORRERAM, A MAIORIA DAS QUAIS INDUZIDAS POR FATÔRES AMBIENTAIS, COM DESTAQUES ÀS INFECÇÕES CAUSADAS POR MICRORGANISMOS, ENTRE OUTROS, E POR HÁBITOS PESSOAIS QUE DESEQUILIBRAM O METABOLISMO CELULAR



PRIONS



VIRUS



BACTÉRIAS

Influências que afetam os genes:

Populacional:

- Migrações;
- Comportamental;
- Deficiência imunológica.

Alimentação
Promiscuidade
Auto-medicações

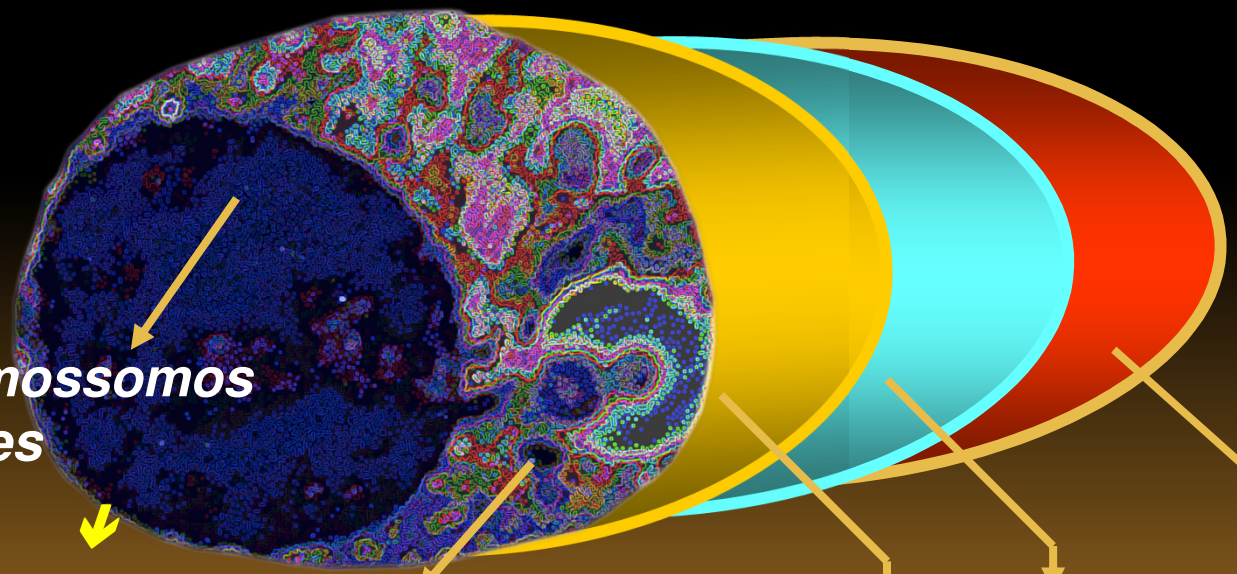
Ambiental:

- Biofísico: radiações, gases tóxicos, temperaturas;
- Biológico: vírus.

Eventos biológicos espontâneos:

- Quebra de cromossomos
- Mutações genéticas

A ORIGEM DA CÉLULA TUMORAL E SUAS RELAÇÕES BIOLÓGICAS



Cromossomos
Genes

Translocações
Mutações e Amplificações

Metilação

Acetilação

Fosforilação

Ubiquitinação

(efeitos epigenéticos)

Aminoácidos
Proteínas
Carboidratos
Lipídeos

Alterações dos receptores e sinalizadores da célula

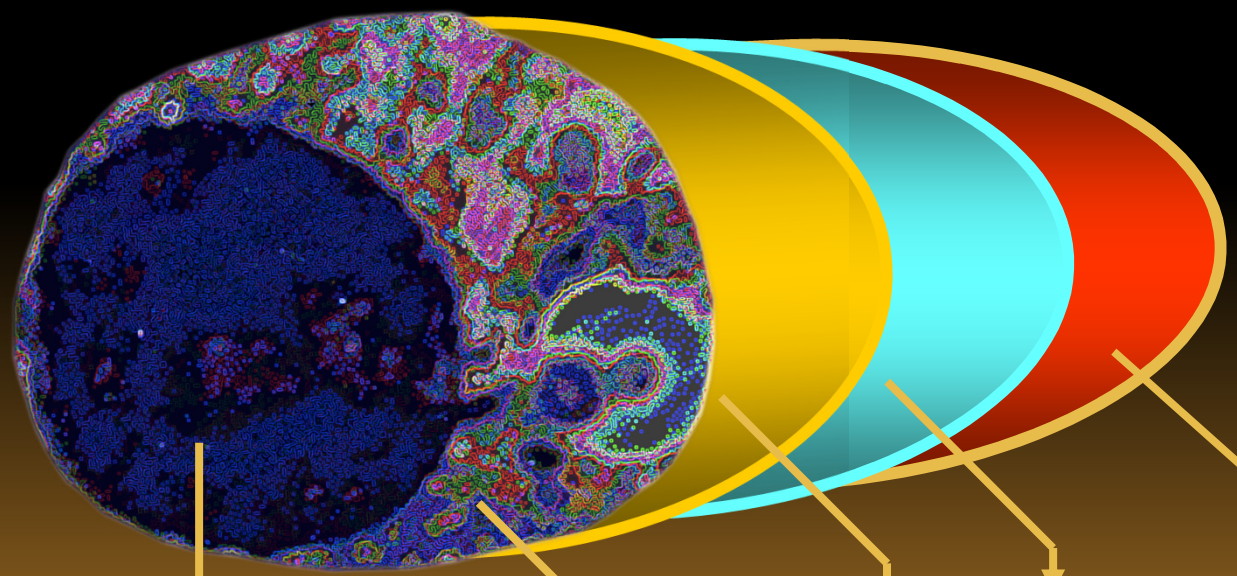
Tecido **Órgão**

Início do aparecimento das cels.tumorais e inflamações pré-cancerosas

Organismo

Difusão das cels.tumorais (metástase) e câncer

A ORIGEM DA CÉLULA TUMORAL E SUAS RELAÇÕES BIOLÓGICAS



Cromossomos
Genes

CONHECIMENTO DAS AÇÕES DOS GENES E DE SUAS INTER-RELAÇÕES

GENÔMICA

Aminoácidos
Proteínas
Carboidratos
Lipídeos

CONHECIMENTO DAS AÇÕES DAS PROTEINAS

PROTEÔMICA

Tecido
Órgão
Organismo

CONHECIMENTO DAS INTER-RELAÇÕES E DAS FUNÇÕES DE PROTEINAS, CARBOIDRATOS, LIPÍDEOS E OUTROS PRODUTOS NOS TECIDOS E ÓRGÃOS

METABOLÔMICA

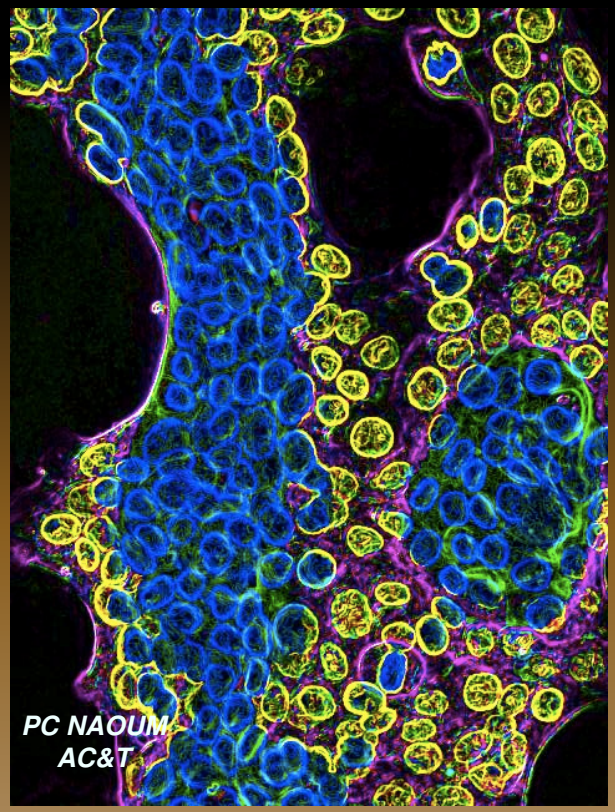
2-INDUÇÕES GENÉTICAS QUE TRANSFORMAM CÉLULAS NORMAIS EM TUMORAIS

Conceitos científicos de suporte:
****Biologia celular***
****Fatôres epigenéticos***
****Nucleotídeos e histonas***
****Sinalização celular***

*TODOS OS TIPOS DE TUMORES TÊM ORIGEM GENÉTICA

*95% TEM CAUSAS ADQUIRIDAS DO MEIO AMBIENTE E HÁBITOS PESSOAIS

*5% DOS CÂNCERES SÃO HEREDITÁRIOS



Crescimento de células tumorais (azul) –Início de um tumor primário

SITUAÇÕES QUE INDUZEM A FORMAÇÃO DE TUMOR

Lesões moleculares espontâneas ou causadas por infecções, radiações e carcinógenos são capazes de induzirem diversos tipos de tumores

Desenvolvimento embrionário e fetal

Defeitos moleculares herdados (Ex.:Sindrome de Li-Fraumeni, Câncer de mama BCRA1,etc)

Contaminação congênita por mutagênicos(Ex: leucemia infantil, neuroblastoma, etc)

Após o nascimento

Inflamações pré-cancerosas crônicas podem induzir
Mutações,Translocações cromossômicas e Amplificações de genes

Indutores tumorais produzem os efeitos epigenéticos

OS PRINCIPAIS INDUTORES DE TUMORES:

35% POR DIETA RICA EM GORDURAS TRANS E SATURADA E NITROSAMINAS

30% POR AÇÃO DO ÁCIDO CARBÓLICO DO FUMO.

15% POR OBESIDADE, SITUAÇÃO QUE PROVOCA INFLAMAÇÕES CRÔNICAS COM DESGASTES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO.

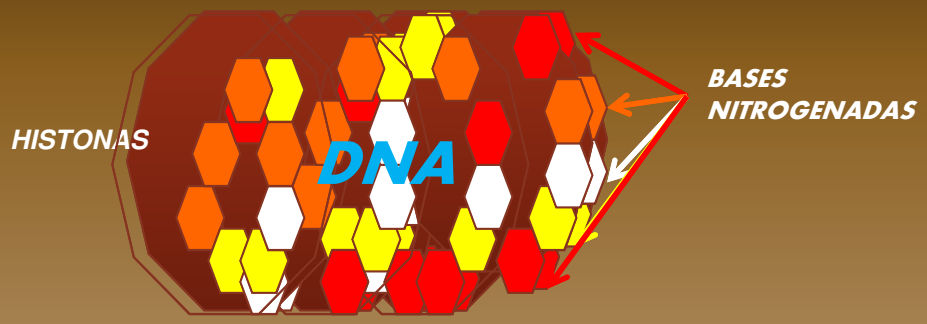
15% POR AGENTES INFECCIOSOS (VIRUS E BACTÉRIAS).

05% POR RADIAÇÕES E POLUIÇÃO AMBIENTAL..

Fonte: SCIENCE, 339 (6117):286-291, Janeiro de 2013

A INFLUÊNCIA AMBIENTAL E DE HÁBITOS PESSOAIS NA FORMAÇÃO DE CÉLULAS TUMORAIS É CONHECIDA POR EPIGENÉTICA TUMORAL

ESSE PROCESSO NÃO ALTERA A ESTRUTURA DO DNA, APENAS A EXPRESSÃO FUNCIONAL DOS GENES AFETADOS

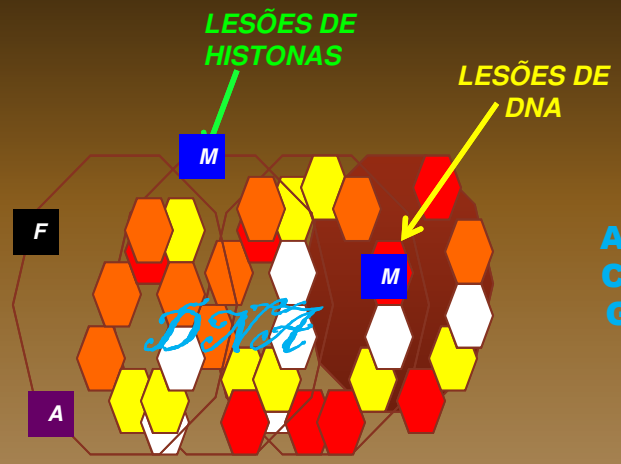


Situação normal **: as HISTONAS protegem as bases nitrogenadas do DNA, como se fosse uma "capa biológica".**

A INFLUÊNCIA AMBIENTAL E DE HÁBITOS PESSOAIS NA FORMAÇÃO DE CÉLULAS TUMORAIS É CONHECIDA POR EPIGENÉTICA TUMORAL

Nesses casos o descontrole genético ocorre devido à intensa fosforilação (F), metilação (M) ou acetilação (A) das histonas.

A FOSFORILAÇÃO CONTÍNUA DAS HISTONAS PREJUDICA A APOPTOSE DAS CÉLULAS TUMORAIS

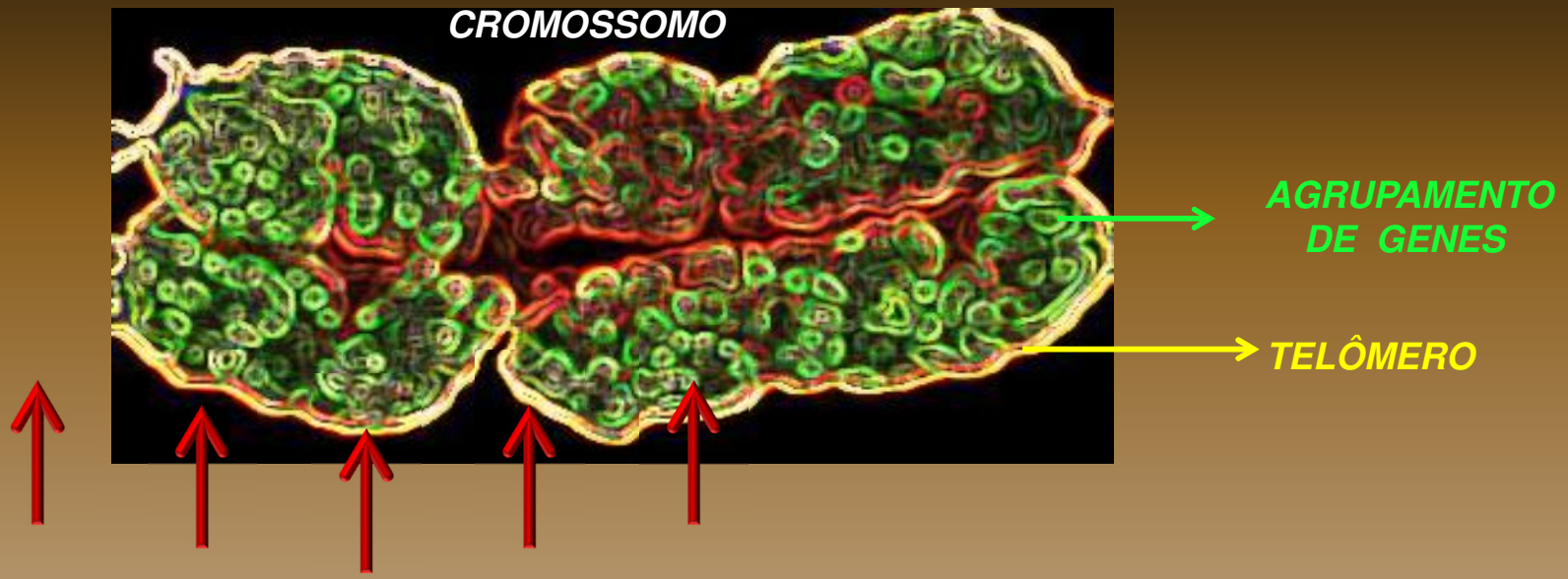


A METILAÇÃO AO AFETAR AS CITOSINAS DO DNA TORNA O GENE INEFICIENTE. SE ESTE GENE FOR SUPRESSOR DEIXARÁ DE INDUZIR A APOPTOSE

A ACETILAÇÃO RETIRA CARGAS POSITIVAS DAS LISINAS DAS HISTONAS, REDUZINDO A INTERAÇÃO HISTONAS-DNA. ISTO INDUZ O RNA POLIMERASE A FAZER COM MUITA RAPIDEZ A LEITURA DO DNA EM RNA m, AUMENTANDO A CAPACIDADE DE REPRODUÇÃO DA CÉLULA TUMORAL

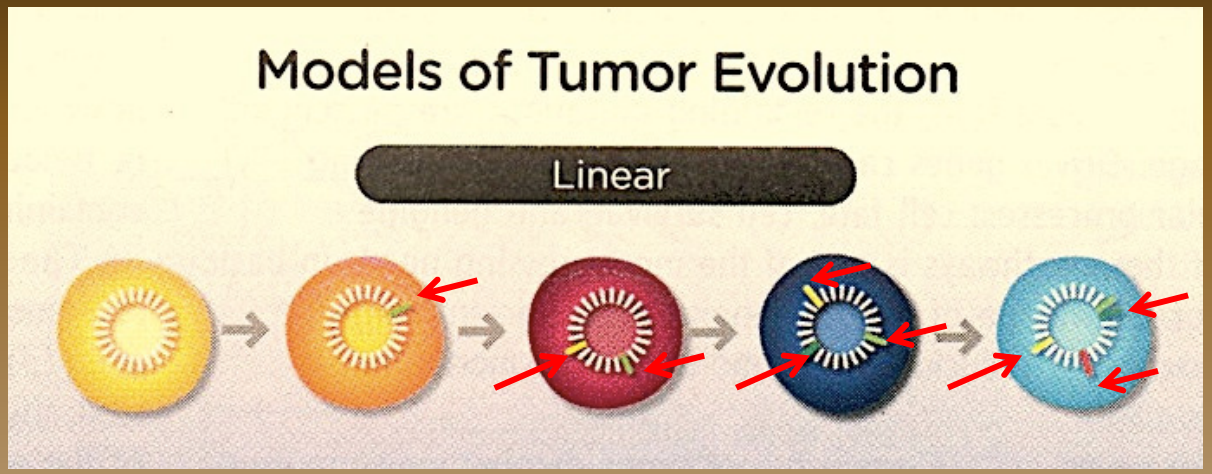
A INFLUÊNCIA AMBIENTAL E DE HÁBITOS PESSOAIS NA FORMAÇÃO DE CÉLULAS TUMORAIS É CONHECIDA POR EPIGENÉTICA TUMORAL

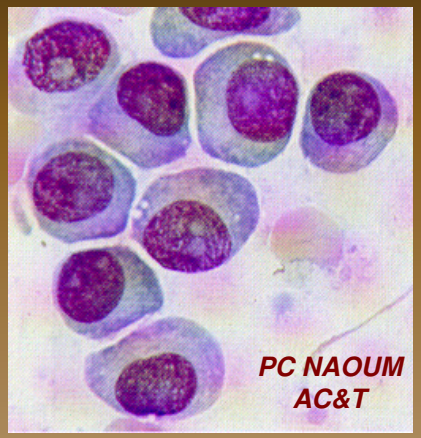
Uma outra situação epigenética que causa o descontrole genético se deve à destruição química do telômero, provocada principalmente por excesso de radicais livres, nitritos, subprodutos de gorduras trans,etc.



TIPOS DE FORMAÇÃO DE TUMOR PRIMÁRIO

AS MUTAÇÕES NO DNA, PRINCIPALMENTE, TRANSFORMAM CÉLULAS NORMAIS EM TUMORAIS, QUE PODEM SE DESENVOLVER DE FORMA LINEAR, COM CÉLULAS MUITO PARECIDAS ENTRE SI, OU…



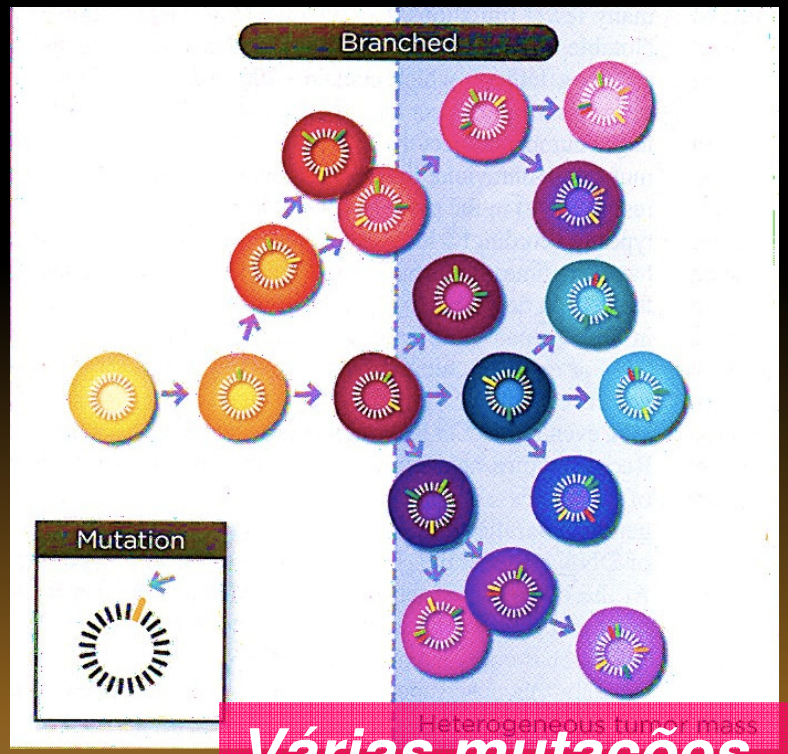


Células mutantes

1 2 3 4

PLASMÓCITOS DO MIELOMA

...DE FORMA RAMIFICADA

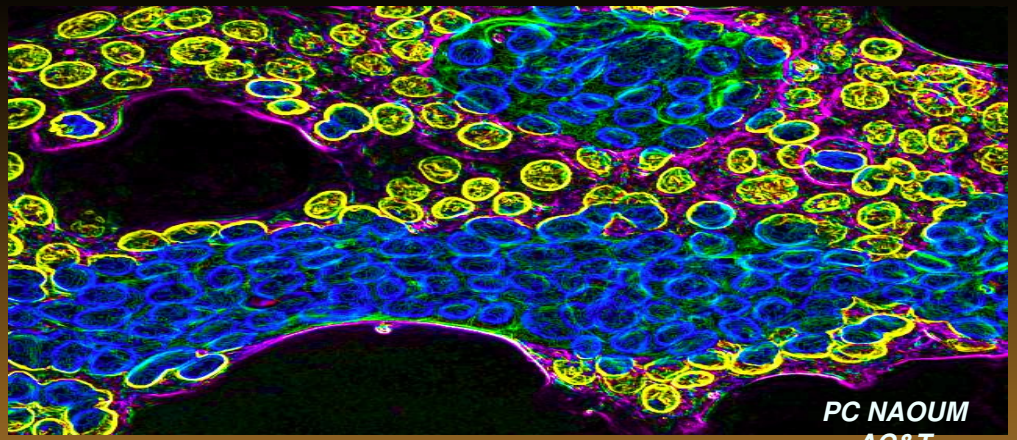


Várias mutações

DIVERSIDADE DE CÉLULAS NA LMA-M4

PROLIFERAÇÃO TUMORAL DO TIPO POLICLONAL COM DIFERENTES CLONES CELULARES MUTANTES QUE RESULTAM EM DIVERSIDADES CELULARES NUM MESMO TUMOR

PORTANTO, QUANDO GENES ESSENCIAIS SÃO AFETADOS POR MUTAÇÕES ESPONTÂNEAS, INDUZIDAS OU HEREDITÁRIAS



OCORRE O CRESCIMENTO DO NÚMERO DE CÉLULAS TUMORAIS E A FORMAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO CAPAZ DE CAUSAR O CÂNCER

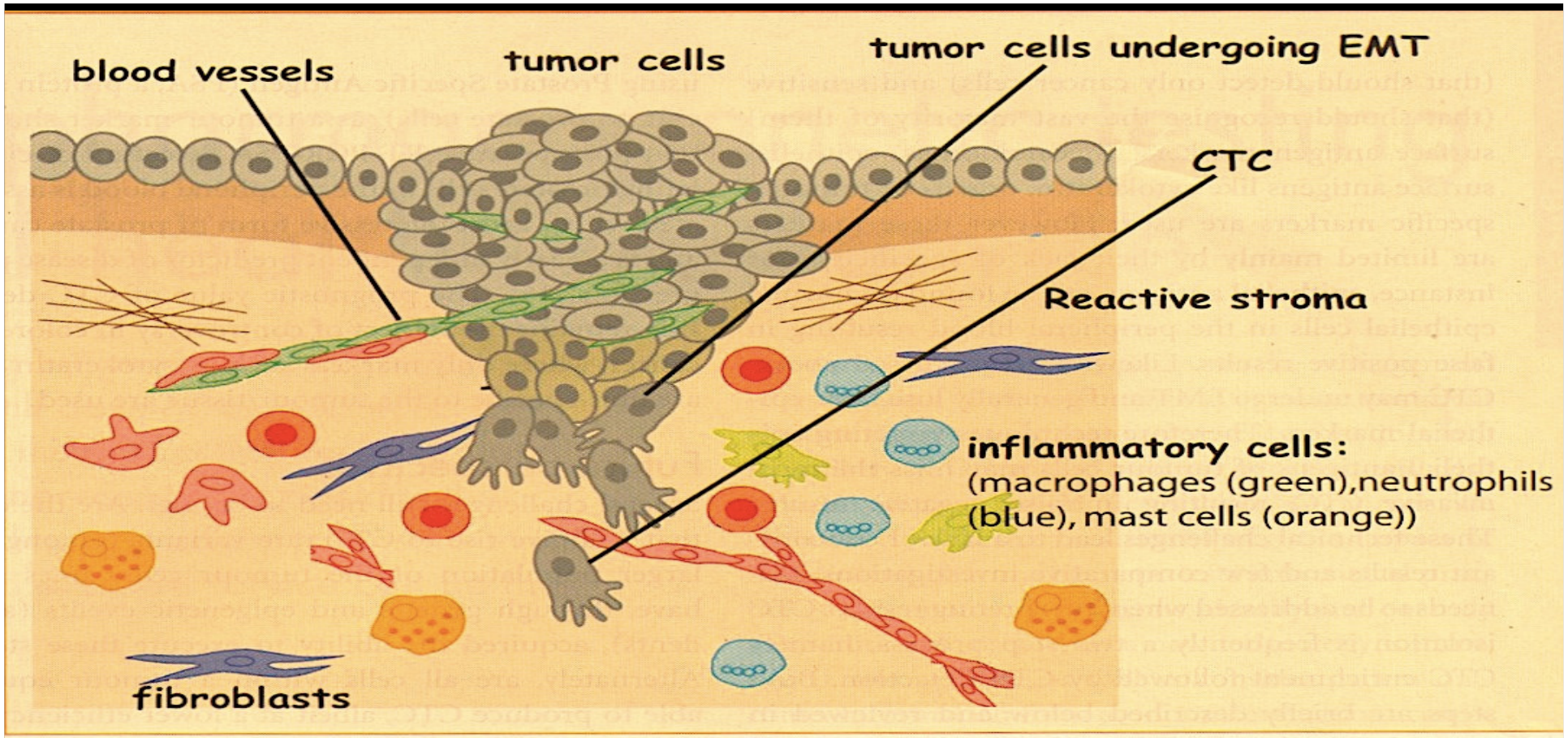
...APÓS ANOS DE ATIVIDADES ANORMAIS E DE CRESCIMENTO AS CÉLULAS TUMORAIS SE ACUMULAM FORMANDO A MASSA TUMORAL

TUMOR AXILAR DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

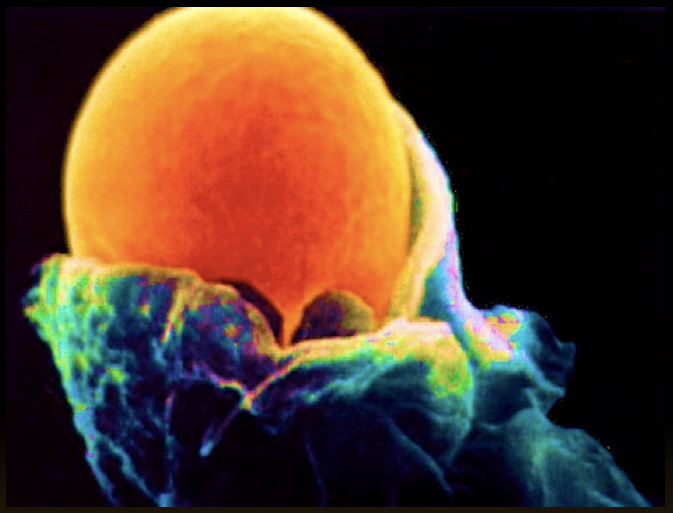
TUMOR DE MAMA DIAGNOSTICADO POR IMAGEM

3- COMO OS TUMORES SE TORNAM CÂNCER

Conceitos científicos de suporte:
****Imunologia celular e tecidual***
****Citogenética molecular***



AS CÉLULAS TUMORAIS DESEQUILIBRAM O MICRO-AMBIENTE TECIDUAL E ATRAEM CÉLULAS IMUNOLÓGICAS PARA A REGIÃO DO CRESCIMENTO DO TUMOR, CAUSANDO UM PROCESSO INFLAMATÓRIO PRÉ-TUMORAL LOCALIZADO.



PC NAOUM
AC&T

NA MAIORIA DAS VÊZES AS CÉLULAS IMUNOLÓGICAS ATUAM NA ELIMINAÇÃO DAS CÉLULAS TUMORAIS.

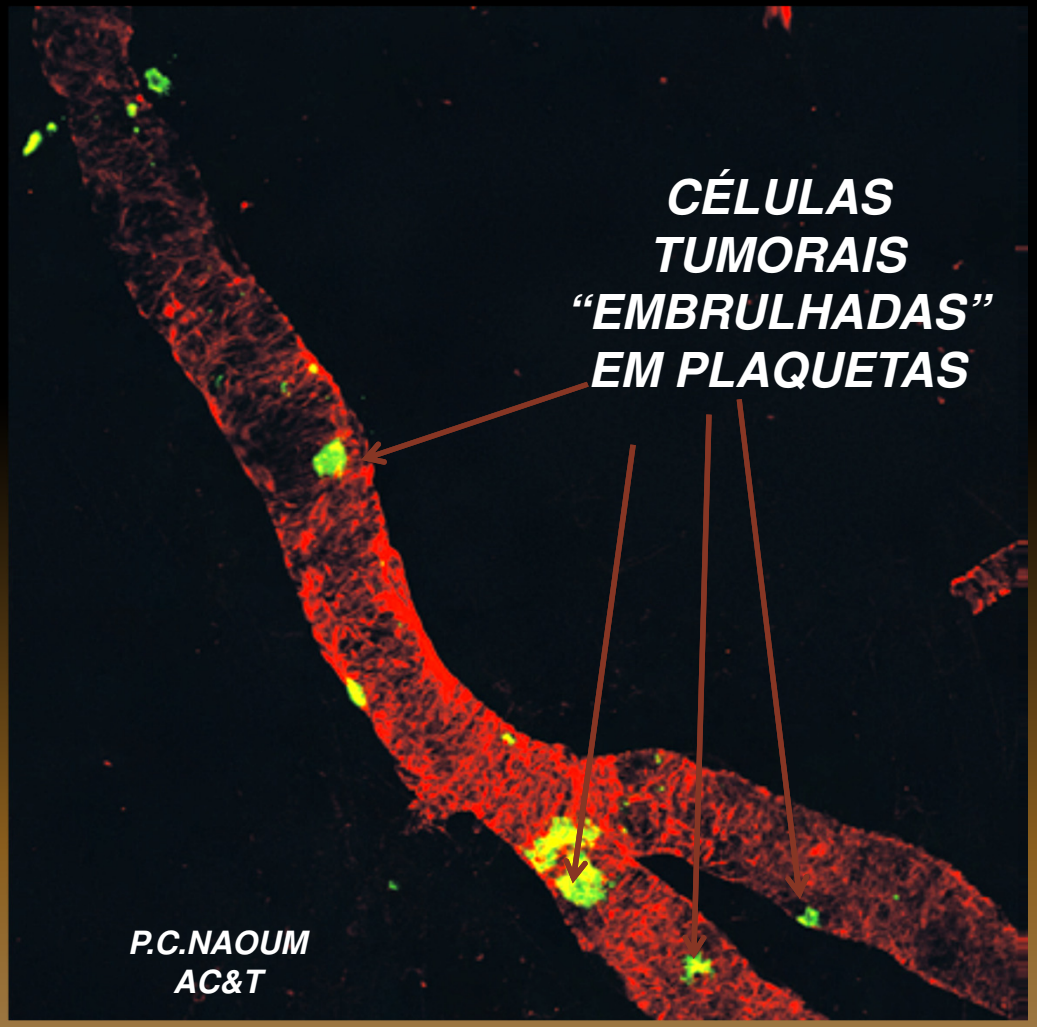
ENTRETANTO, EM ALGUMAS POUCAS VÊZES ELAS SÃO "CONVENCIDAS BIOLOGICAMENTE" A TRABALHAREM A FAVOR DO TUMOR

...DESSE "TRABALHO" RESULTA A LIBERAÇÃO DE COMPOSTOS QUÍMICOS (MATRIZ METALOPROTEINASE-MMP1 E MMP2) QUE ASSOCIADAS AO ZINCO DO TECIDO INFLAMADO DESTROEM O TECIDO CONJUNTIVO E ADIPOSO DA REGIÃO INFLAMADA, FACILITANDO A NEOANGIOGESE EM DIREÇÃO AO TUMOR, FATO QUE PERMITE O DESLOCAMENTO DE CÉLULAS TUMORAIS PARA OUTROS ÓRGÃOS, DANDO INÍCIO À METÁSTASE.

AC&T - PC Naoum - 2014

Fonte: Saad S et al-Induction of MMP1 and MMP2 by culture of breast cancer cells. Breast Cancer Research Treat, 63(2):105-115,2000.

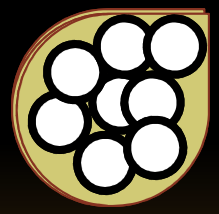
MUITAS VÊZES AS CÉLULAS TUMORAIS "CORROMPEM" AS PLAQUETAS, ESCONDENDO-SE DENTRO DE UM ENVOLTÓRIO (CAPA) FEITO POR PLAQUETAS, PARA ESCAPAREM DA VIGILÂNCIA IMUNOLÓGICA.



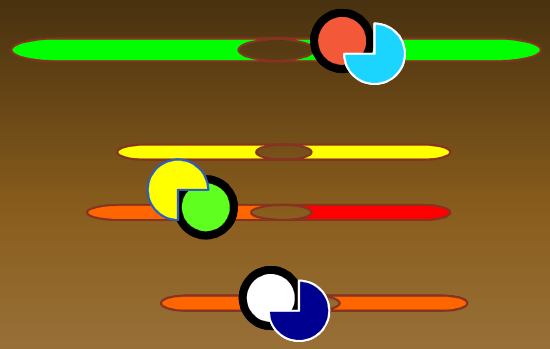
Microtrombos de células tumorais ligadas às plaquetas e aos fatôres de coagulação circulando no vaso sanguineo, causando a METÁSTASE

MODELO ESPECÍFICO DA EVOLUÇÃO DE TUMOR DE PRÓSTATA EM CÂNCER DE PRÓSTATA

NORMAL



CROMOSSOMOS E GENES COM FUNÇÕES NORMAIS

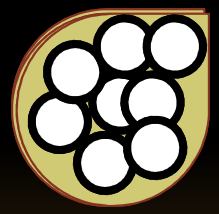


ONCOGENE ***SUPRESSOR***

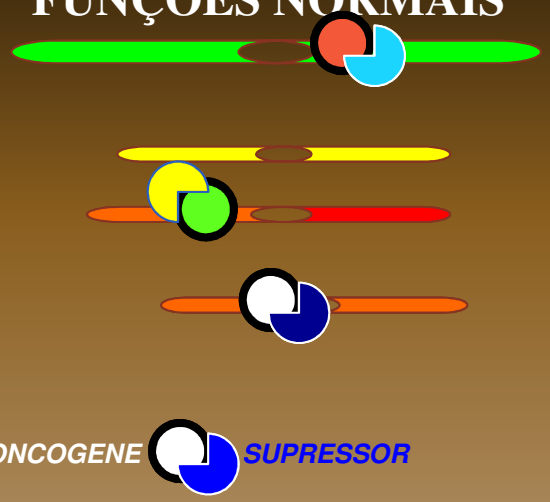
AUSÊNCIA DE TUMOR

MODELO ESPECÍFICO DA EVOLUÇÃO DE TUMOR DE PRÓSTATA EM CÂNCER DE PRÓSTATA

NORMAL

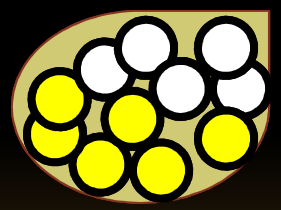


CROMOSSOMOS E GENES COM FUNÇÕES NORMAIS

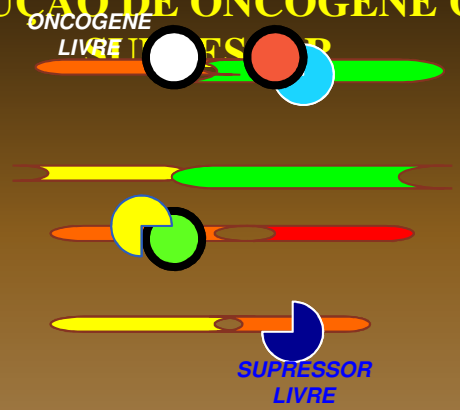


AUSÊNCIA DE TUMOR

TUMOR PRIMÁRIO



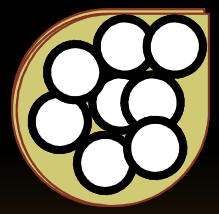
FUSÃO ENTRE CROMOSSOMOS COM INDUÇÃO DE ONCOGENE OU



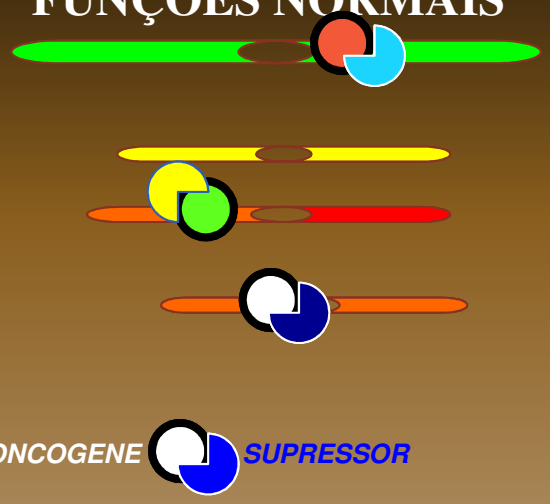
MUTAÇÃO ESPECÍFICA TUMOROGÊNESE

MODELO ESPECÍFICO DA EVOLUÇÃO DE TUMOR DE PRÓSTATA EM CÂNCER DE PRÓSTATA

NORMAL

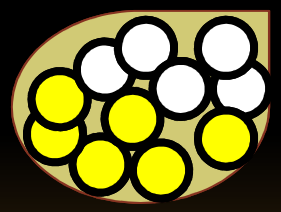


CROMOSSOMOS E GENES COM FUNÇÕES NORMAIS

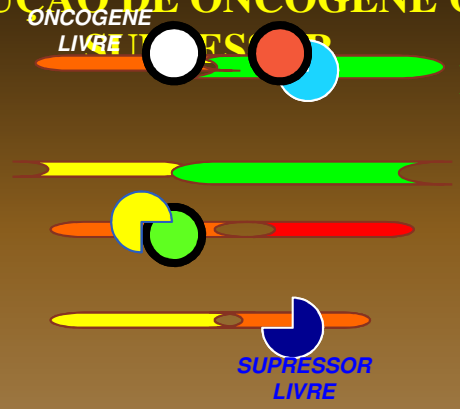


AUSÊNCIA DE TUMOR

TUMOR PRIMÁRIO

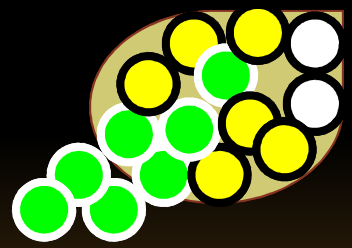


FUSÃO ENTRE CROMOSSOMOS COM INDUÇÃO DE ONCOGENE OU



MUTAÇÃO ESPECÍFICA TUMOROGÊNESE

CÂNCER



FUSÃO COMPLEXA ENTRE CROMOSSOMOS COM INDUÇÃO DE VÁRIOS ONCOGENES E DIVERSIFICAÇÃO DE CÉLULAS TUMORAIS

ESTE PROCESSO DE FUSÃO COMPLEXA ENTRE CROMOSSOMOS É CONHECIDO POR

CROMOPLEXIA

HIPERMUTAÇÕES CARCINOGÊNESE

4-TIPOS DE CÂNCER MAIS COMUNS NO BRASIL

Conceitos científicos de suporte:
****Epidemiologia***

ESTIMA-SE QUE NO BRASIL SURGEM 500.000 NOVOS CASOS DE CÂNCER POR ANO. SE CONSIDERAMOS QUE A VIDA MÉDIA DE PACIENTES COM CÂNCER É DE 5 ANOS, É POSSÍVEL SUPOR QUE HÁ 2,5 MILHÕES DE PESSOAS COM CÂNCER EM NOSSO PAÍS, OU SEJA, UMA ENTRE CADA 80 PESSOAS TEM CÂNCER.

*PC NAOUM
AC&T*

•Fonte: INCA (período 2012-2013) www.inca.gov.br

CÊRCA DE 50% ENTRE OS 200 TIPOS DIFERENTES DE CÂNCER ESTÃO RESTRITOS A NOVE TIPOS ESPECIFICAMENTE:

- 26% CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA
- 12% CÂNCER DE PRÓSTATA E 10% DE MAMA
- 6,0% CÂNCER DE COLON E RETO
- 5,5% CÂNCER DE TRAQUÉIA, BRONQUIO E PULMÃO
- 5,0% CÂNCER DE ESTÔMAGO

Fonte: INCA (período 2012-2013) www.inca.gov.br

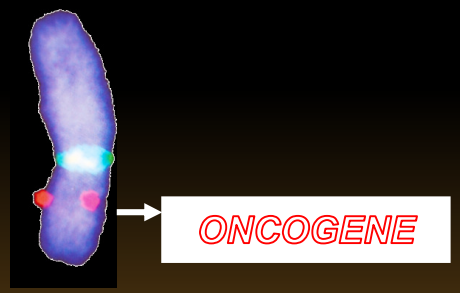
5- GENES RELACIONADOS COM TUMORES

Conceitos científicos de suporte:
****Genes indutores e supressores de tumores e genes reparadores de DNA***

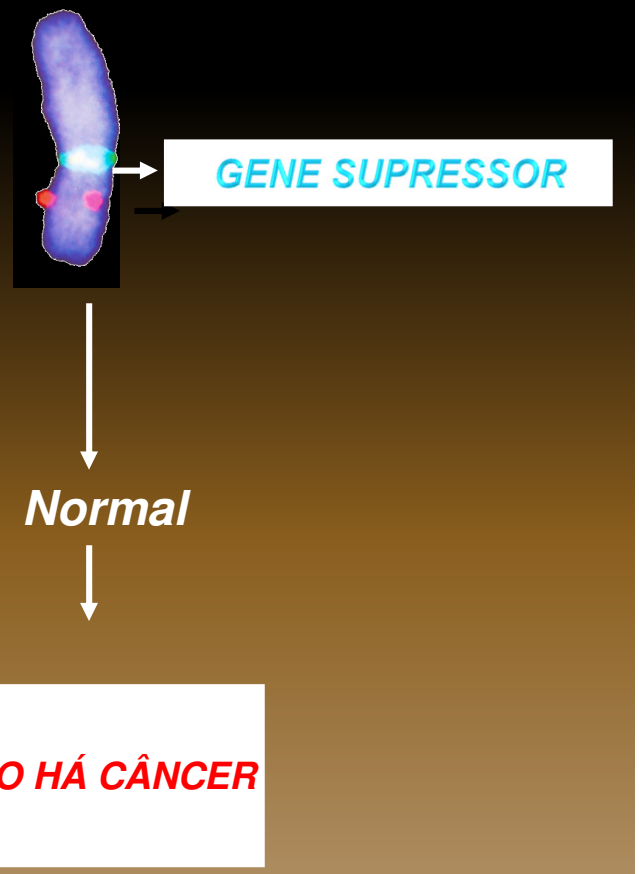
OS GENES

CADA UM DOS NOSSOS CROMOSSOMOS É UMA EXTENSA MOLÉCULA DE DNA COMPOSTA POR GENES, QUE VARIAM ENTRE 100 A 1000 GENES POR CROMOSSOMO.

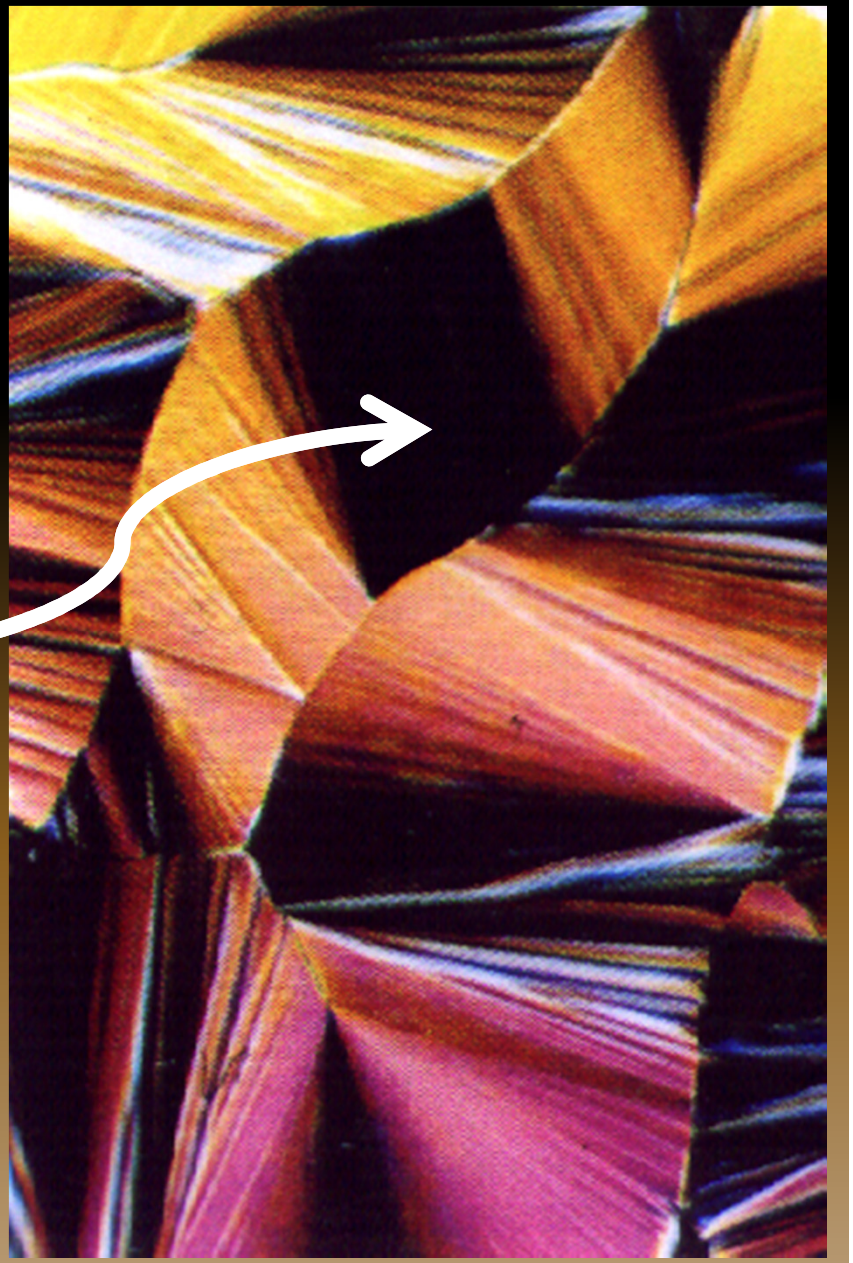
ENTRE ESSES GENES ESSENCIAIS HÁ VÁRIOS QUE SÃO DENOMINADOS POR PROTO-ONCOGENES, QUE SE TRANSFORMAM EM ONCOGENES POR MUTAÇÕES, AMPLIFICAÇÕES E POR CONSEQUÊNCIAS DE TRANSLOCAÇÕES CROMOSSÔMICASM ENTRE OUTROS PROCESSOS



HÁ OUTROS GENES QUE ATUAM COMO **SUPRESSORES** E SÃO ATIVADOS PARA INTERROMPER A REPRODUÇÃO DE CÉLULAS COM TENDÊNCIA TUMORAL, GERALMENTE INDUZINDO-AS À MORTE (APOPTOSE)



E HÁ OS GENES QUE ATUAM NO **REPARO DO DNA DEFEITUOSO** CORRIGINDO-O MOLECULARMENTE



EM RESUMO, OS GENES ENVOLVIDOS COM A ORIGEM DE TUMORES SAO:

ONCOGENES

Quando ativos induzem a formação do tumor. Ex: HER1/2 (mama), RAS (20 a 30% de todos os cânceres), JAK (mieloma), etc.

GENES SUPRESSORES

Quando inativos deixam de induzir a morte das células tumorais. Ex:BRCA1,2 (mama), P53 (ovário e 50% de alguns tipos de tumores) ,etc.

GENES DE REPAROS DE DNA

Quando inativos deixam de corrigir o defeito do DNA . Ex: MLH1/3, MSH2, etc. Câncer associados : útero, síndrome de Lynch (pólipos malignos)

6-METABOLÔMICA TUMORAL

Conceitos científicos de suporte:
Sinalização celular de tumores

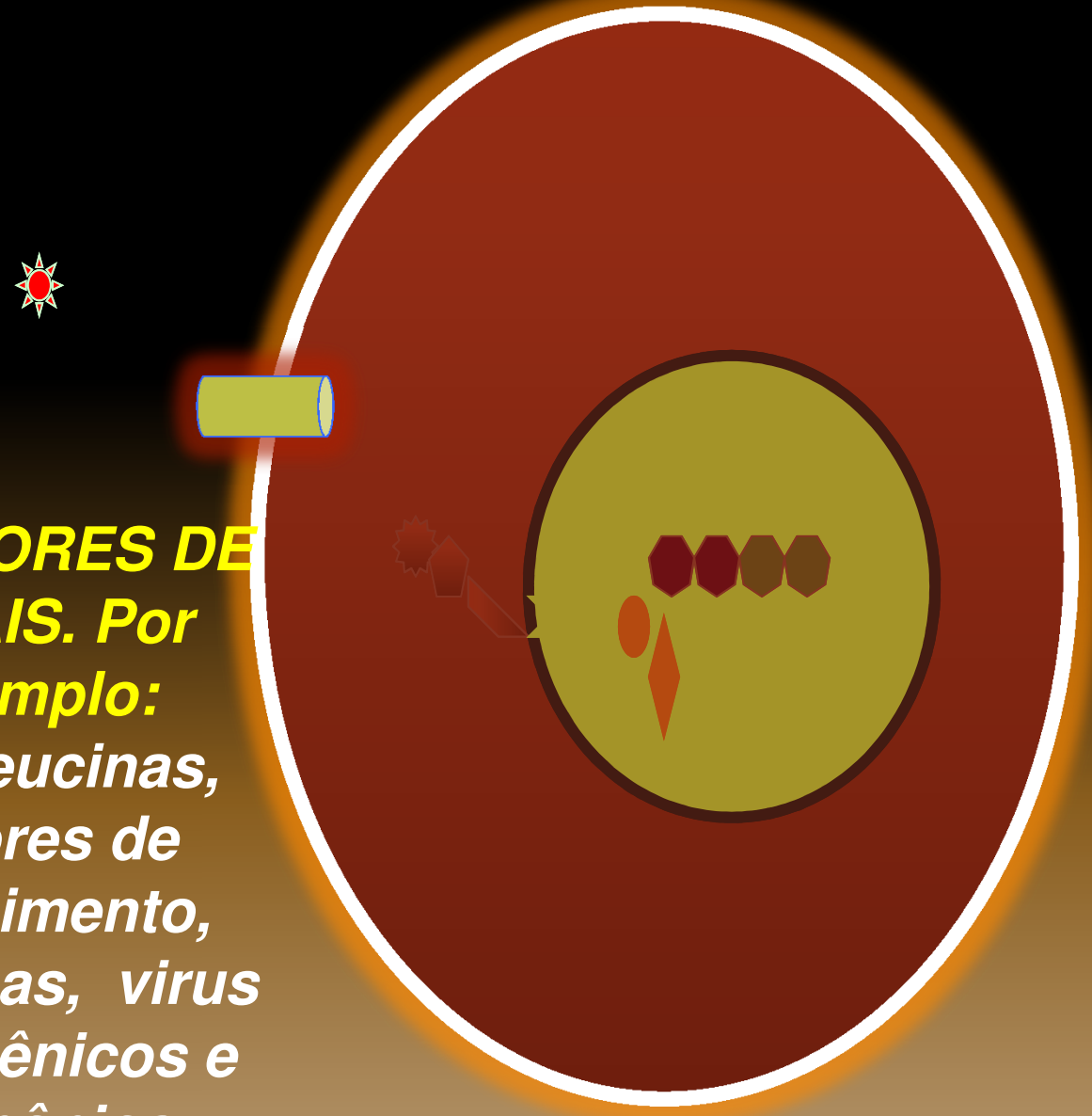
MILHARES DE GENES ESTÃO ENVOLVIDOS NA SÍNTESE DE PROTEINAS, ENZIMAS E HORMÔNIOS CATEGORIZADAS COMO:

1-INDUTORES DE SINALIZAÇÃO

2-RECEPTORES

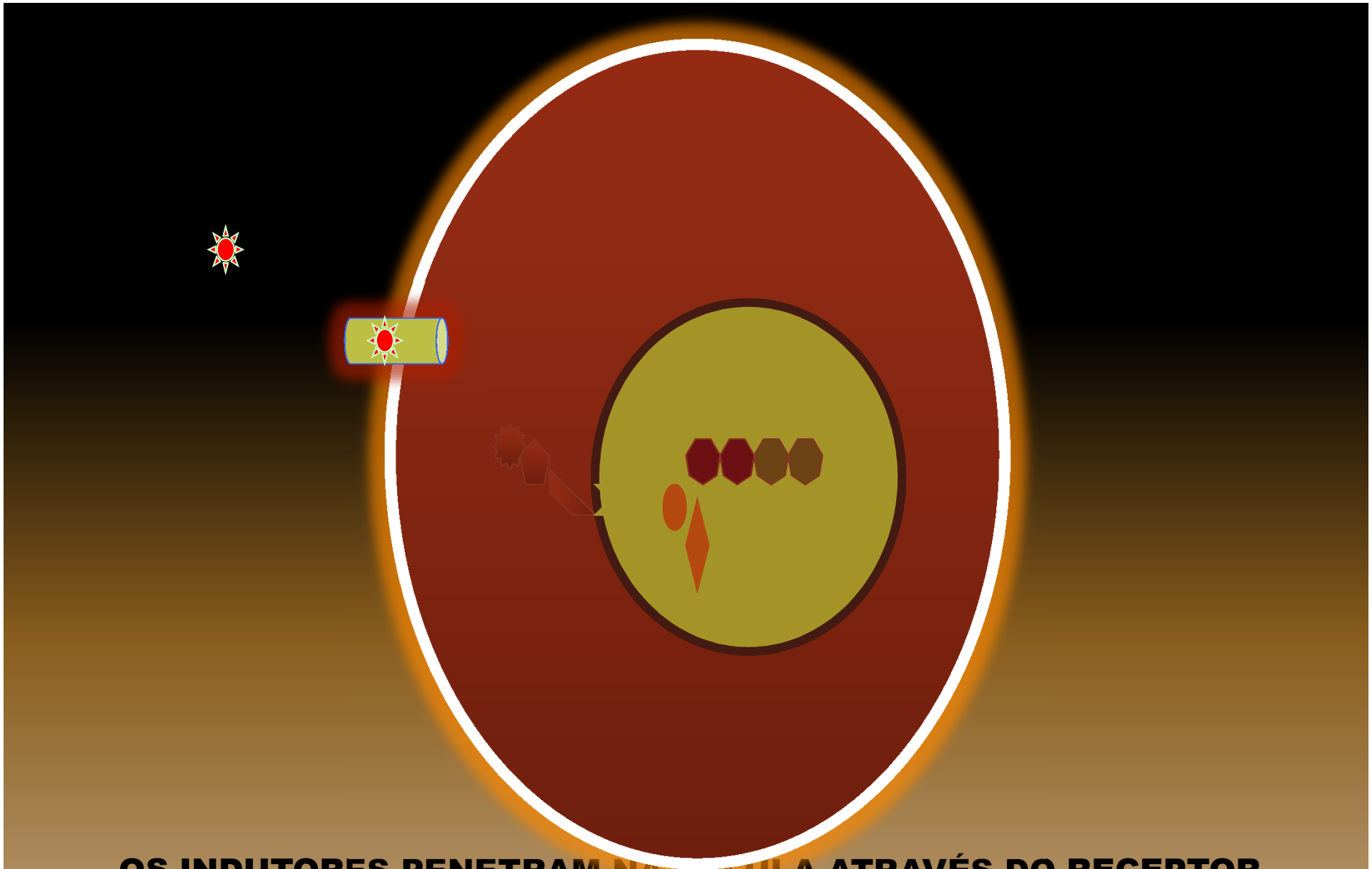
3-SINALIZADORES CITOPLASMÁTICOS

4-SINALIZADORES NUCLEARES

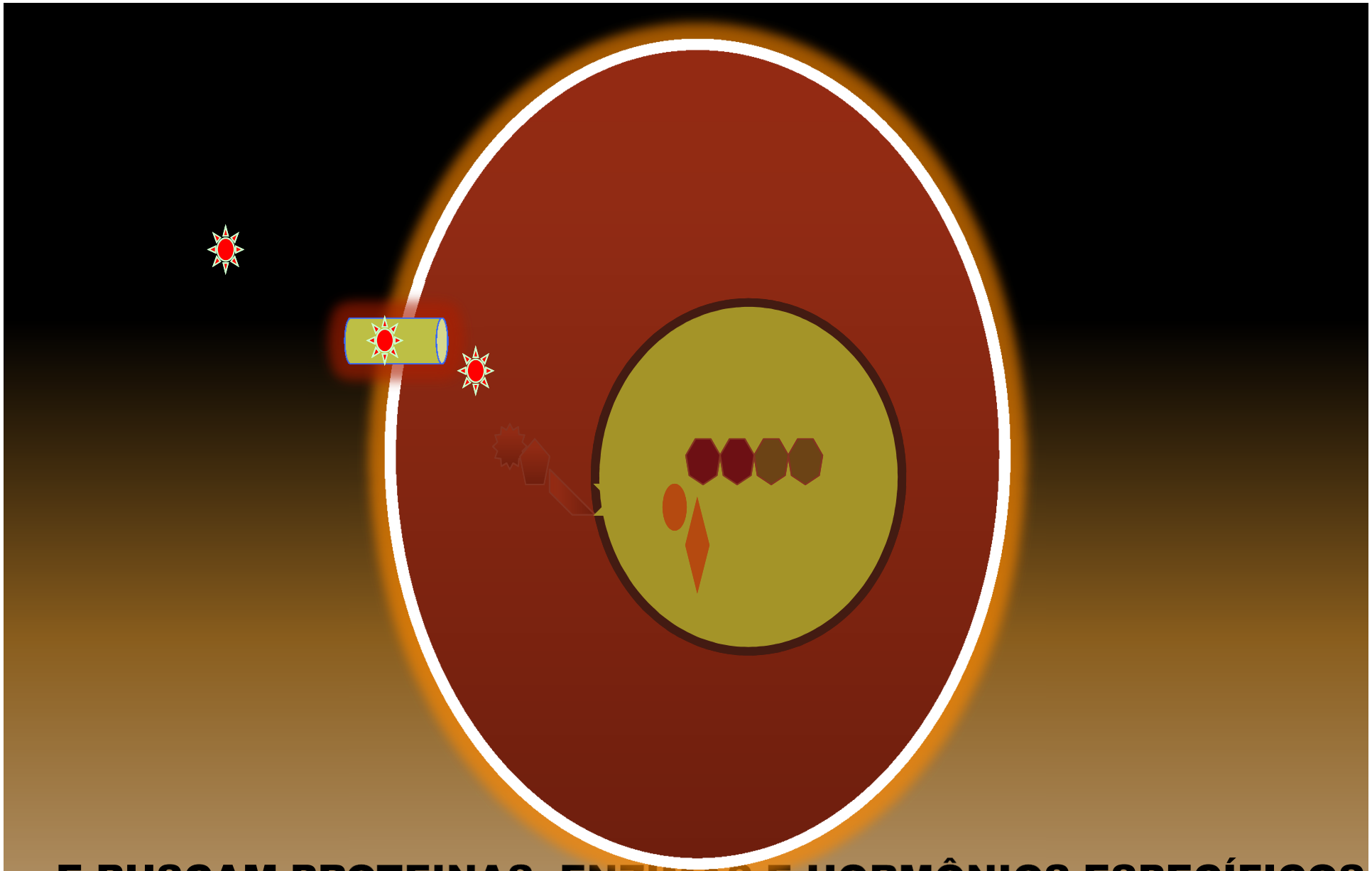


INDUTORES DE SINAIS. Por exemplo:
Interleucinas, Fatores de crescimento, proteinas, virus oncogênicos e hormônios.

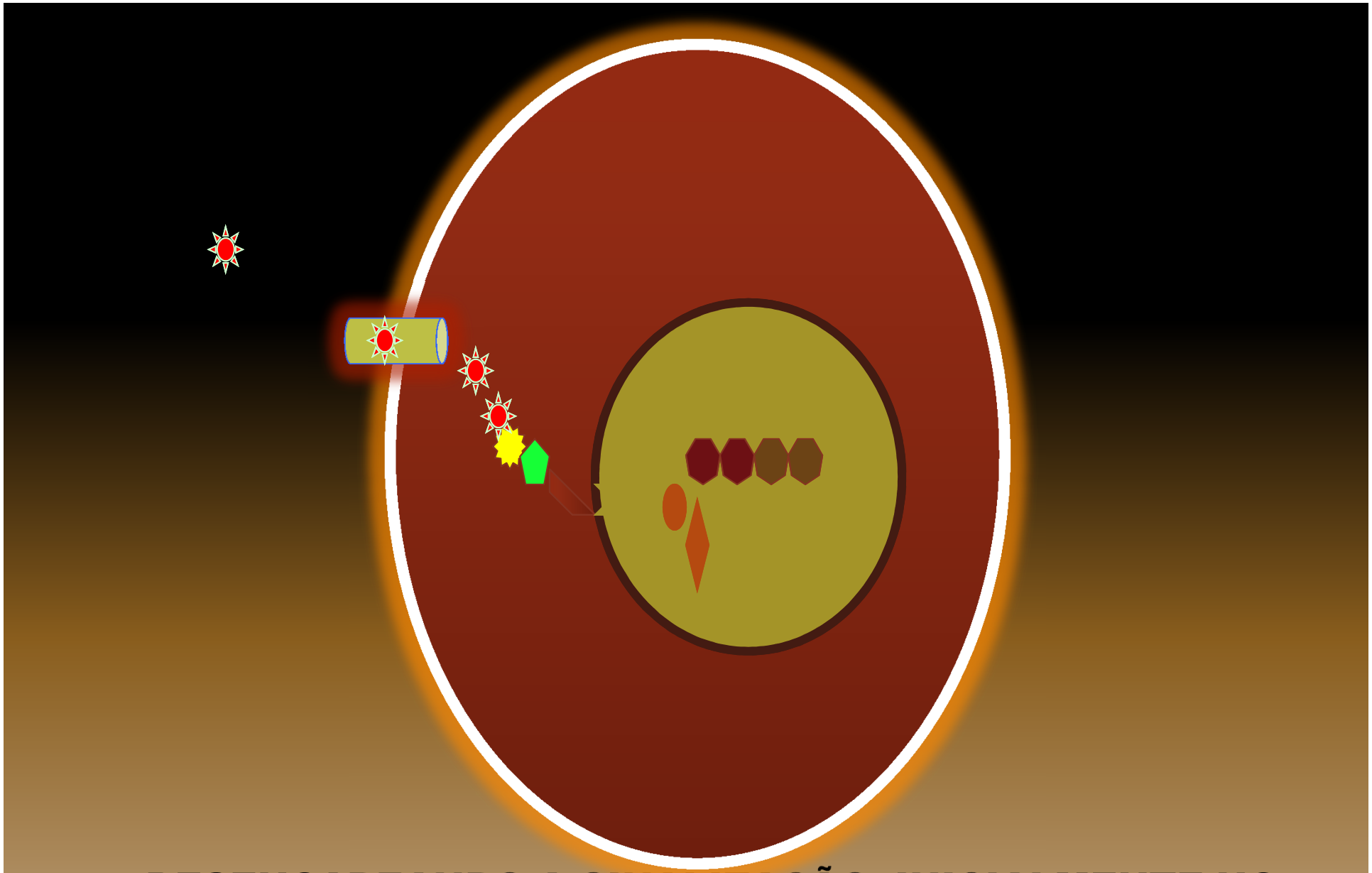
FATÔRES DE INDUÇÃO CELULAR...



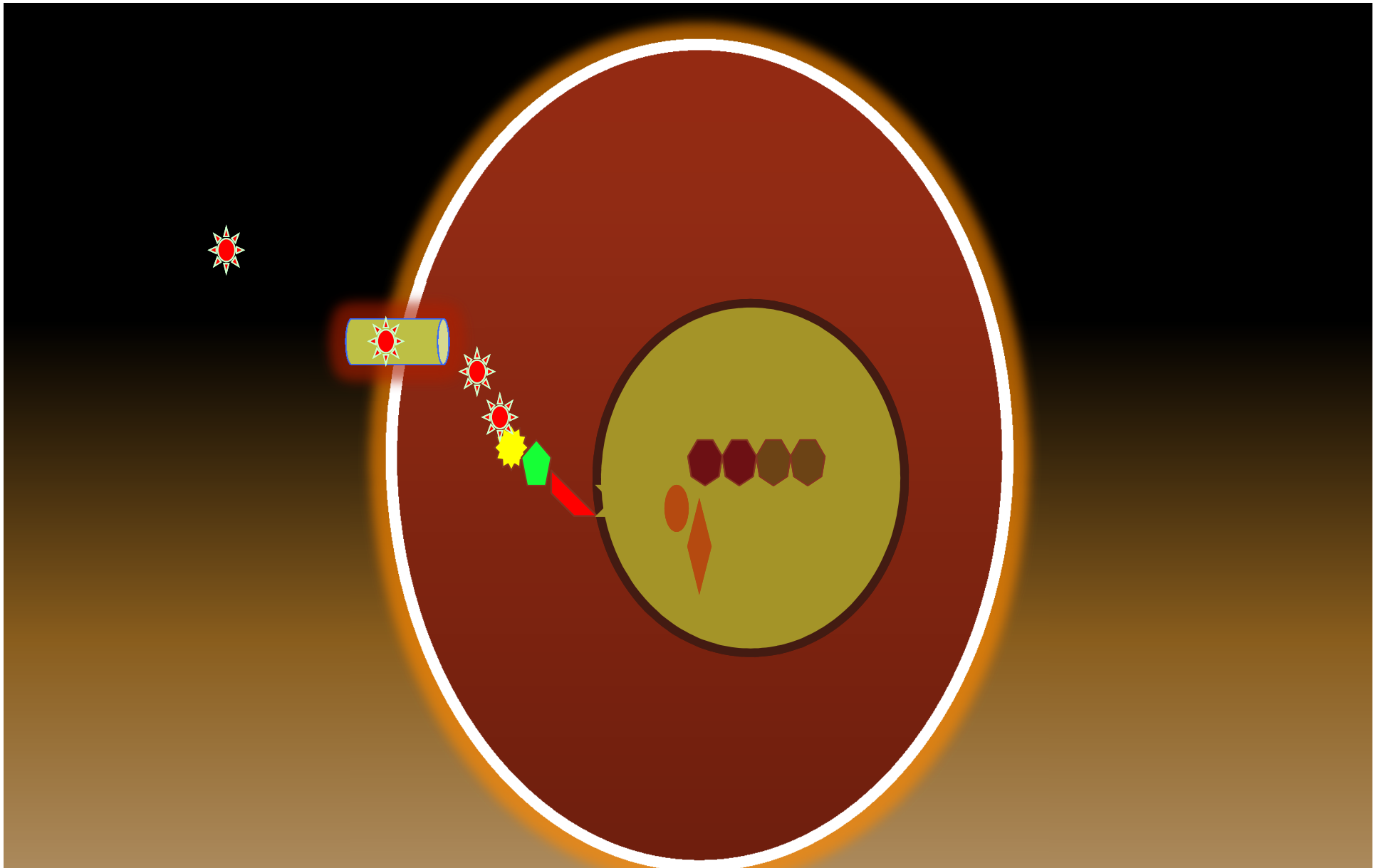
...OS INDUTORES PENETRAM NA CELULA ATRAVÉS DO RECEPTOR...



...E BUSCAM PROTEINAS, ENZIMAS E HORMÔNIOS ESPECÍFICOS

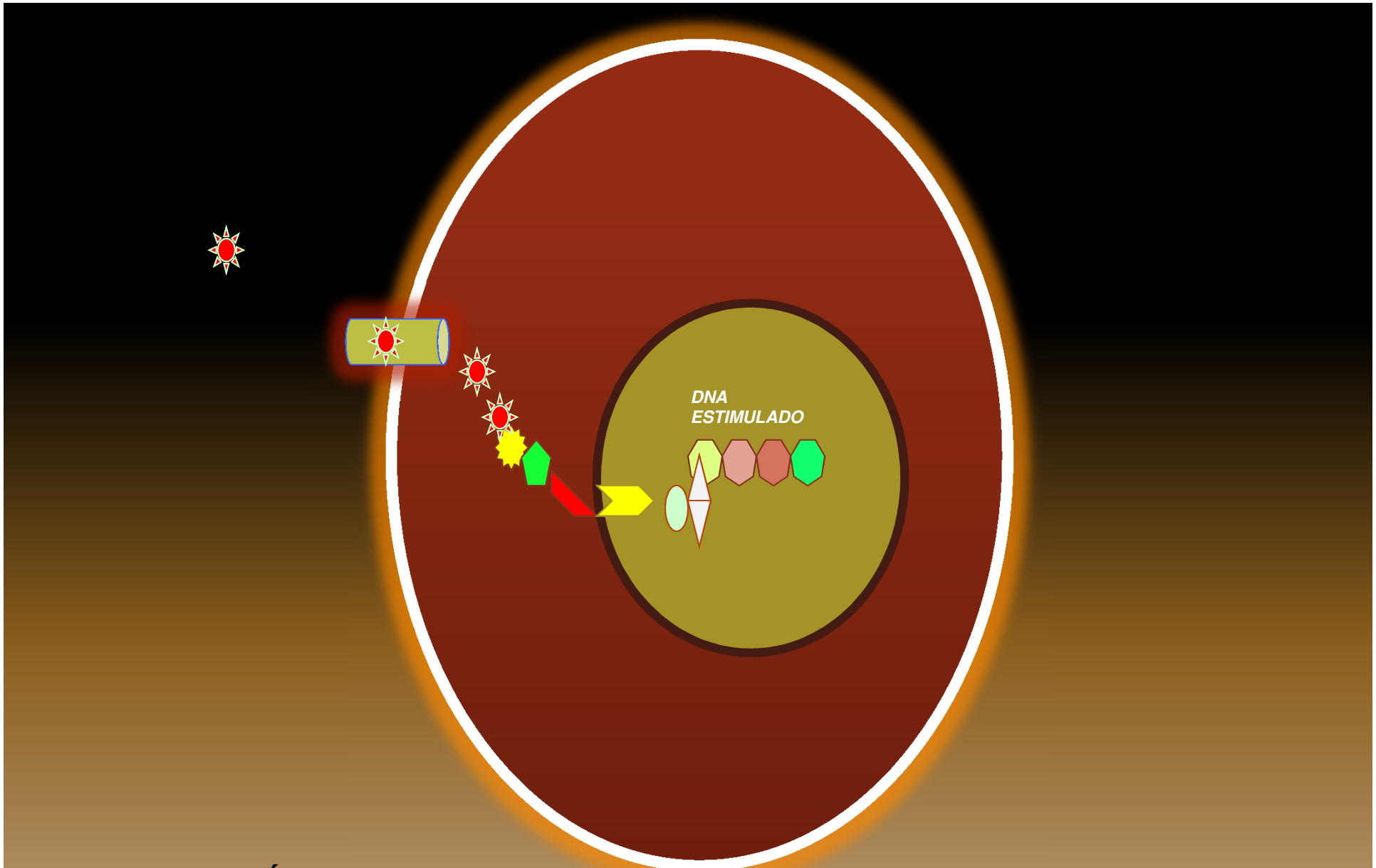


... DESENCADEANDO A SINALIZAÇÃO, INICIALMENTE NO CITOPLASMA...



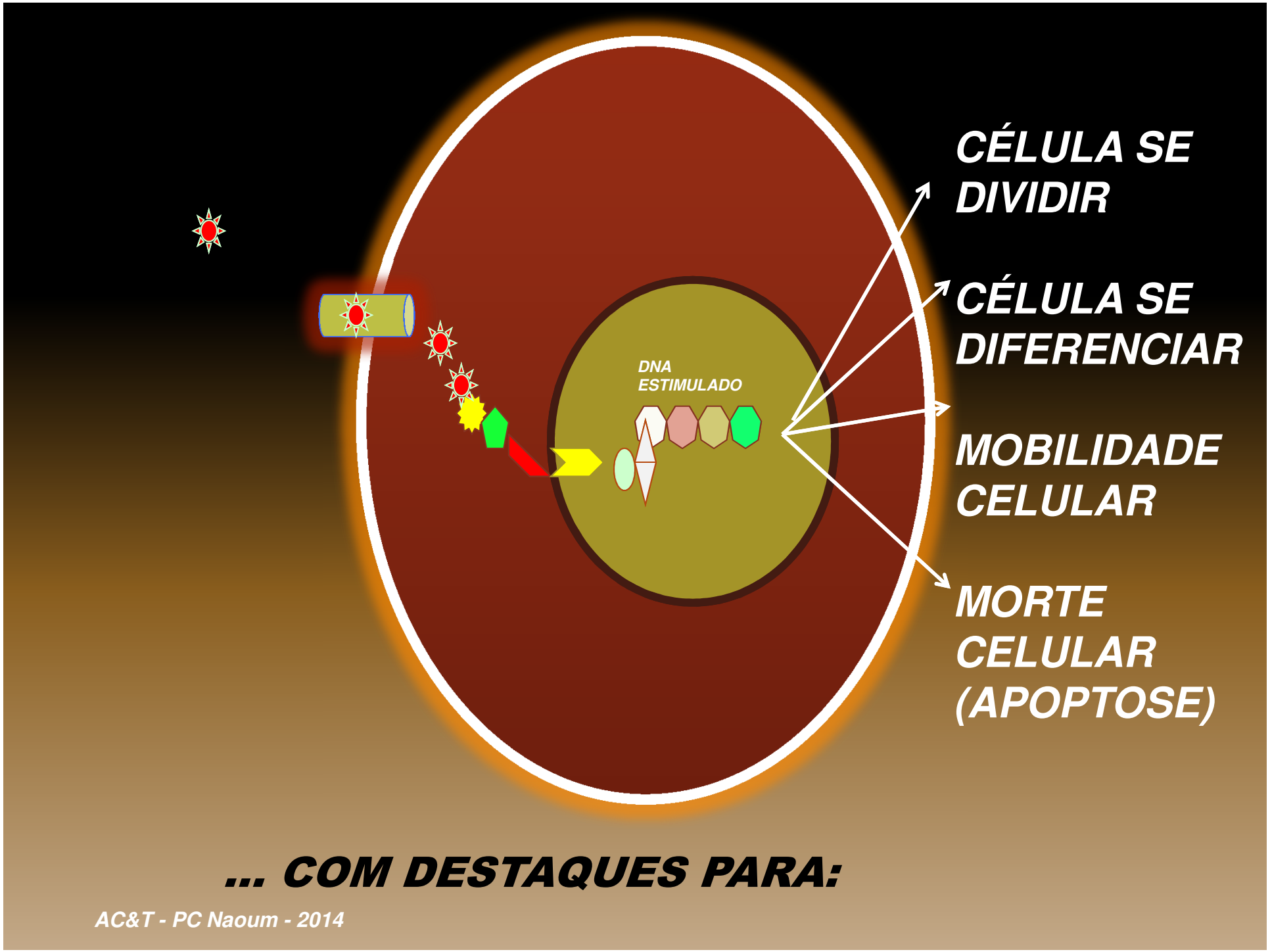
...QUE ESTIMULAM REAÇÕES QUÍMICAS EM DIREÇÃO AO NÚCLEO CELULAR, ONDE ESTÃO IMPORTANTES COMANDOS...

AC&T - PC Naoum - 2014



... ESSES ESTÍMULOS ATIVAM DIFERENTES TIPOS DE PROTEINAS E ENZIMAS ...

AC&T - PC Naoum - 2014


DNA
ESTIMULADO
CÉLULA SE DIVIDIR
CÉLULA SE DIFERENCIAR
MOBILIDADE CELULAR
MORTE CELULAR (APOPTOSE)
... COM DESTAQUES PARA:
AC&T - PC Naoum - 2014

QUANDO OCORREM ALTERAÇÕES NA INDUÇÃO OU NAS SINALIZAÇÕES, CONFORME OS EXEMPLOS ABAIXO

1- EXCESSO DE INDUTORES DE SINAIS OU INDUÇÃO ADQUIRIDA POR CONTAMINAÇÃO POR ALGUNS TIPOS DE VIRUS

QUANDO OCORREM ALTERAÇÕES NA INDUÇÃO OU NAS SINALIZAÇÕES, CONFORME OS EXEMPLOS ABAIXO

1- EXCESSO DE INDUTORES DE SINAIS OU INDUÇÃO ADQUIRIDA POR CONTAMINAÇÃO POR ALGUNS TIPOS DE VIRUS

2- AMPLIFICAÇÃO (AUMENTO) OU MUTAÇÃO DE RECEPTORES CELULARES,

QUANDO OCORREM ALTERAÇÕES NA INDUÇÃO OU NAS SINALIZAÇÕES, CONFORME OS EXEMPLOS ABAIXO

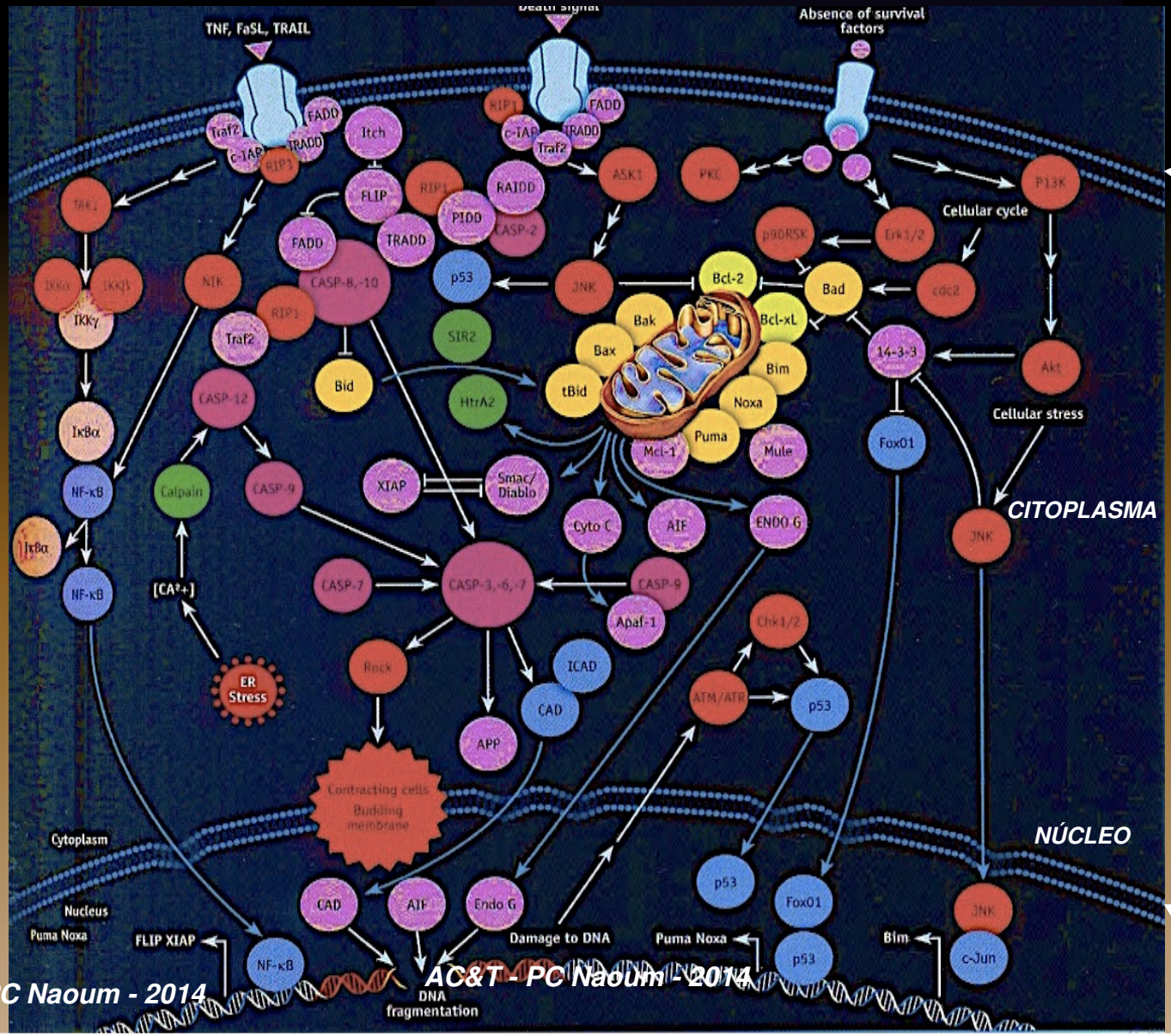
1- EXCESSO DE INDUTORES DE SINAIS OU INDUÇÃO ADQUIRIDA POR CONTAMINAÇÃO POR ALGUNS TIPOS DE VIRUS

2- AMPLIFICAÇÃO (AUMENTO) OU MUTAÇÃO DE RECEPTORES CELULARES,

3- MUTAÇÃO, AMPLIFICAÇÃO OU REDUÇÃO DE EM UM OU MAIS SINALIZADORES QUE PROMOVEM OS DIVERSOS COMANDOS CELULARES

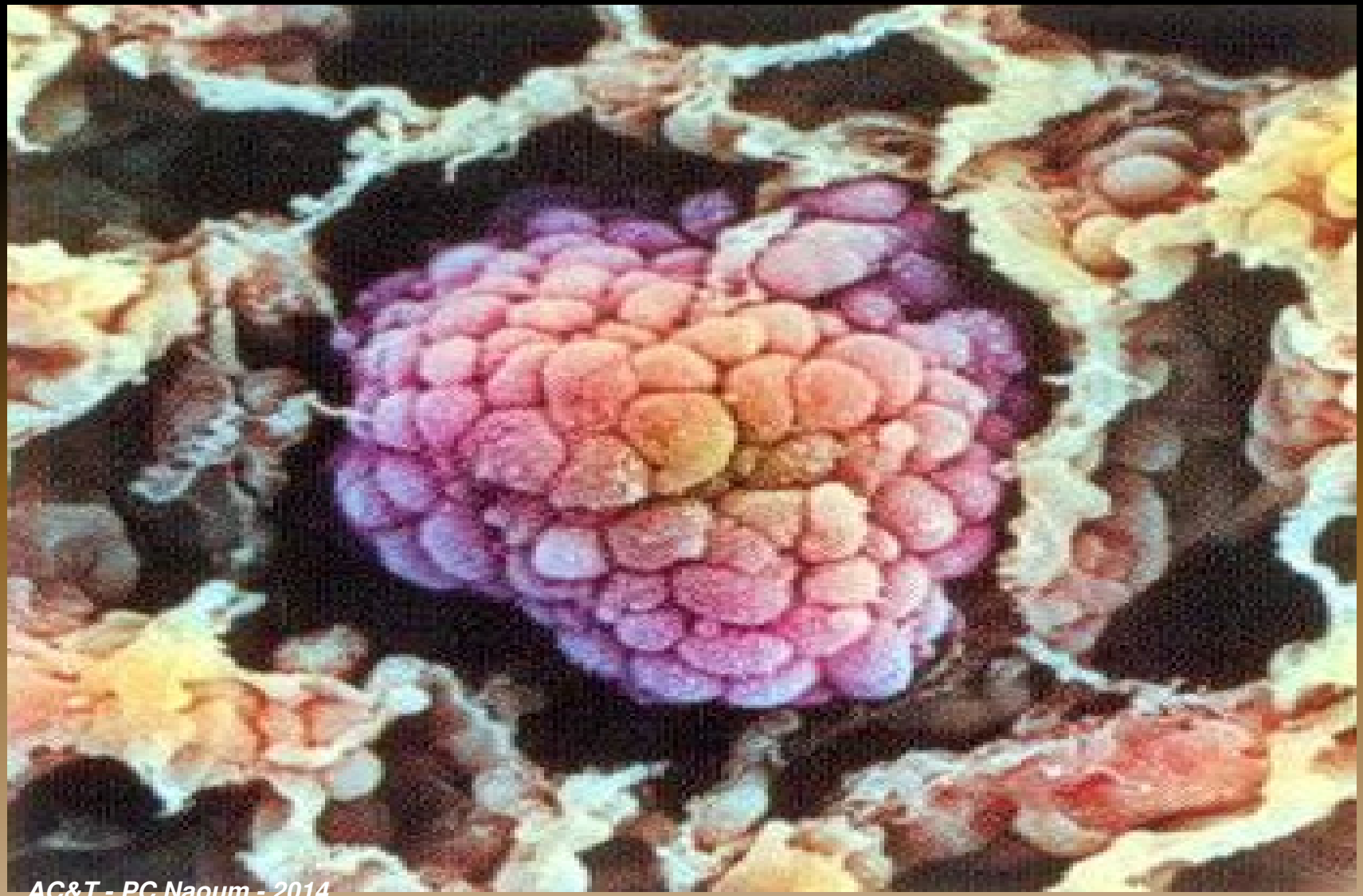
EM RESUMO, PARA ENTENDER AS CAUSAS DE UM CÂNCER É PRECISO CONHECER OS PRINCIPAIS COMPONENTES DA SINALIZAÇÃO CELULAR

[redacted]



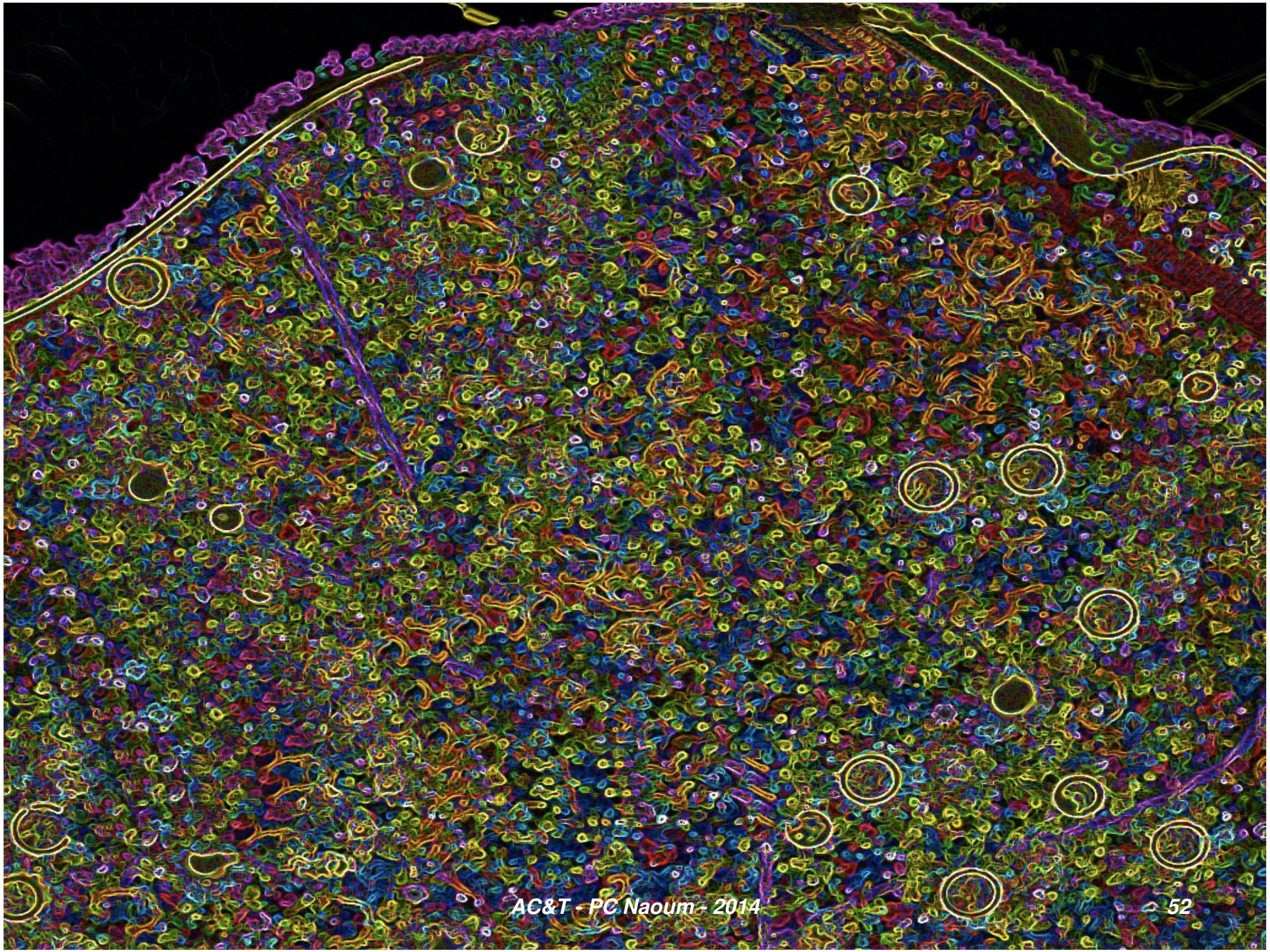
AC&T - PC Naoum - 2014

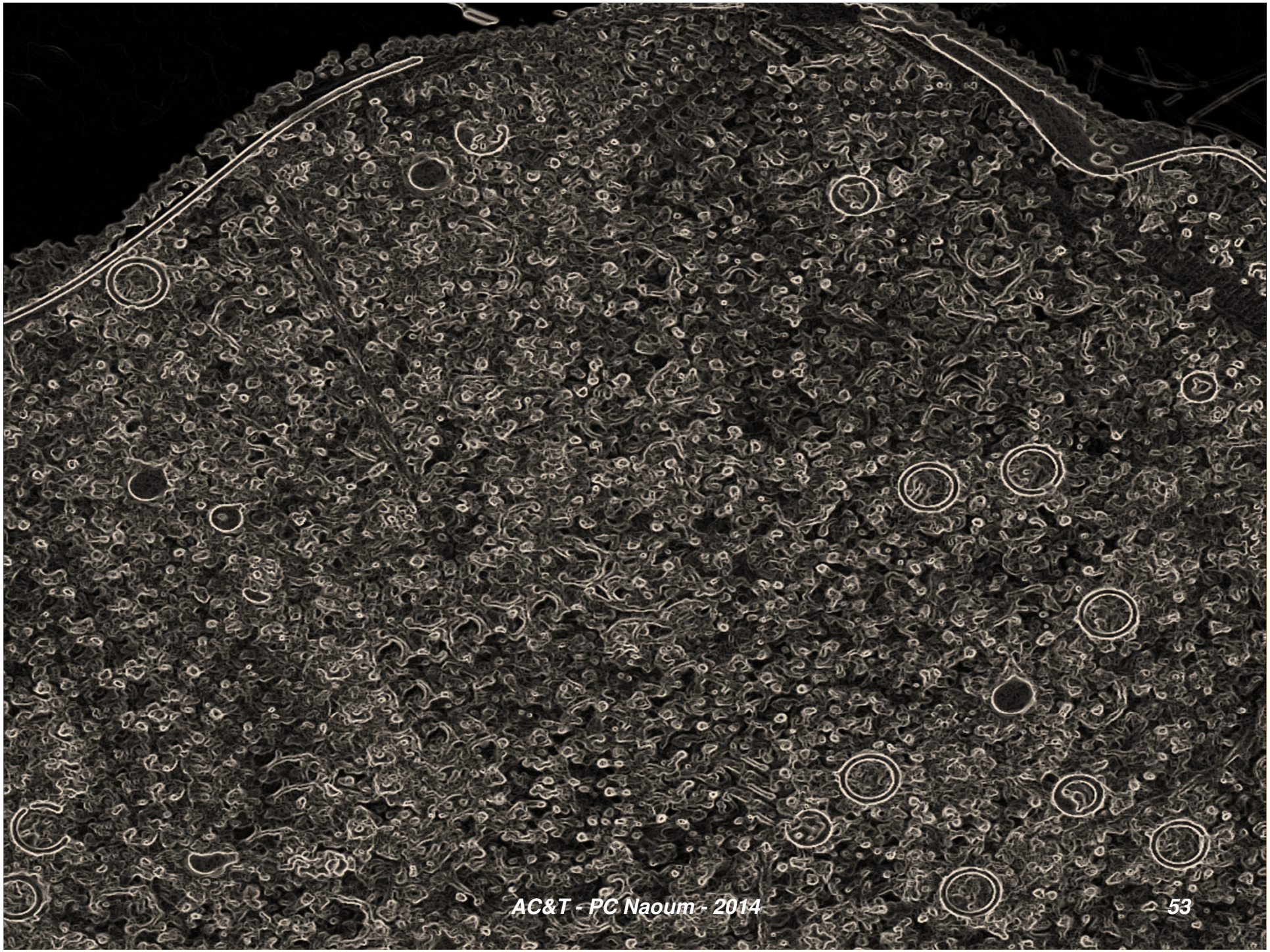
CONCLUINDO: A SOMATORIA DESSES PROCESSOS FORMAM O TUMOR PRIMARIO

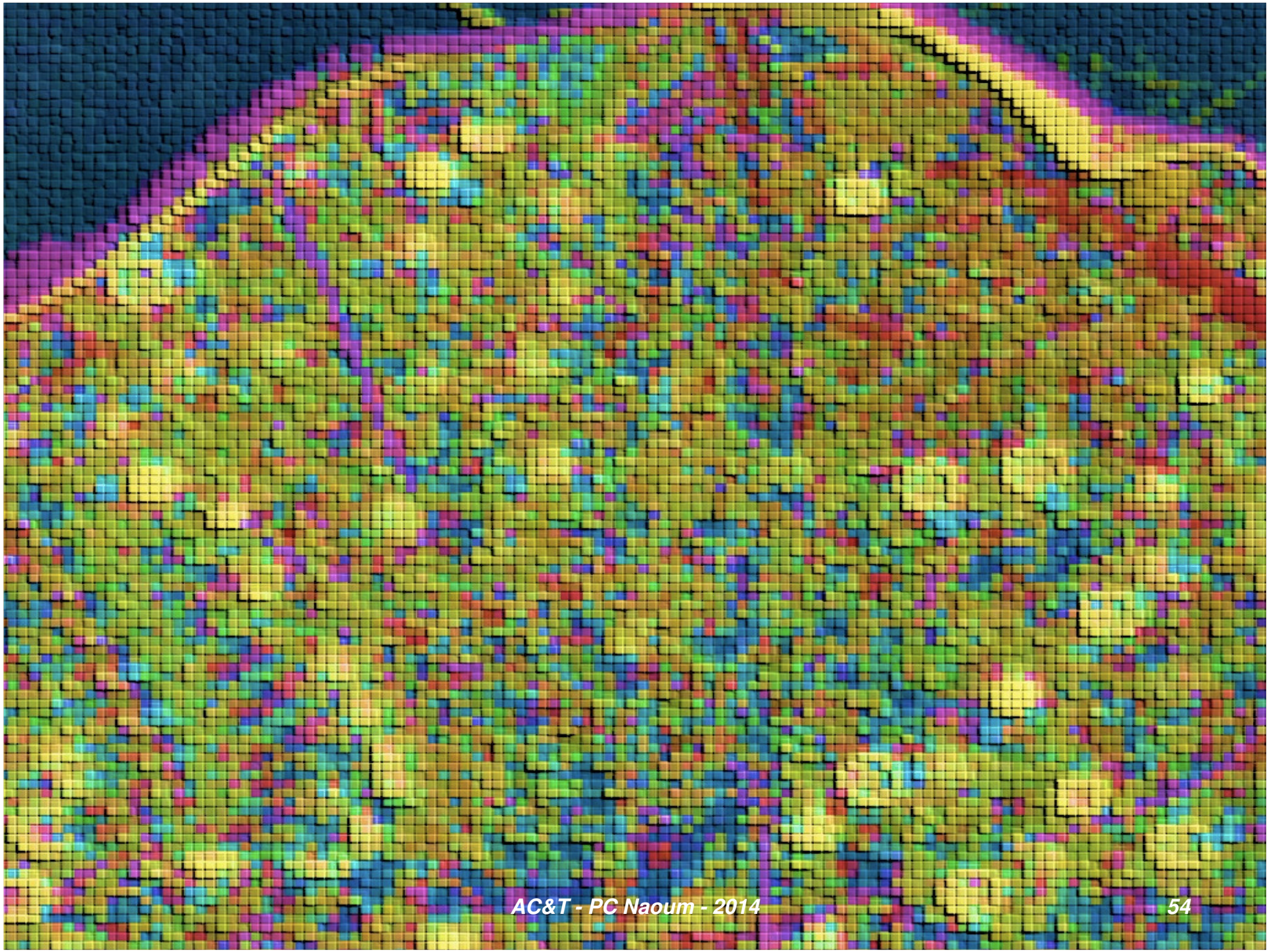


7-ESTUDO DE TUMORES POR BIOLOGIA MOLECULAR

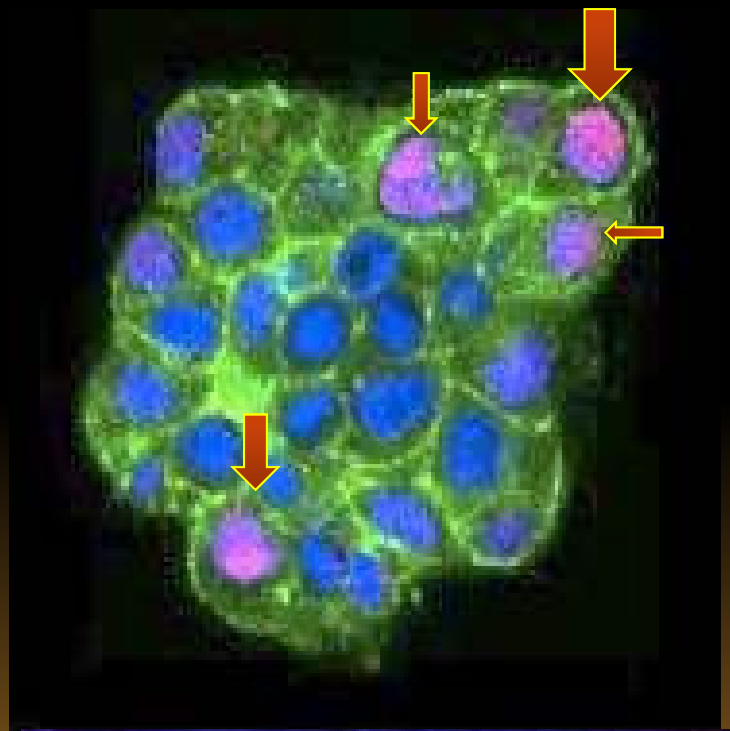
Conceitos científicos de suporte:
****Biologia celular***
****Biologia molecular***
****Farmacologia do câncer***
****Tecnologias de separação celular, fracionamento de componentes celulares e determinação de estrutura molecular***







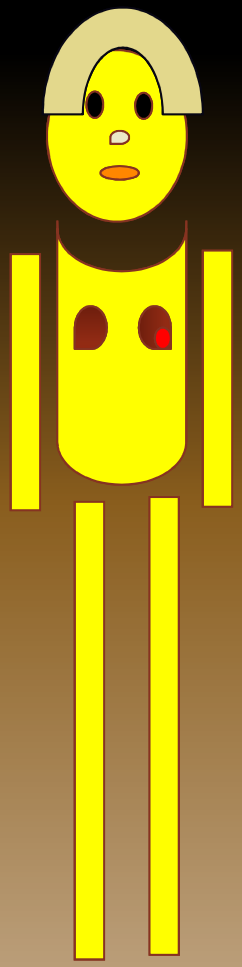
O CONHECIMENTO DAS SINALIZAÇÕES PERMITEM CONHECER A RELAÇÃO DE DETERMINADOS TIPOS DE CÉLULAS TUMORAIS COM AS ALTERAÇÕES MOLECULARES DE GENES QUE SINTETIZAM MOLÉCULAS SINALIZADORAS E RECEPTORAS



PC NAOUM
AC&T

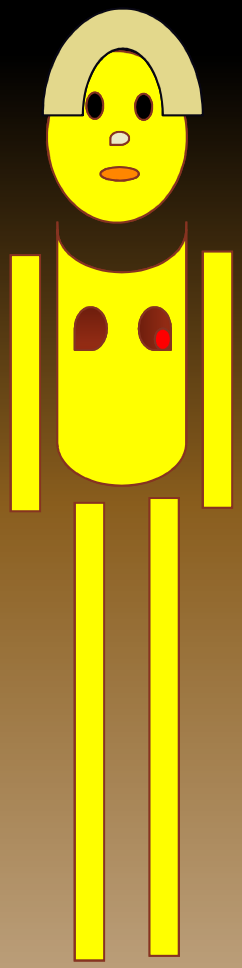
...BEM COMO AS MELHORES ESTRATÉGIAS PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS COM ALVOS ESPECÍFICOS OU MEDICAMENTOS PERSONALIZADOS, CAPAZES DE BLOQUEAREM, O CRESCIMENTO TUMORAL EM MUITOS TIPOS DE CÂNCER, CONFORME O EXEMPLO DO PRÓXIMO SLIDE.

TERAPIA PERSONALIZADA PARA CÂNCER DE MAMA



1- INICIALMENTE SE FAZ BIÓPSIA DO TUMOR E COLETAM-SE ÁREAS COM MAIS DE 30% DE CÉLULAS AFETADAS

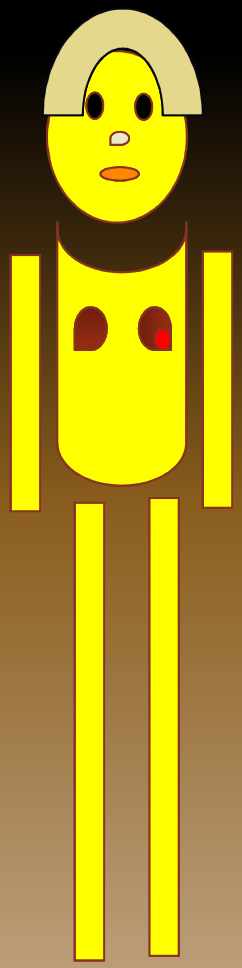
TERAPIA PERSONALIZADA PARA CÂNCER DE MAMA



1- INICIALMENTE SE FAZ BIÓPSIA DO TUMOR E COLETAM-SE ÁREAS COM MAIS DE 30% DE CÉLULAS AFETADAS

2- BASEANDO-SE EM INFORMAÇÕES CLÍNICAS E HISTÓRIA FAMILIAR DO PACIENTE, O MÉDICO SOLICITA UM OU MAIS TESTES PARA **DETECÇÃO DE MUTAÇÃO**, POR EXEMPLO: SINALIZADORES CELULAR DE **RAS**, PARA O RECEPTOR **HER2**, OU PARA O GENE SUPRESSOR **BRCA1.**

TERAPIA PERSONALIZADA PARA CÂNCER DE MAMA

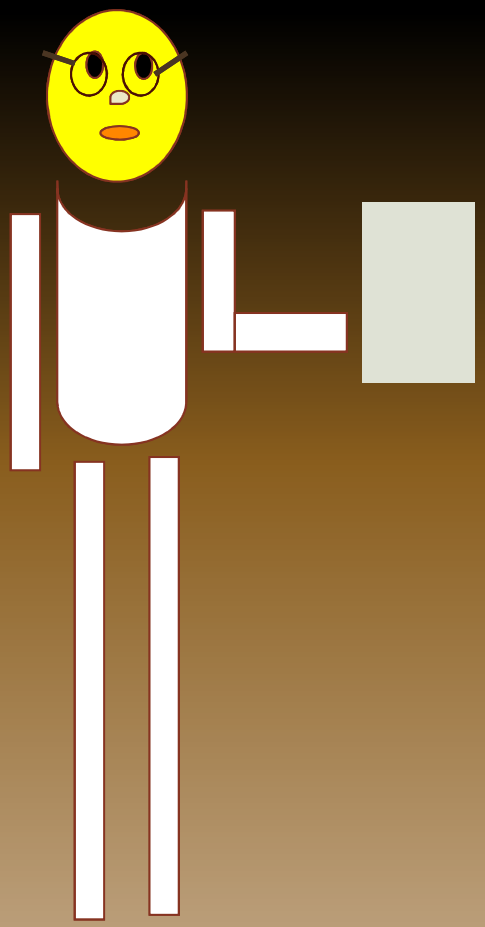


1- INICIALMENTE SE FAZ BIÓPSIA DO TUMOR E COLETAM-SE ÁREAS COM MAIS DE 30% DE CÉLULAS AFETADAS

2- BASEANDO-SE EM INFORMAÇÕES CLÍNICAS E HISTÓRIA FAMILIAR O MÉDICO SOLICITA UM OU MAIS TESTES PARA DETECÇÃO DE MUTAÇÃO, POR EXEMPLO: SINALIZADORES CELULAR DE KRAS, PARA O RECEPTOR HER2, OU PARA O GENE SUPRESSOR BRCA1.

3- NESTE EXEMPLO O MÉDICO SOLICITOU A AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DE KRAS. P21

RESULTADO GENÉTICO PARA DECISÃO TERAPÊUTICA



Cliente: M.E.R. *Sexo: F*
Idade:56anos
Médico solicitante: Dr.Aderbal Labreda
Data de recebimento: 12/06/14 *Data da análise: 14/06/14*

Exame solicitado: Sequenciamento dos genes NRAS e KRAS
Resumo clínico: Tumor de mama com metástase para medula

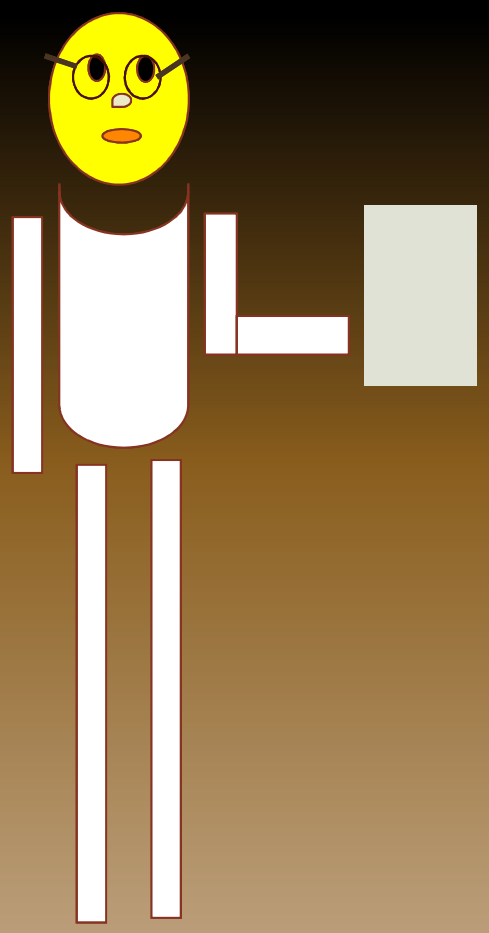
Resumo dos resultados:
Microscopia: Amostra contendo 70% de células tumorais
Análise de Mutações: A análise molecular detectou mutação p21 no gene KRAS

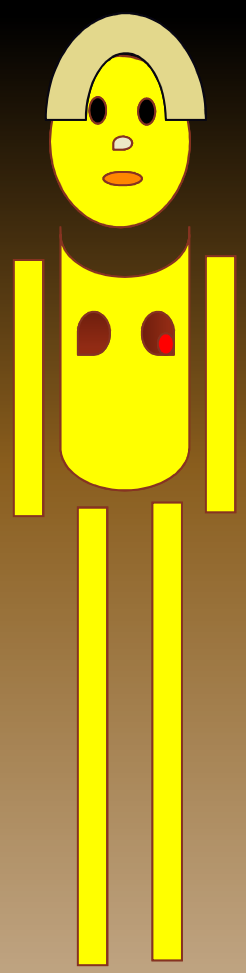
Detalhamento dos resultados:

Região gênica		Há mutação?
Notação		
KRAS	Exon 2	Sim
p21 G>T		
KRAS	Exon 3	Não
NRAS	Exon 2	Não
NRAS	Exon 3	Não

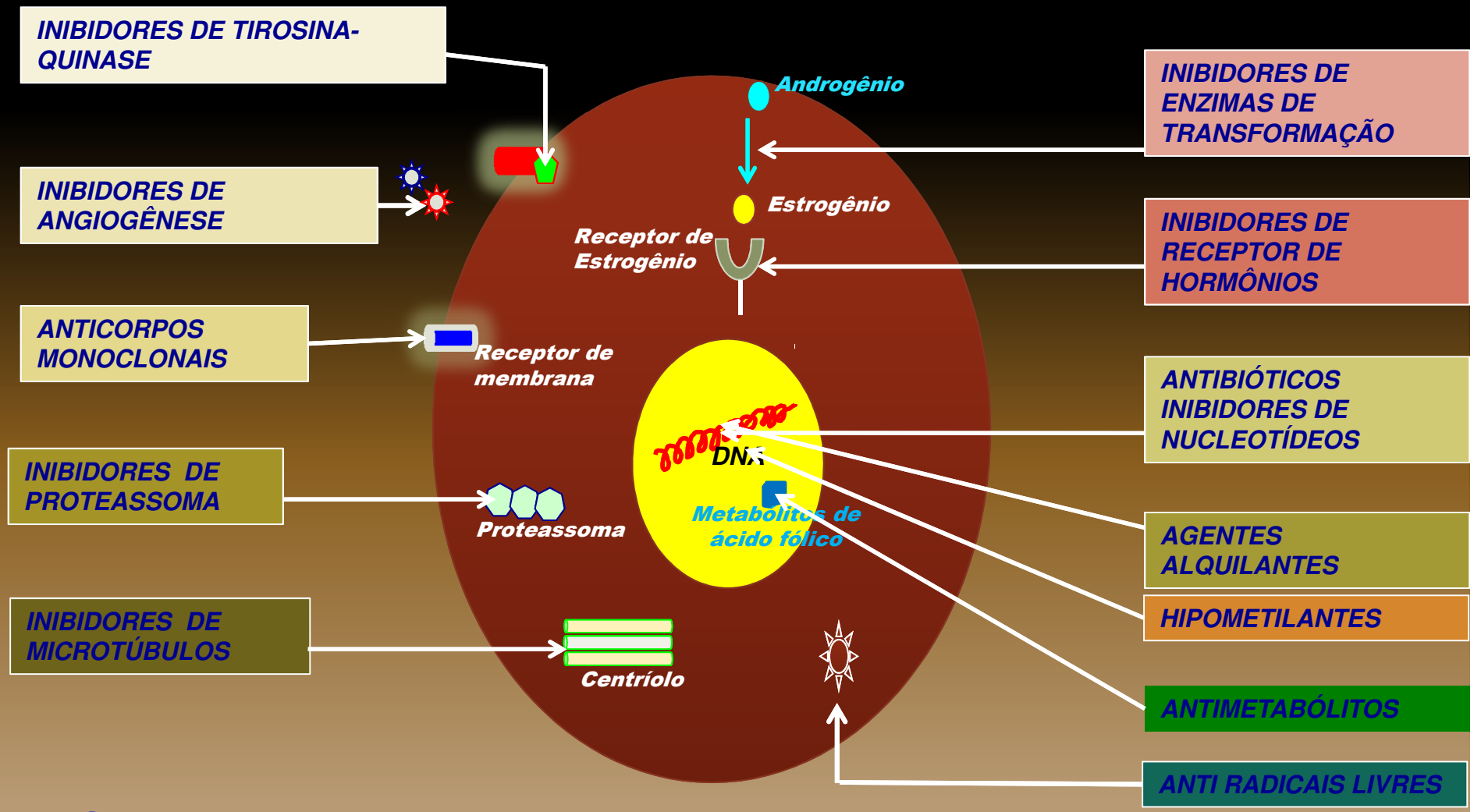
Interpretação: Positivo para KRAS p21. Esta mutação resulta na substituição de Guanina por Timina, fato que amplifica a ação da sinalização de RAS.

RESULTADO GENÉTICO
PARA DECISÃO TERAPÊUTICA: ***O MÉDICO INFORMA PARA A PACIENTE QUE A AMPLIFICAÇÃO DO GENE RAS CAUSADA PELA MUTAÇÃO P.21 FAZ COM QUE SUAS CÉLULAS TRANSFORMADAS (TUMORAIS) SE DIVIDEM INTENSAMENTE.***

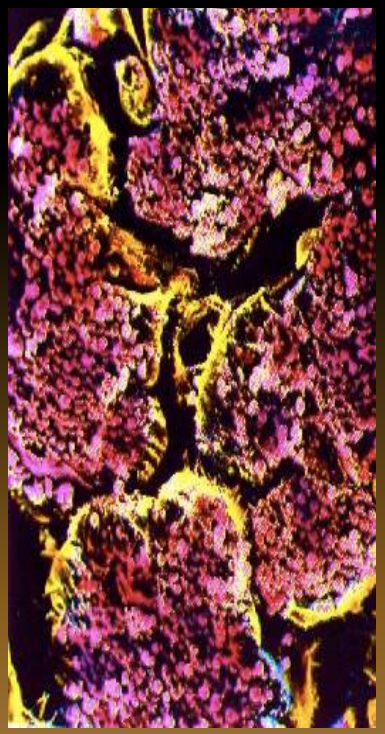




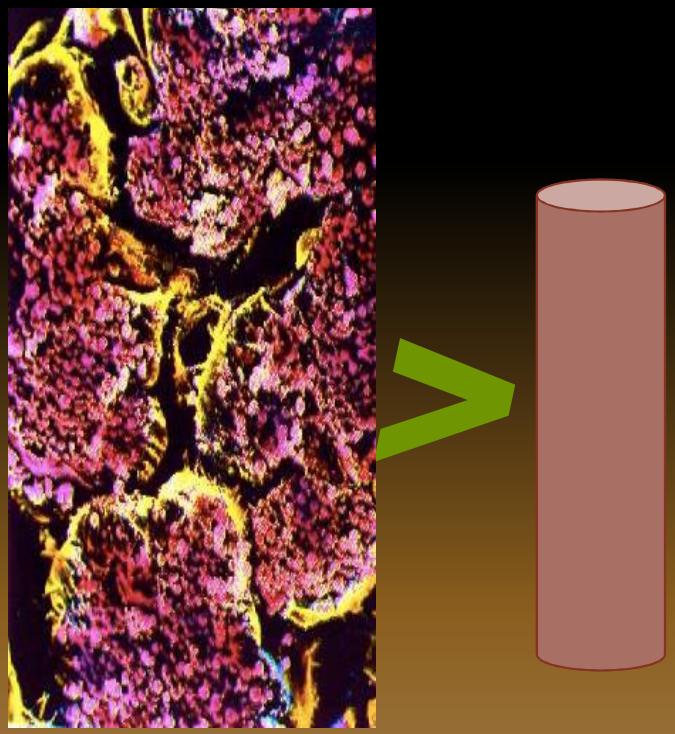
CITOESPECIFICIDADES DAS AÇÕES DE DROGAS ANTI-TUMORAIS



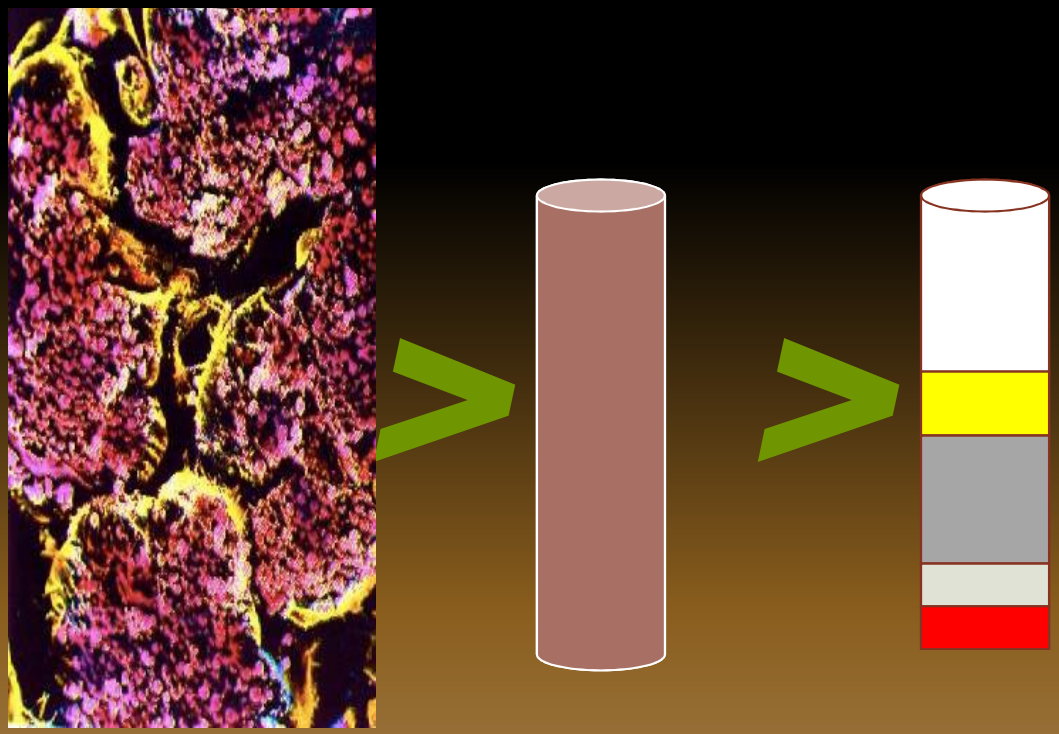
APRESENTAREMOS UM RESUMO TÉCNICO DE COMO SÃO IDENTIFICADOS OS GENES QUE SÃO SINALIZADORES CELULARES



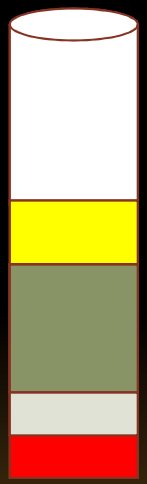
1-COLETAM-SE CÉLULAS DE UM TECIDO, DESDE QUE ESTE TENHA PELO MENOS 30% DE CÉLULAS COM CARACTERÍSTICAS TUMORAIS



2-UMA QUANTIDADE DE CÉLULAS É RETIRADA DO TUMOR E DELA SE FAZ UM HOMOGENIZADO CELULAR



3- SUBMETE-SE O HOMOGENIZADO CELULAR À CENTRIFUGAÇÃO COM FICOLL EM UM DETERMINADO GRADIENTE DE ROTAÇÃO (POR EX.: 14.000 g). ESTA TÉCNICA SEPARA MILHARES DE PROTEINAS, CONFORME SUA PRESENÇA NA CÉLULA: CITOPLASMA, NÚCLEO OU MITOCÔNDRIAS



ÁGUA CELULAR

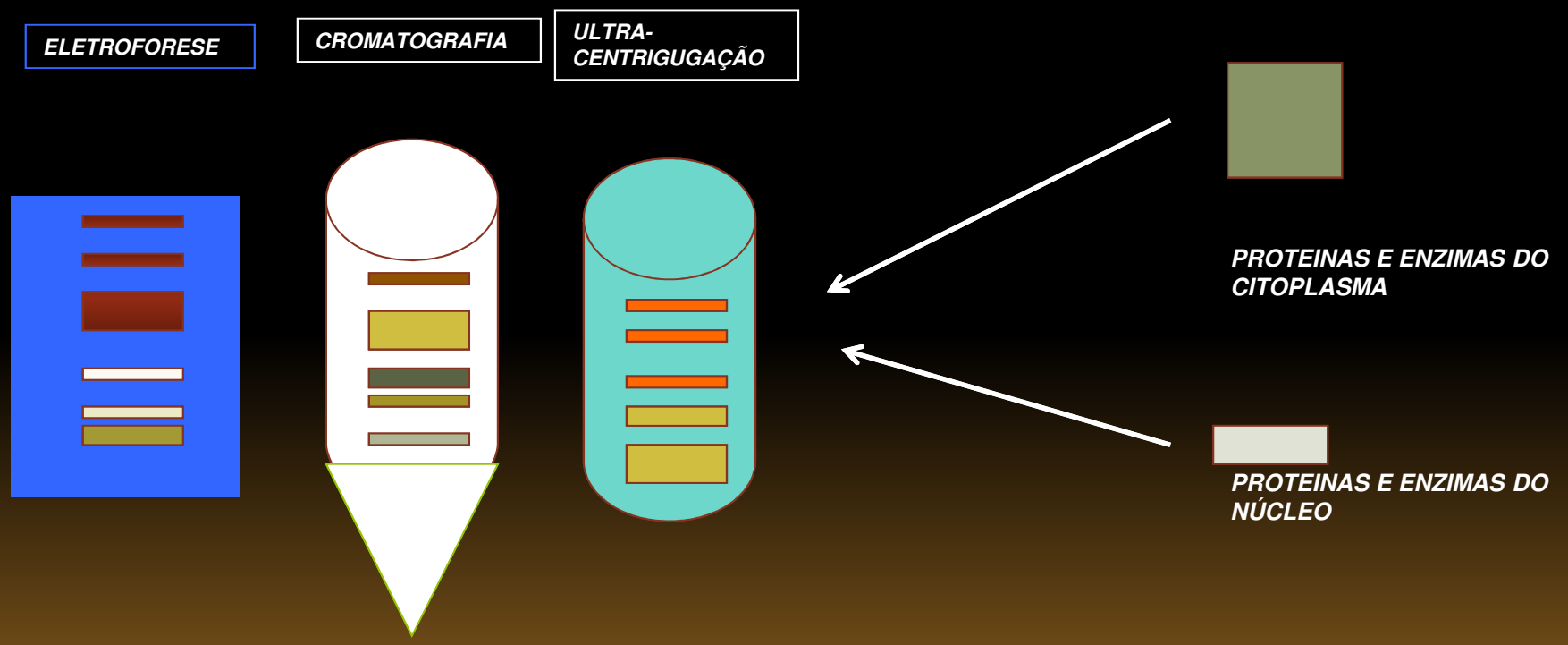
LÍPIDEOS (EX: COLESTEROL)

PROTEINAS E ENZIMAS DO CITOPLASMA

PROTEINAS E ENZIMAS DO NÚCLEO

MITOCÔNDRIAS

DESSE CONJUNTO DE PRODUTOS ISOLAM-SE, POR EXEMPLO, PROTEINAS E ENZIMAS DO CITOPLASMA E DO NÚCLEO.



AS PROTEINAS E ENZIMAS SÃO SUBMETIDAS ÀS TÉCNICAS DE FRACIONAMENTOS ELETROFORÉTICOS, CROMATÓGRÁFICOS OU POR GRADIENTES DE CENTRIFUGAÇÃO.

POR MEIO DESSAS TÉCNICAS É POSSÍVEL RECONHECER E DIFERENCIAR VÁRIAS PROTEINAS E ENZIMAS.

OS PRODUTOS FRACIONADOS SÃO ISOLADOS E, DE CADA UM DELES, SE FAZ O SEQUENCIAMENTO DE AMINOÁCIDOS, OU DE BASES NUCLEARES, PARA CONHECER SUA COMPOSIÇÃO QUÍMICA

GLU ASP LYS TYR GLU GLN VAL MET CYS CYS TRE TRP ASP....

UMA OPÇÃO É FAZER O SEQUENCIAMENTO DE AMINOÁCIDOS DA PROTEINA ISOLADA...

GLU ASP LYS TYR GLU GLN VAL MET CYS CYS TRE TRP ASP....

GAG GAU AAA UAU GAG CAG GUG AUG UGU UGU ACA UGG GAU ...

E POSTERIORMENTE FAZER A CORRELAÇÃO ENTRE CADA AMINOÁCIDO E SUAS CORRESPONDENTES BASES NUCLEADAS (NUCLEOTÍDEOS), E ASSIM... ...

GLU ASP LYS TYR GLU GLN VAL MET CYS CYS TRE TRP ASP....

GAG GAU AAA UAU GAG CAG GUG AUG UGU UGU ACA UGG GAU ...

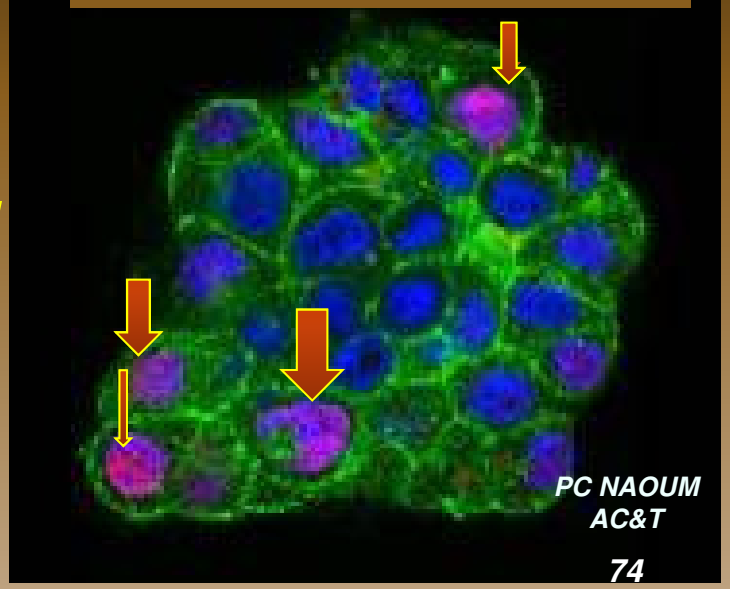
...É POSSÍVEL DETERMINAR POR ANÁLISES MOLECULARES OS GENES E OS CROMOSSOMOS CORRESPONDENTES DE CADA PROTEINA E ENZIMA SINTETIZADAS, POSSIBILITANDO O ESTUDO DE SUAS AÇÕES NAS CÉLULAS.

8-GENES QUE ATUAM COMO INDUTORES BIOLÓGICOS DE TUMORES

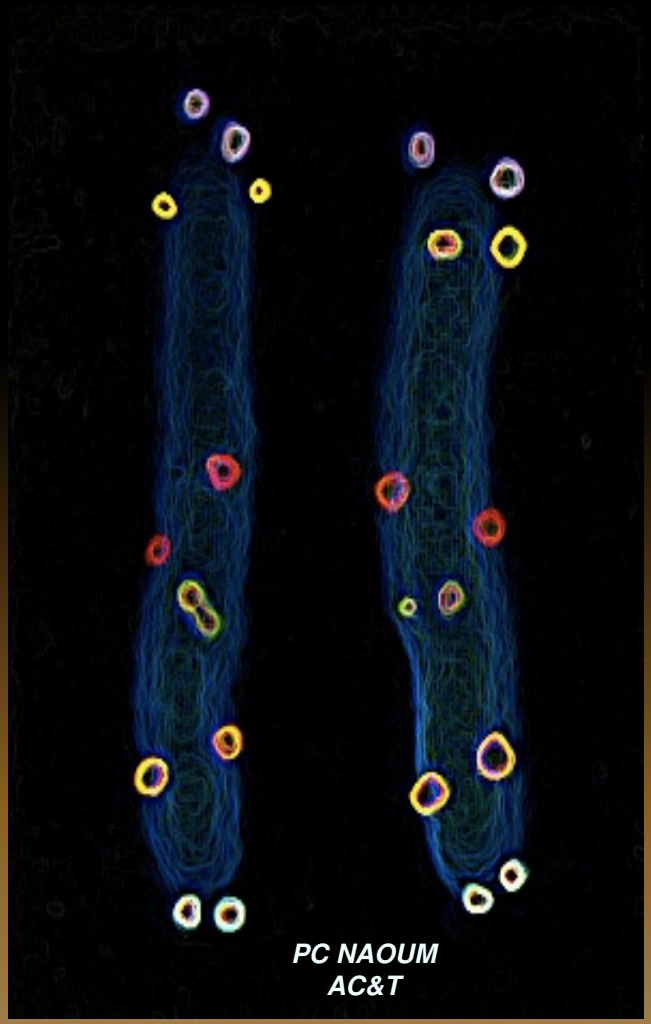
Conceitos científicos de suporte:
****Genoma do câncer***
****Mutações específicas***
****Diagnósticos por biópsias, imagens e moleculares***

UMA PESQUISA REALIZADA EM 3284 TUMORES PROVENIENTES DE 200 TIPOS DIFERENTES DE CÂNCER MOSTROU AS SEGUINTES CONCLUSÕES:

INÍCIO DO DESENVOLVIMENTO TUMORAL- as setas mostram o início da implantação de células tumorais num tecido



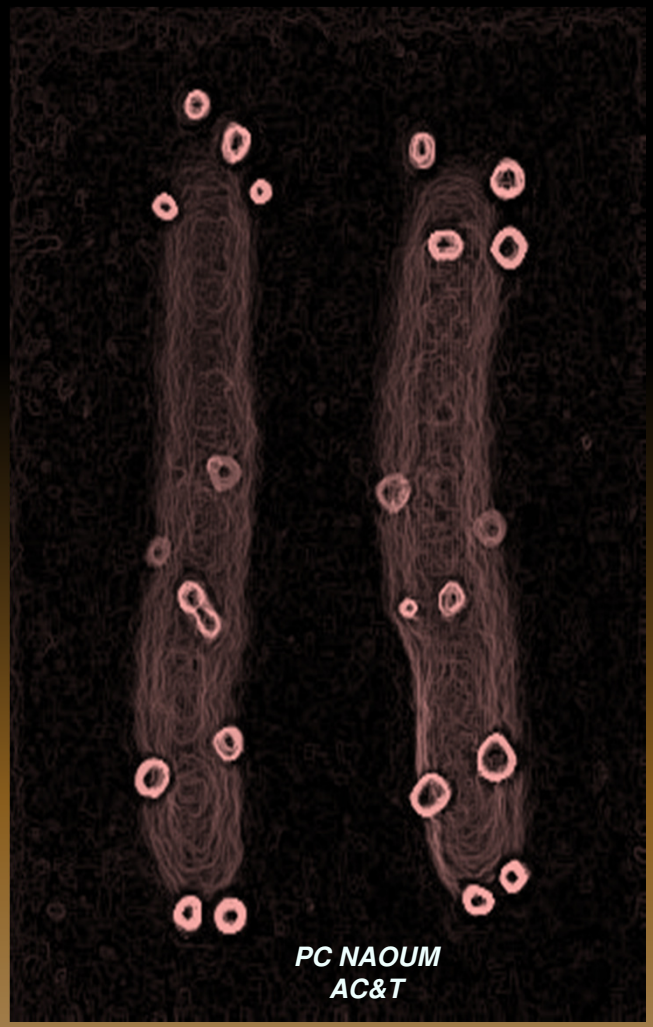
HÁ 294.881 MUTAÇÕES CAUSADORAS DE CÂNCER E AS MESMAS ESTÃO DISTRIBUIDAS ENTRE 125 GENES MUT-DRIVERS, OU SEJA, GENES QUE DIRECIONAM OS TIPOS DE CÂNCER.



VÁRIOS GENES MUT-DRIVERS NO CROMOSSOMO 7

FONTE: SCIENCE, 339 (6127), 1546-1558, MARÇO DE 2013

HÁ TAMBÉM CÊRCA DE 250 GENES EPI-DRIVERS QUE SÃO AQUELES INFLUENCIADOS PELO MEIO AMBIENTE E HÁBITOS PESSOAIS E QUE AFETAM INDIRETAMENTE O DNA, QUER SEJA DESTRUINDO AS HISTONAS , OS TELÔMEROS OU AUMENTANDO A CONCENTRAÇÃO DE INDUTORES DA SINALIZAÇÃO CELULAR.



FONTE: SCIENCE, 339 (6127), 1546-1558, MARÇO DE 2013

AS EVIDÊNCIAS GENÉTICAS MOSTRAM QUE

*HÁ TUMORES SÓLIDOS COM 33 A 66 MUTAÇÕES EM DIFERENTES GENES
(EX: COLON, MAMA,CÉREBRO E PÂNCREAS).

*HÁ OUTROS COM MAIS DE 100 MUTAÇÕES EM DIFERENTES GENES (EX: PULMÃO E MELANOMA).

*É IMPORTANTE DESTACAR QUE UM MESMO GENE MUTADO (EX: P 51, BCR, ETC) PODE CAUSAR DIFERENTES TIPOS DE TUMORES.

NÚMERO APROXIMADO DE MUTAÇÕES EM CADA TIPO DE CÂNCER

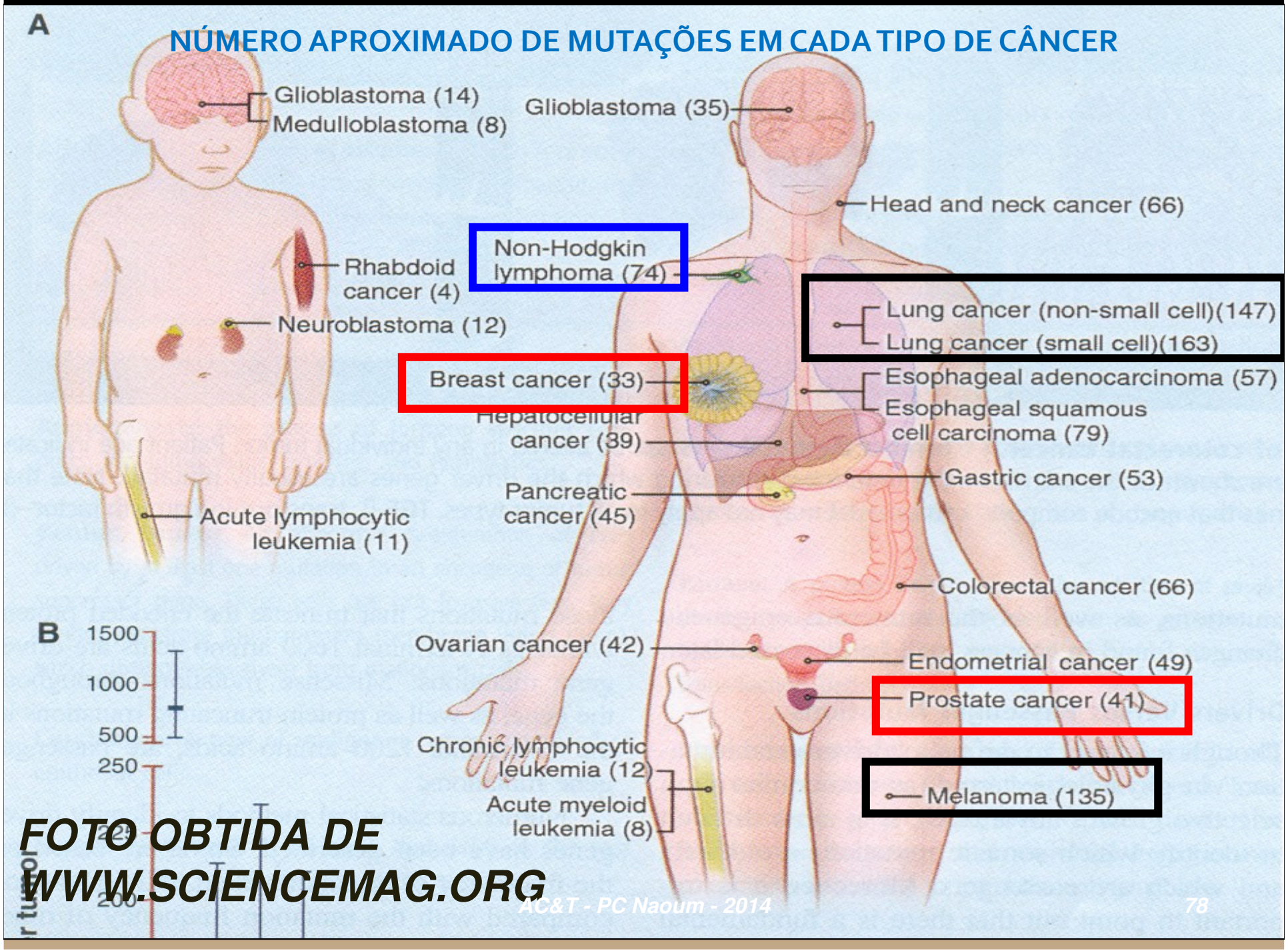


FOTO OBTIDA DE WWW.SCIENCEMAG.ORG

AS TECNOLOGIAS MOLECULARES ESTÃO SENDO DESENVOLVIDAS PARA EXPLICAREM:

1- AS ORIGENS E CAUSAS DOS TUMORES

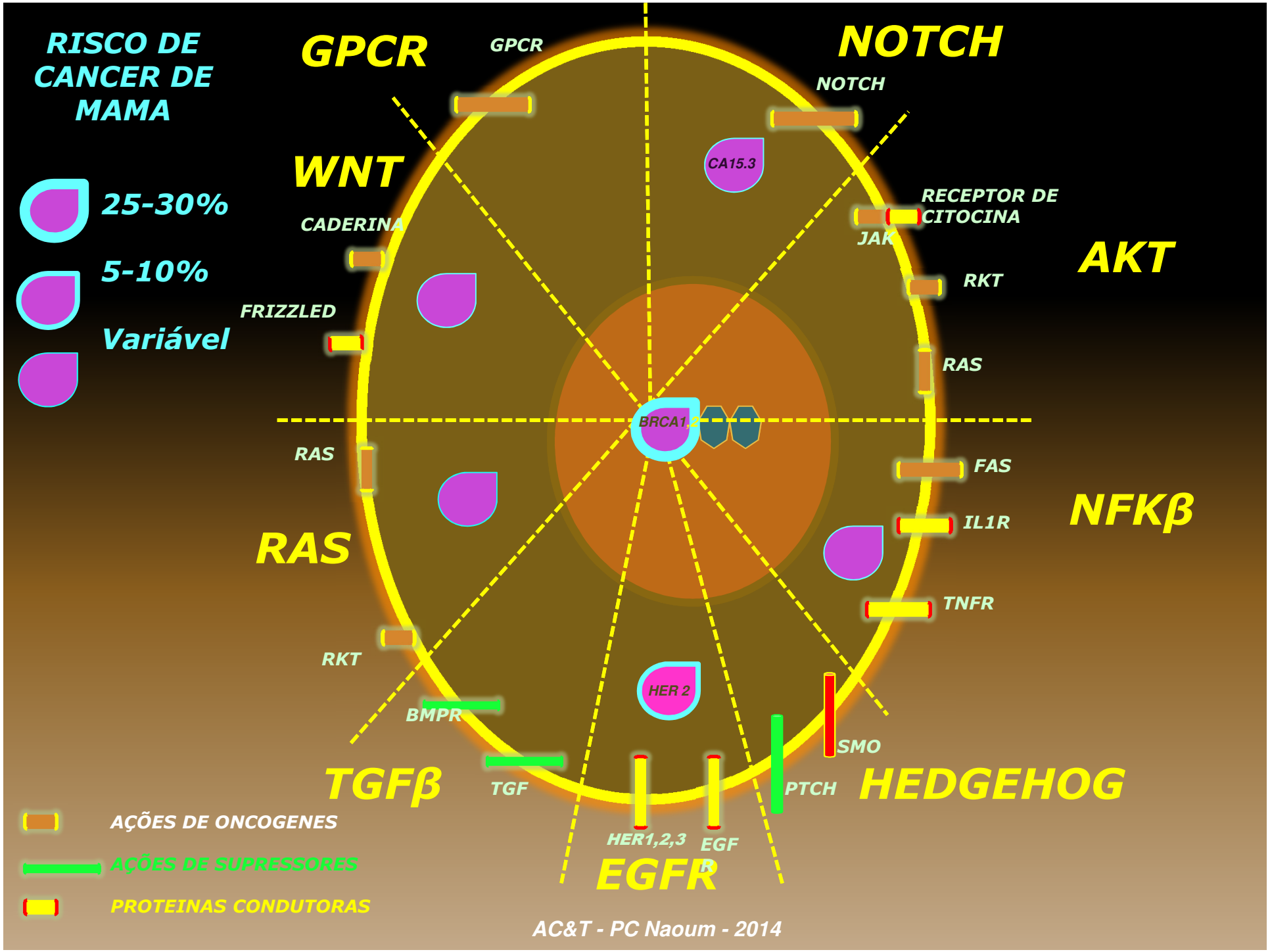
2- OS DIAGNÓSTICOS PRECISOS DE SUAS LESÕES

3- RELAÇÕES ENTRE DEFEITO MOLECULAR PARA CADA TIPO DE TUMOR

4- OS ALVOS MOLECULARES ESPECÍFICOS PARA A AÇÃO DAS DROGAS TERAPÊUTICAS.

DAS NOVE VIAS DE SINALIZAÇÕES CELULARES RELACIONADAS COM CÂNCER, SEIS ESTÃO ENVOLVIDAS NO CÂNCER DE MAMA, ALÉM DOS GENES SUPRESSORES BRCA1 E BRCA2

VIAS DE SINALIZAÇÃO	EXEMPLOS DE TIPOS DE CÂNCER
HEDGEHOG	Ca de Pele ,LMC, Meduloblastoma
RAS	Ca de Mama,Ovário,Pâncreas
WNT	Ca de Mama,Próstata,Glioblastoma
NF-kβ	Ca de Mama,Próstata,LL,Mieloma
AkT	Ca de Mama,Pulmão,Sarcoma
Notch	Ca de Mama,Próstata,Pulmão
TGF-β	Ca de Pâncreas, Coloretal,Gástrico
GCPR	Ca de Ovário,Tireóide,Coloretal
EGFR	Ca de Mama,Pulmão,Ovário,prostata

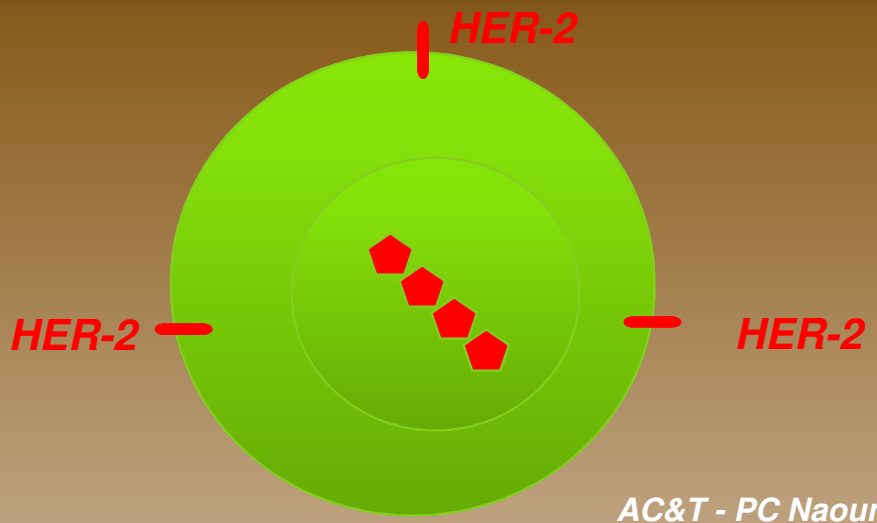

RISCO DE CANCER DE MAMA
25-30%
5-10%
Variável
GPCR
GPCR
NOTCH
NOTCH
WNT
CA15.3
RECEPTOR DE CITOCINA
JAK
CADERINA
AKT
RKT
FRIZZLED
RAS
BRCA1,2
RAS
FAS
NFKβ
IL1R
RAS
TNFR
RKT
HER 2
BMPR
SMO
TGFβ
TGF
PTCH
HEDGEHOG
HER1,2,3
EGF
EGFR
AÇÕES DE ONCOGENES
AÇÕES DE SUPRESSORES
PROTEINAS CONDUTORAS
AC&T - PC Naoum - 2014

ASSOCIAÇÃO ENTRE CITOPATOLOGIA E ANÁLISE MOLECULAR DO GENE HER 2 DO CÂNCER DE MAMA

A HIPER-EXPRESSÃO (OU AMPLIFICAÇÃO) DO GENE HER-2 É PREVALENTE EM 20 A 30% DAS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA.
AS AÇÕES TUMORAIS DESSE GENE SÃO MAIS AGRESSIVAS PATOLOGICAMENTE.

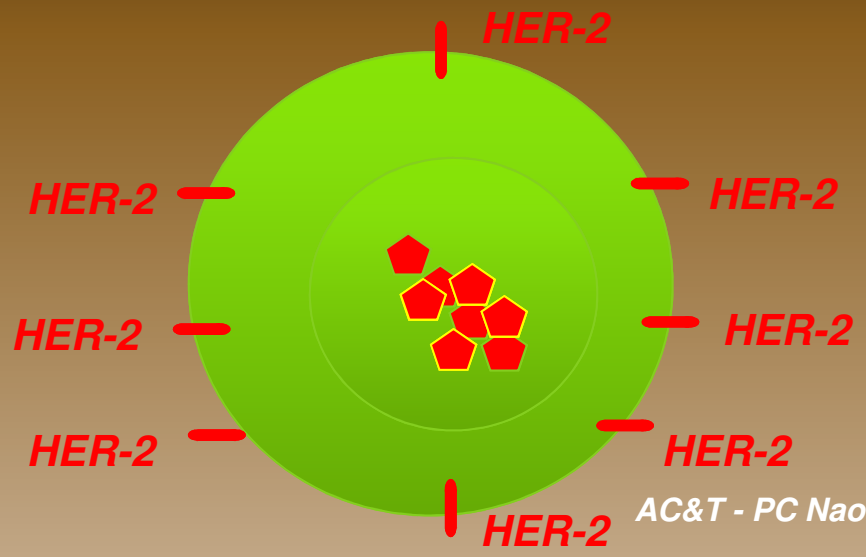
A IMPORTÂNCIA DO GENE HER- 2 NO CÂNCER DE MAMA NA BUSCA DE OPÇÕES TERAPÊUTICAS

- **GENE HER-2 É UM GENE ESSENCIAL QUE CODIFICA UMA GLICOPROTEINA QUE ATUA COMO RECEPTOR DE MEMBRANA E INDUZ A SINALIZAÇÃO BIOLÓGICA PARA A DIVISÃO CELULAR.**

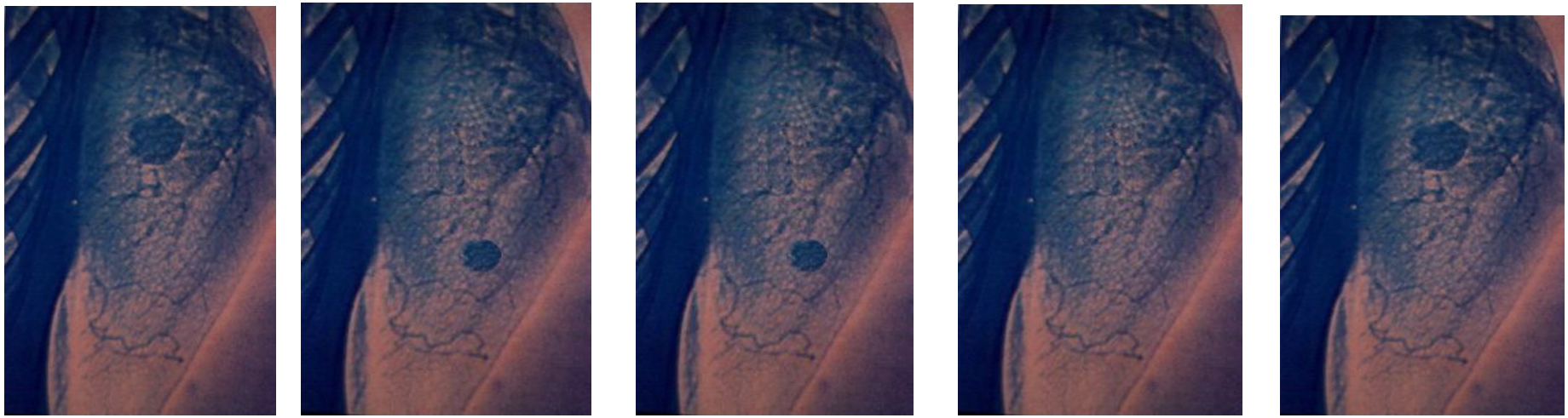


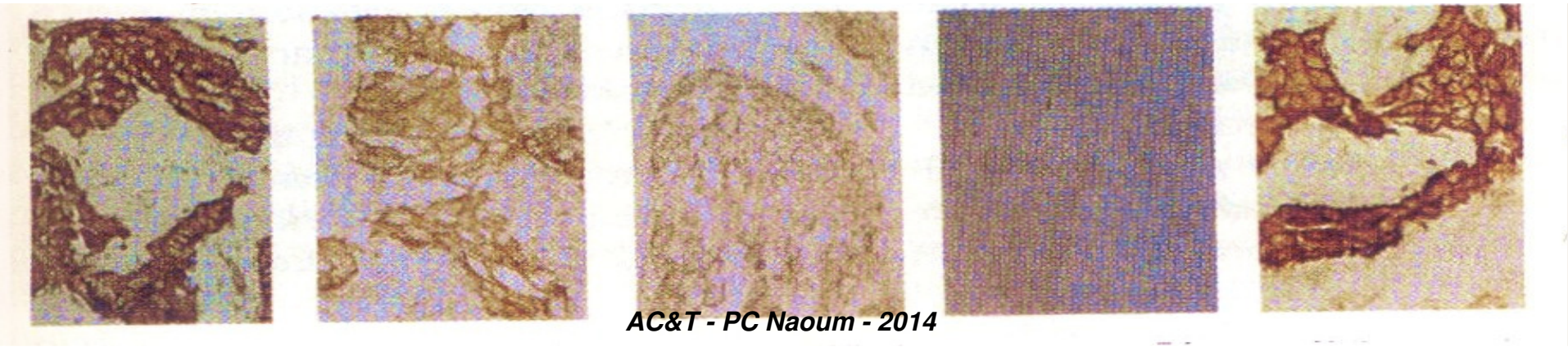
A IMPORTÂNCIA DO GENE HER- 2 NO CÂNCER DE MAMA NA BUSCA DE OPÇÕES TERAPÊUTICAS

- QUANDO O GENE HER-2 SOFRE MUTAÇÃO, OCORRE SUA HIPER-EXPRESSÃO, COM INDUÇÃO INCONTROLÁVEL DA REPRODUÇÃO CELULAR E, CONSEQUENTEMENTE, A FORMAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO .



TUMOR DE MAMA INDUZIDO HER-2
Relação entre tamanho de tumor identificado por mamografia e celularidade por meio de biópsia de tumor em 4 casos de câncer de mama HER-2 +.

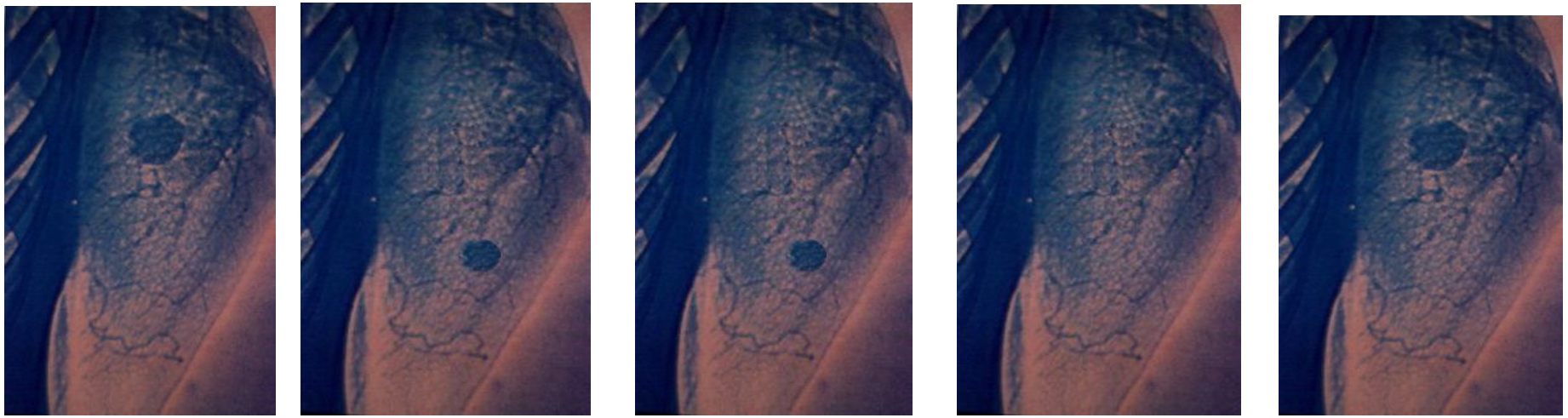


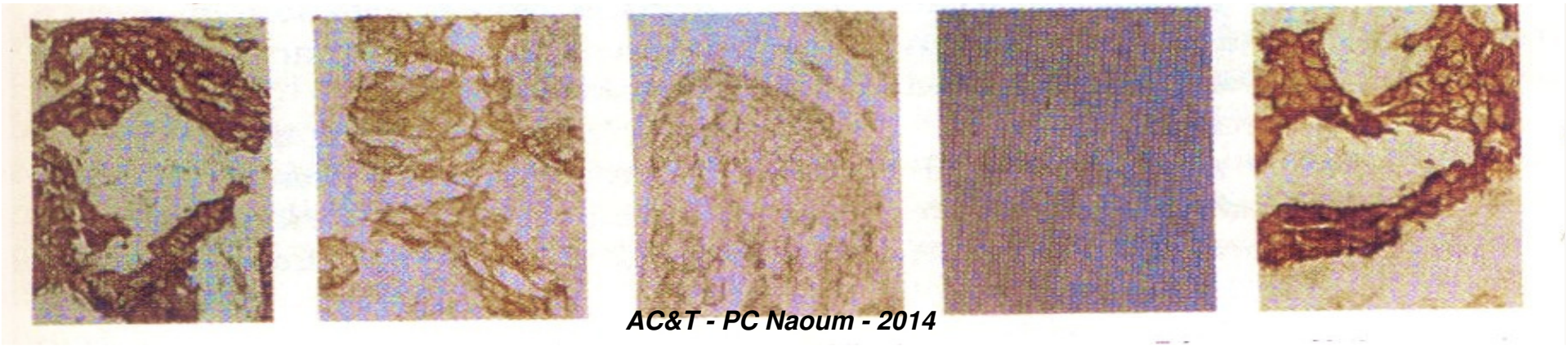


AC&T - PC Naoum - 2014

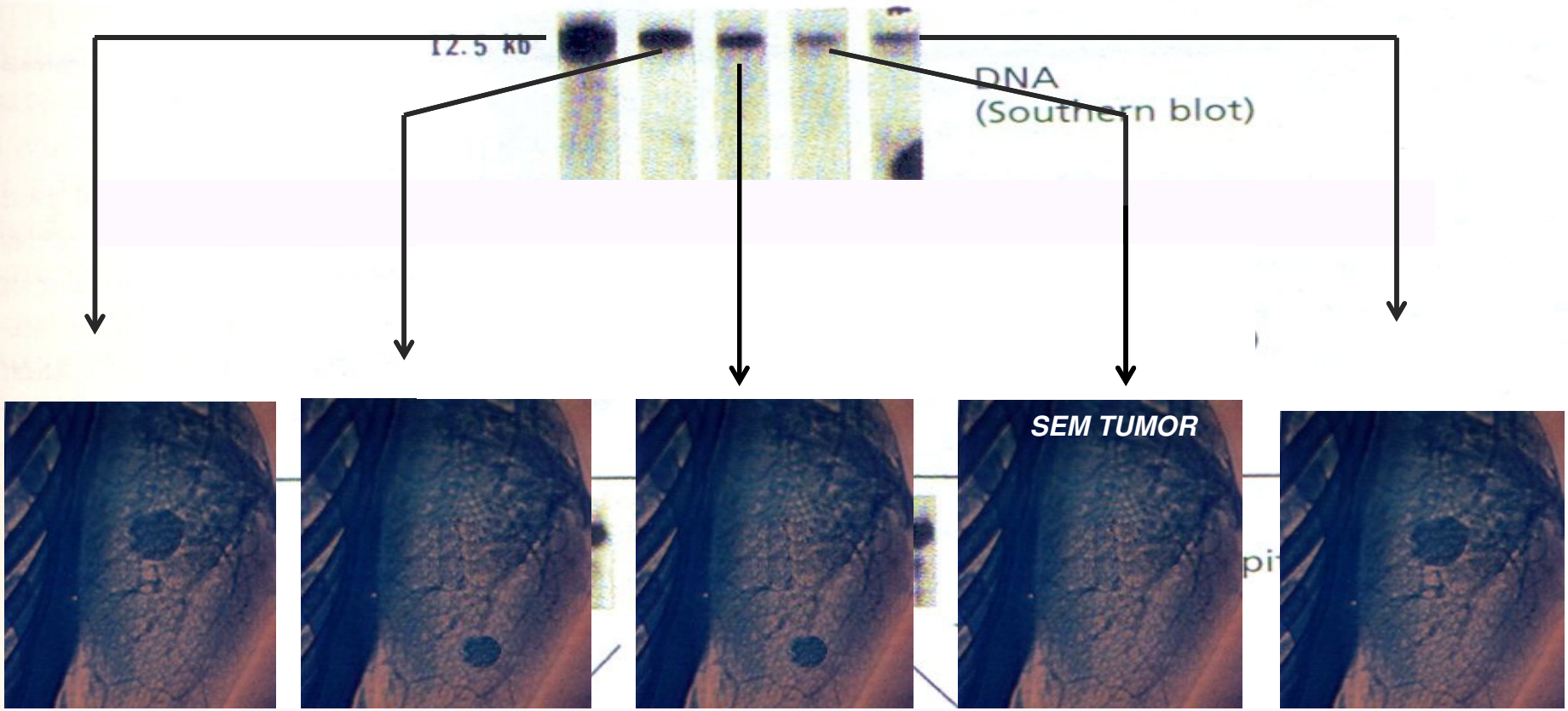
TUMOR DE MAMA INDUZIDO HER-2
Relação entre tamanho de tumor identificado por mamografia e celularidade por meio de biópsia de tumor em 4 casos de câncer de mama HER-2 +.

Palpável	Não palpável	Não palpável	Sem tumor	Palpável

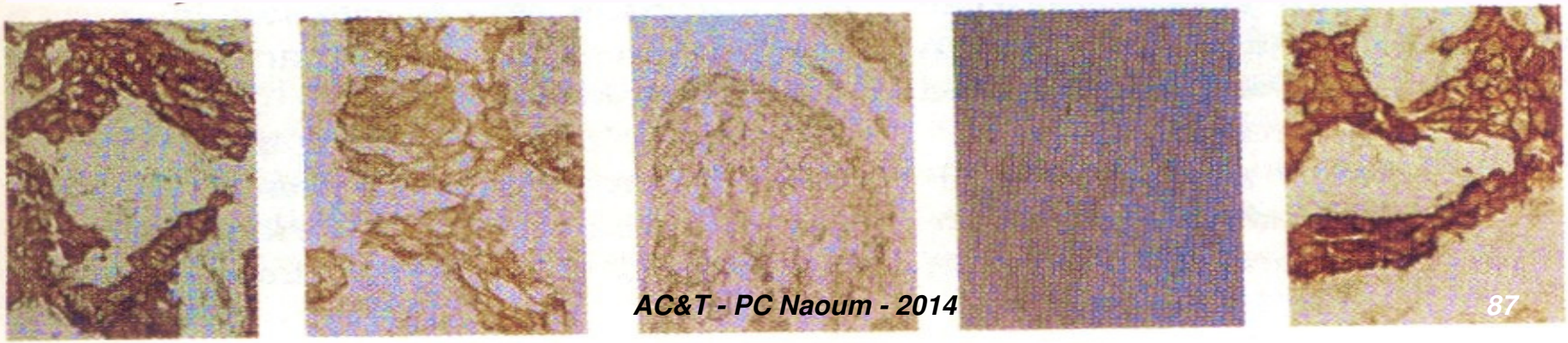


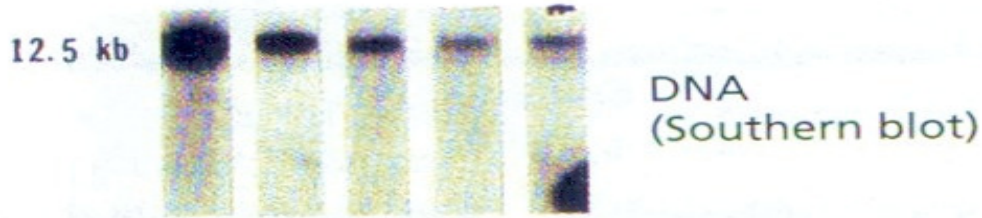


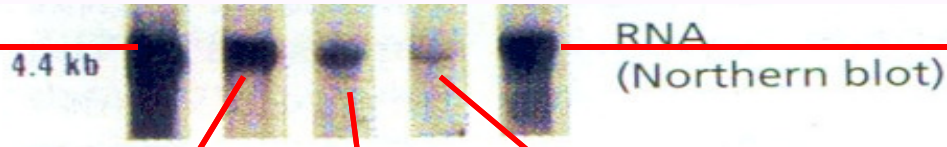
AC&T - PC Naoum - 2014



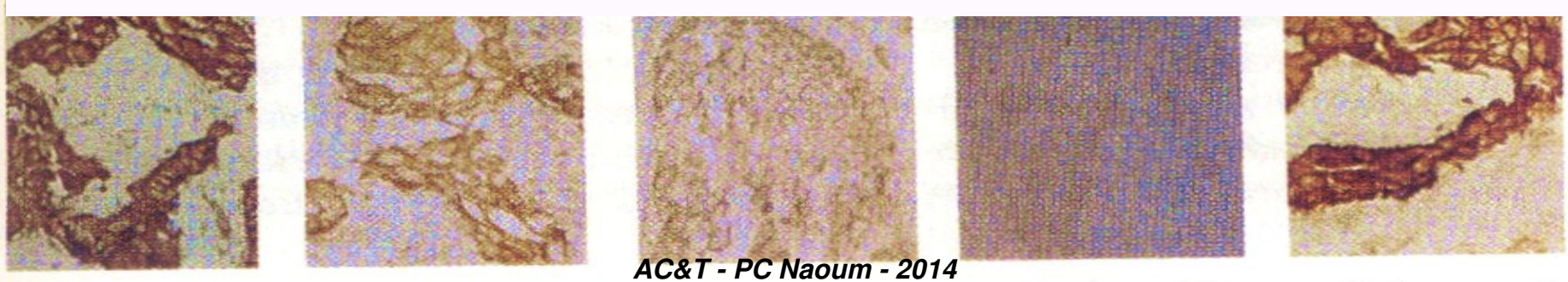
RELAÇÕES ENTRE MASSA TUMORAL E BIOLOGIA MOLECULAR DO GENE HER-2 MUTANTE (fragmento de DNA)

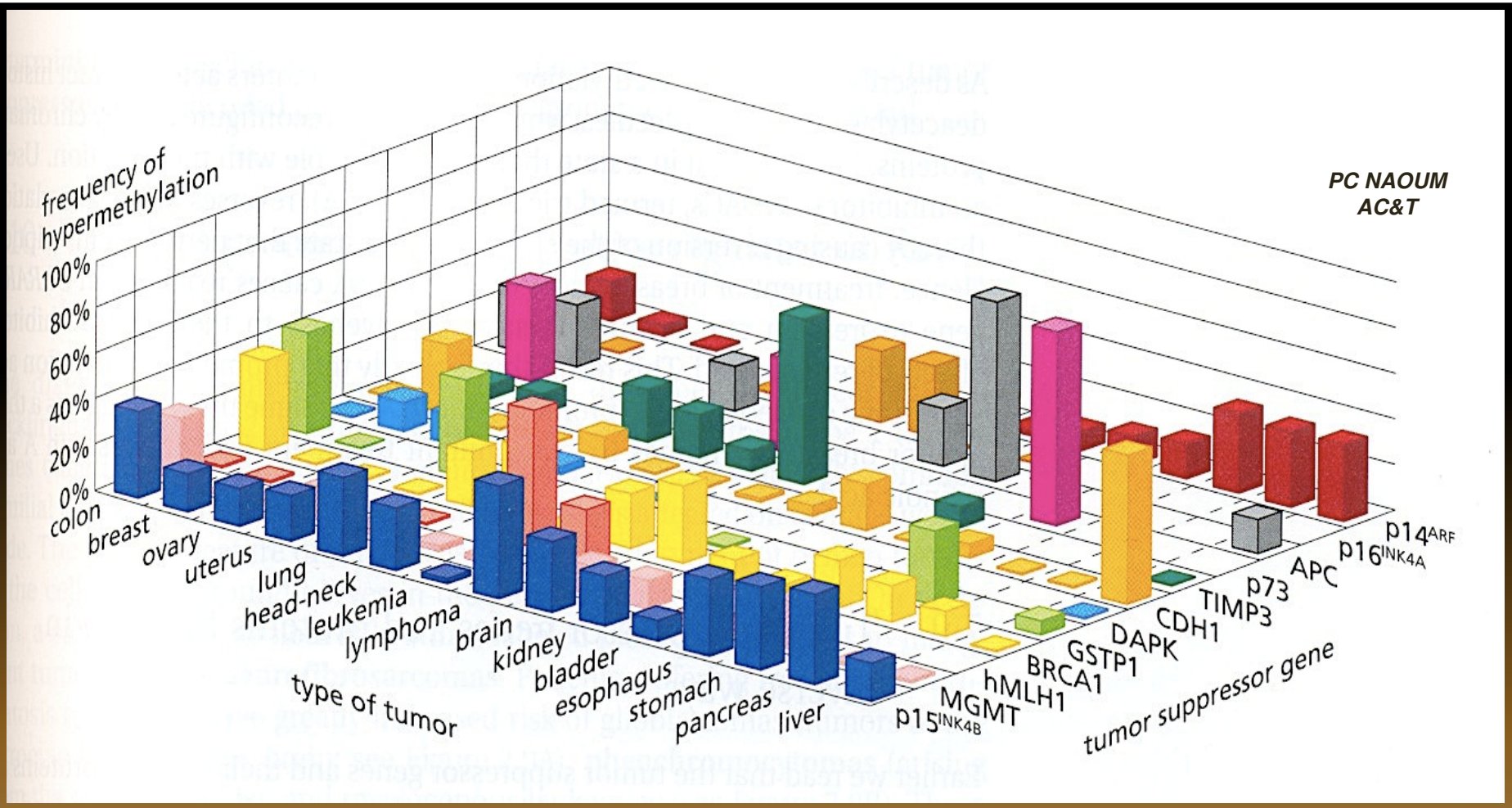




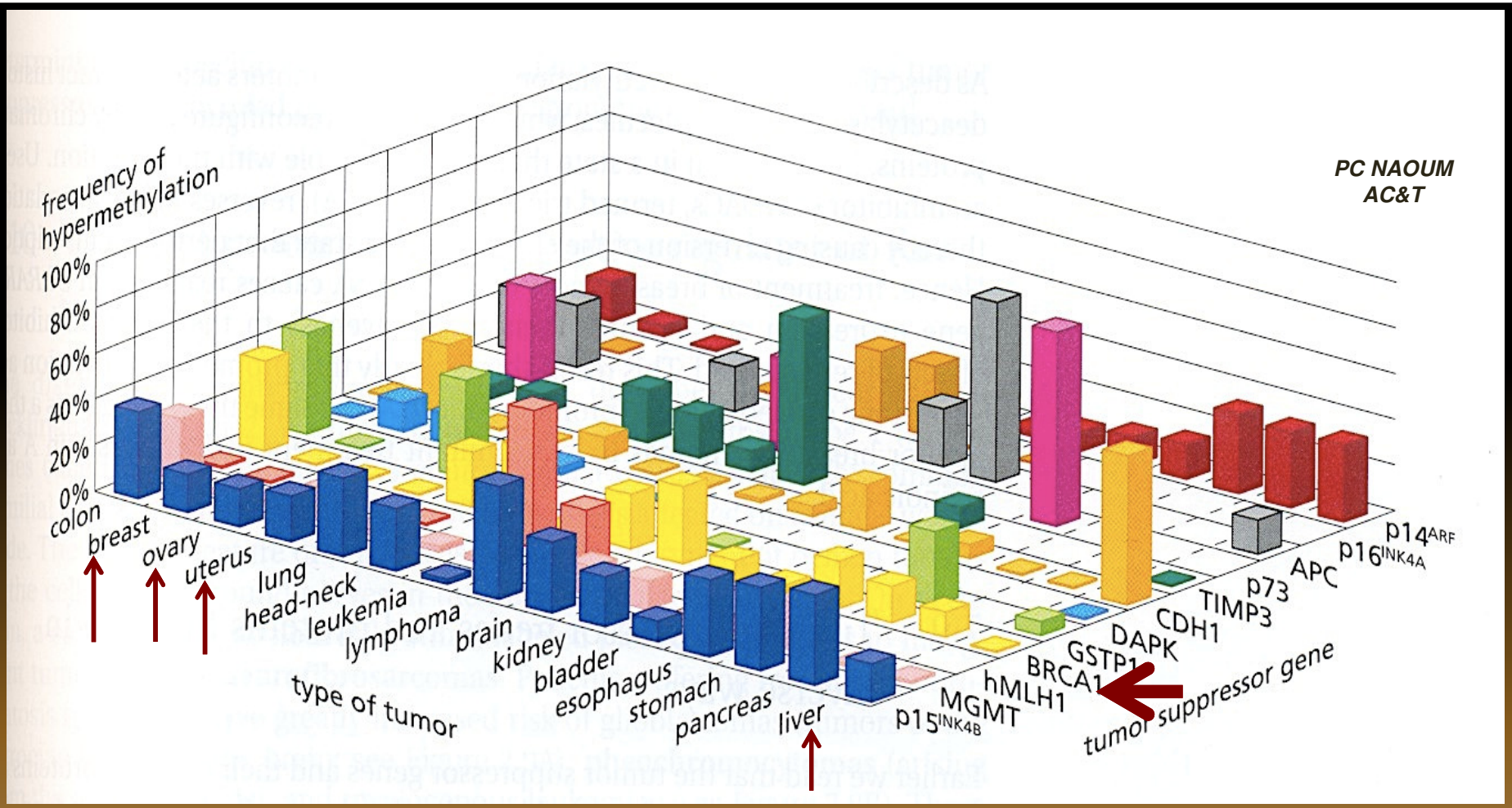


OBSERVAR QUE AS ANÁLISES DE DNA DOS DOIS TUMORES AVANÇADOS DIVERGEM EM QUANTIDADE (SLIDE ANTERIOR), ENQUANTO QUE AS DO RNA SÃO MAIS SENSÍVEIS

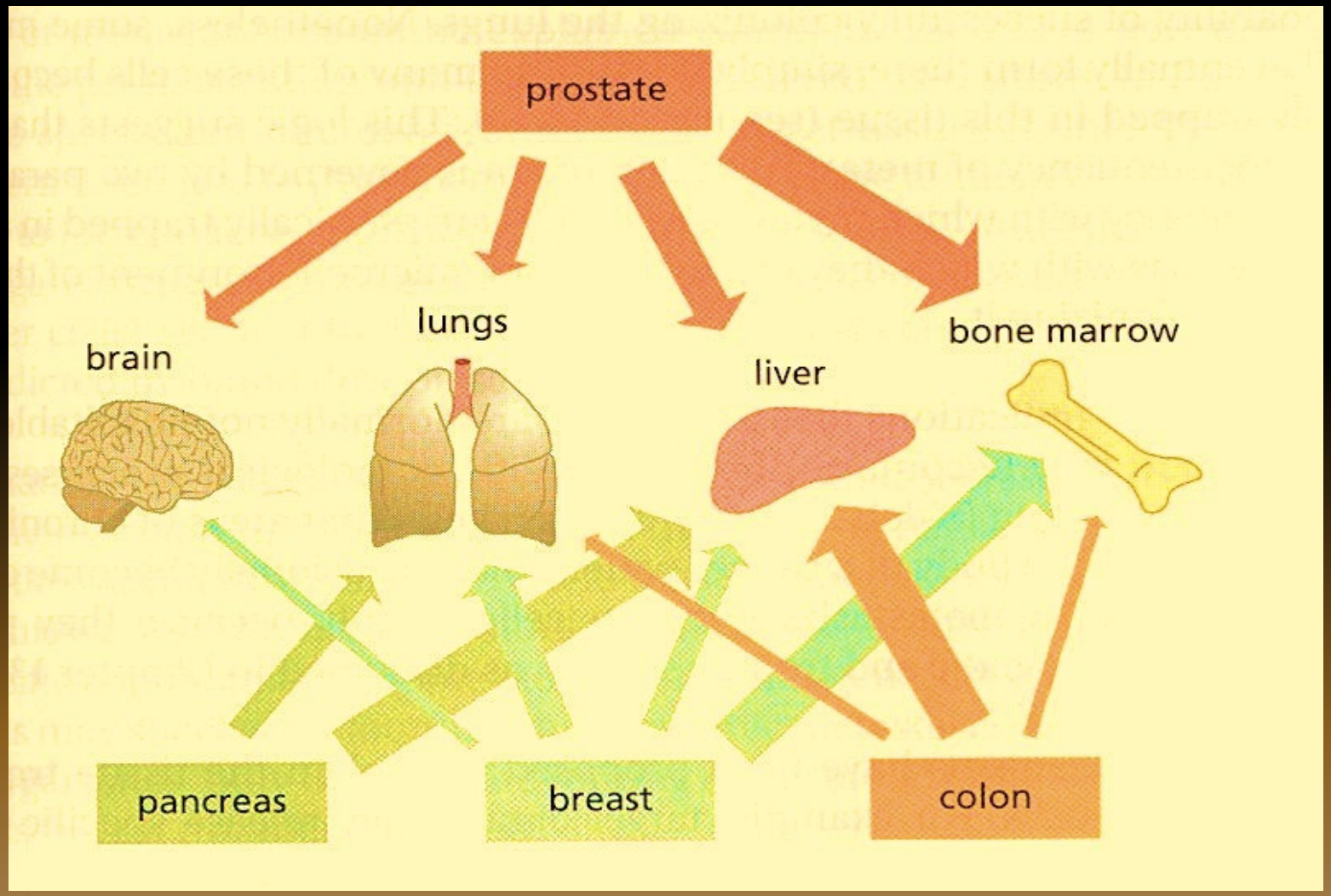




TUMORES DE MAMA E OUTROS TUMORES INDUZIDO PELA INATIVAÇÃO DO GENE BRCA-1



TUMORES DE MAMA E OUTROS TUMORES INDUZIDO PELA INATIVAÇÃO DO GENE BRCA-1



...E ESTE FATO NOS PERMITE CONHECER OS ÓRGÃOS PREFERÊNCIAIS PARA METÁSTASES DE UM DETERMINADO TUMOR PRIMÁRIO.

9-INTERFACES TERAPÊUTICAS POR BIOMOLECULAS E NANOPARTÍCULAS

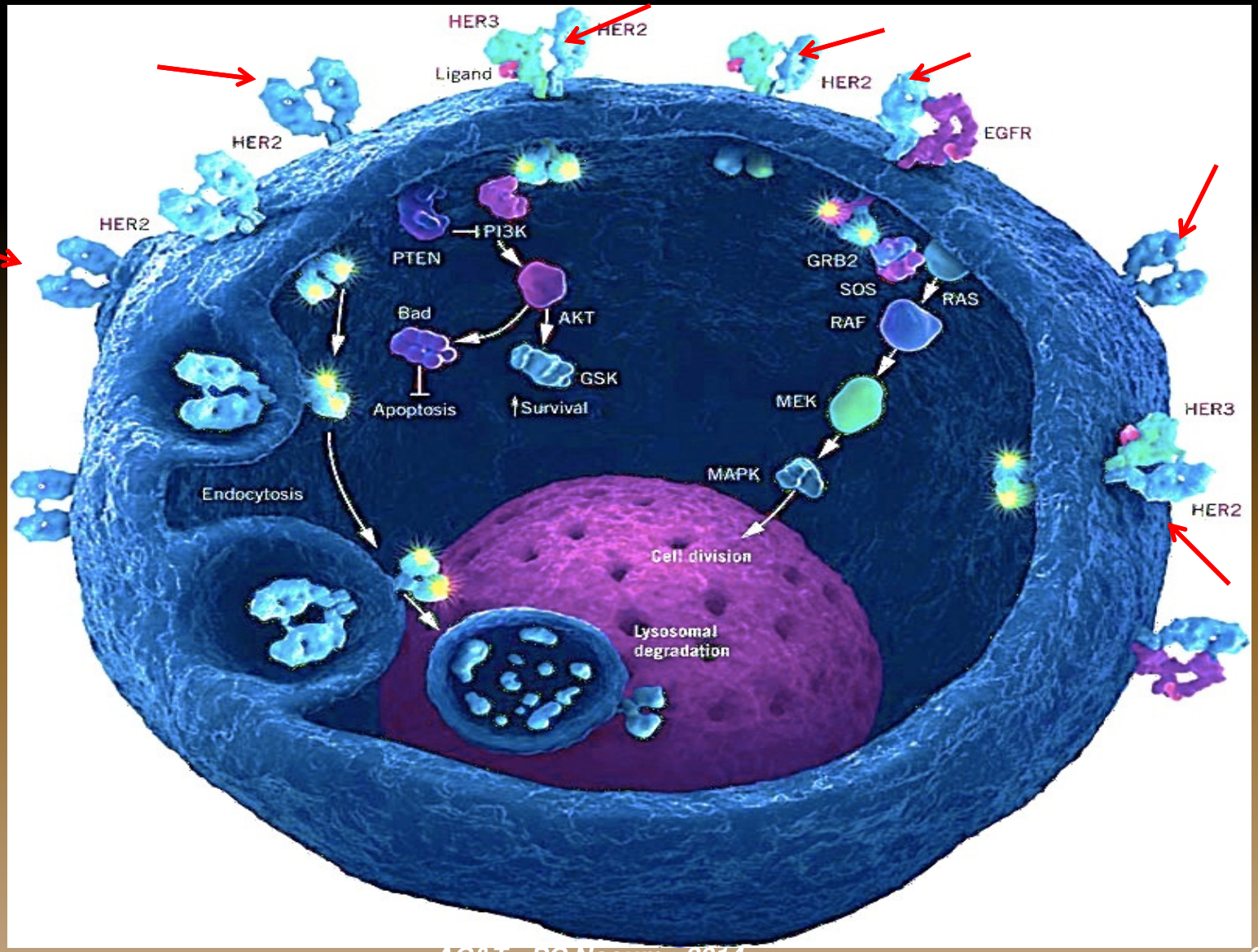
Conceitos científicos de suporte:
****Biologia celular***
****Biologia molecular***
****Imunofarmacologia com anticorpos monoclonais***
****Nanotecnologia***

INTERFACES MOLECULARES E TERAPÊUTICAS

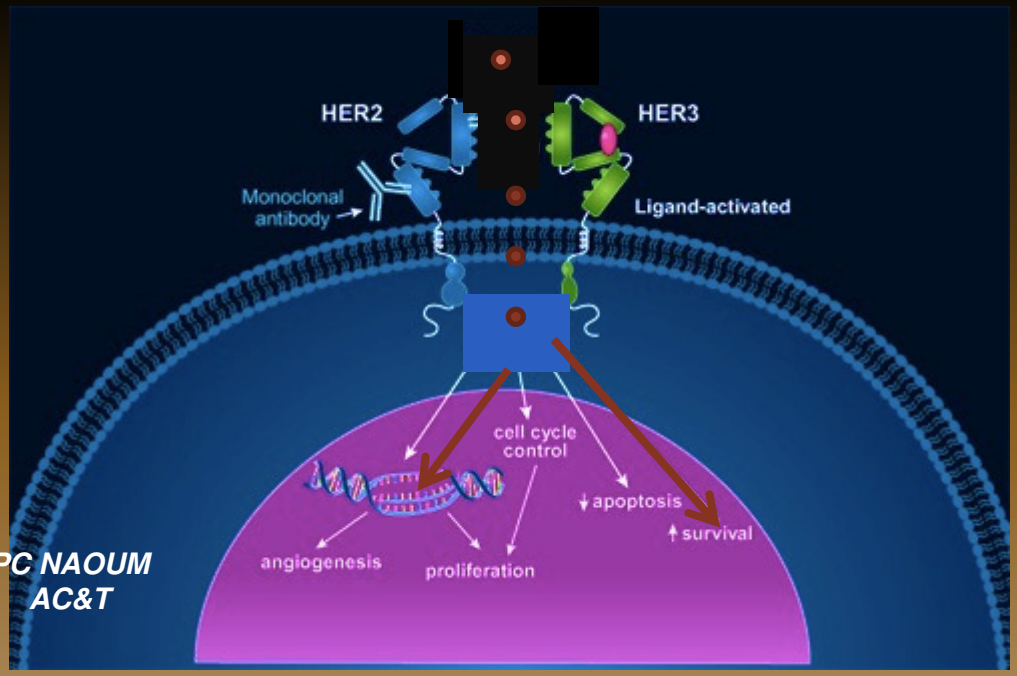
A EXPOSIÇÃO DESSES RECEPTORES DE MEMBRANA PERMITIU A PRODUÇÃO DE DROGAS "ALVO" FEITAS COM ANTICORPOS MONOCLONAIS.

UM DOS EXEMPLOS DE SUCESSO É O TRASTUZUMAB (OU HERCEPTINA). ESSE ANTICORPO MONOCLONAL SE LIGA NO ESPAÇO MOLECULAR DA PROTEINA RECEPTORA HER-2 IMPEDINDO-A DE DESENCADEAR A HIPER-SINALIZAÇÃO BIOLÓGICA PARA A REPRODUÇÃO CELULAR E FORMAÇÃO DE CÉLULAS TUMORAIS (ver slide seguinte).

...POR ESSA RAZÃO, OS RECEPTORES HER2 QUANDO SE TORNAM AMPLIFICADOS OCORRE O AUMENTO DAS SINALIZAÇÕES QUE INDUZEM AS CÉLULAS MAMÁRIAS A SE REPRODUZIREM INCONTROLAVELMENTE, TRANSFORMANDO-AS EM CÉLULAS TUMORAIS

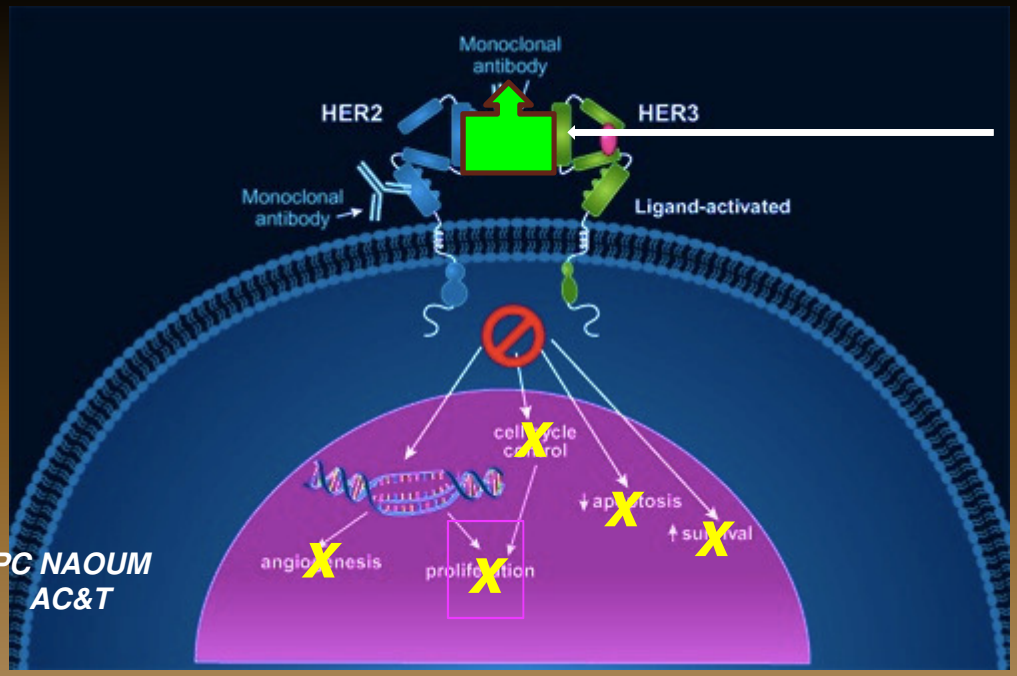


O início de um câncer de mama se deve ao aumento de receptores HER-2 nas células fazendo-as receberem mais proteínas que estimulam a proliferação celular, aumenta a sobrevida da célula e estimula a atração de vasos sanguíneos (angiogênese) para a região do tumor



PC NAOUM
AC&T

....A HERCEPTINA OU TRASTUZUMAB INTERROMPE A LIGAÇÃO ENTRE HER-2 E HER-3 IMPEDINDO A FOSFORILAÇÃO DE PROTEINAS SINALIZADORAS DE PROLIFERAÇÃO CELULAR E DA ANGIOGÊNESE E...

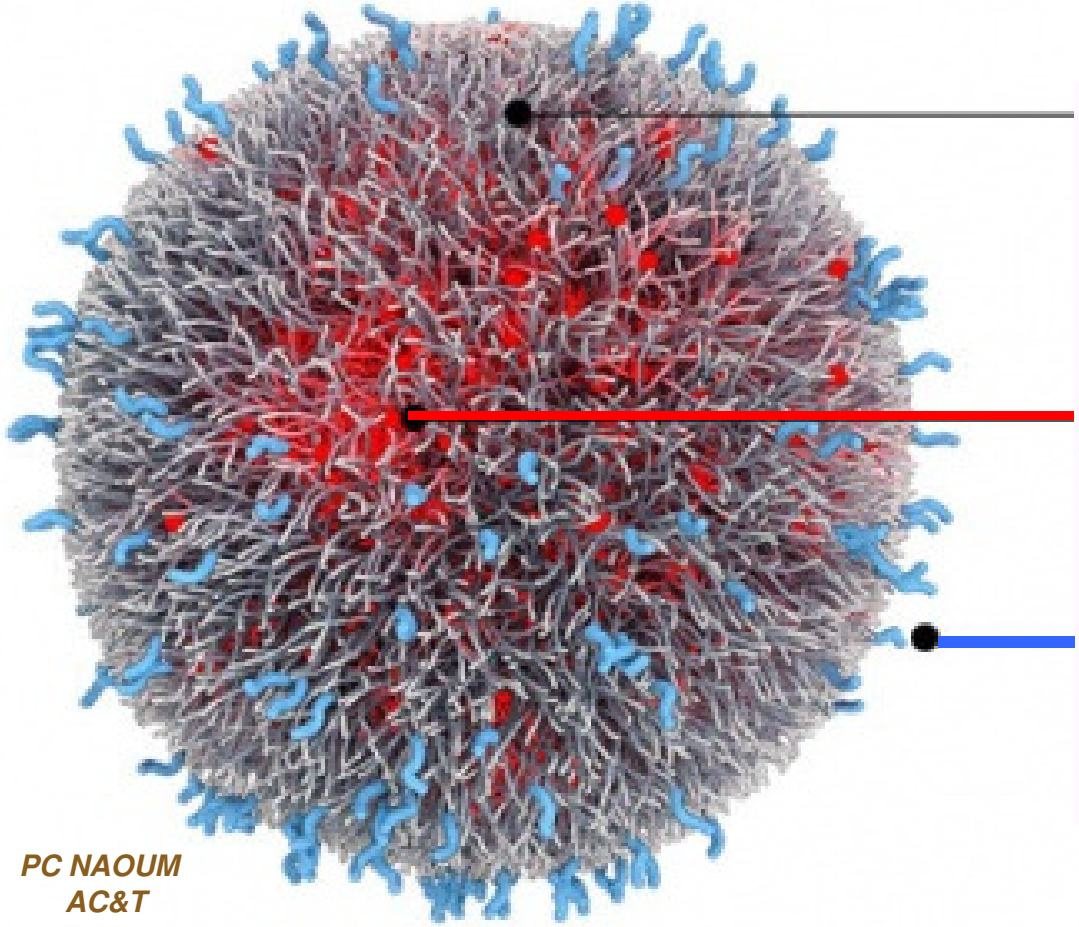


PC NAOUM
AC&T

LIGAÇÃO DO ANTICORPO MONOCLONAL TERAPÊUTICO

...CONSEQUENTEMENTE IMPEDE O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA

A BUSCA DA TERAPIA INTELIGENTE PARA ATACAR SOMENTE AS CÉLULAS CANCEROSAS POR NANOPARTÍCULAS TERAPÊUTICAS

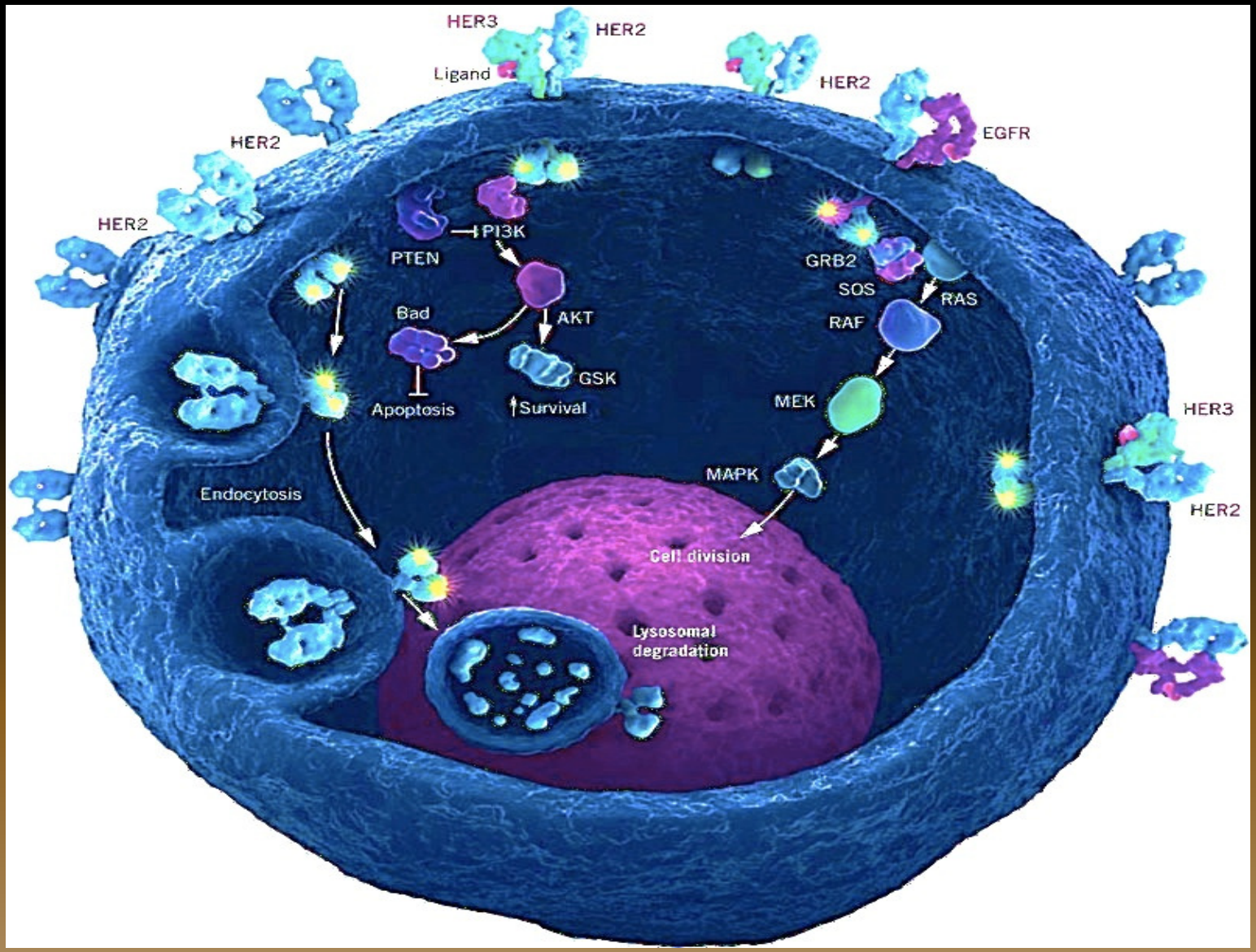


PC NAOUM
AC&T

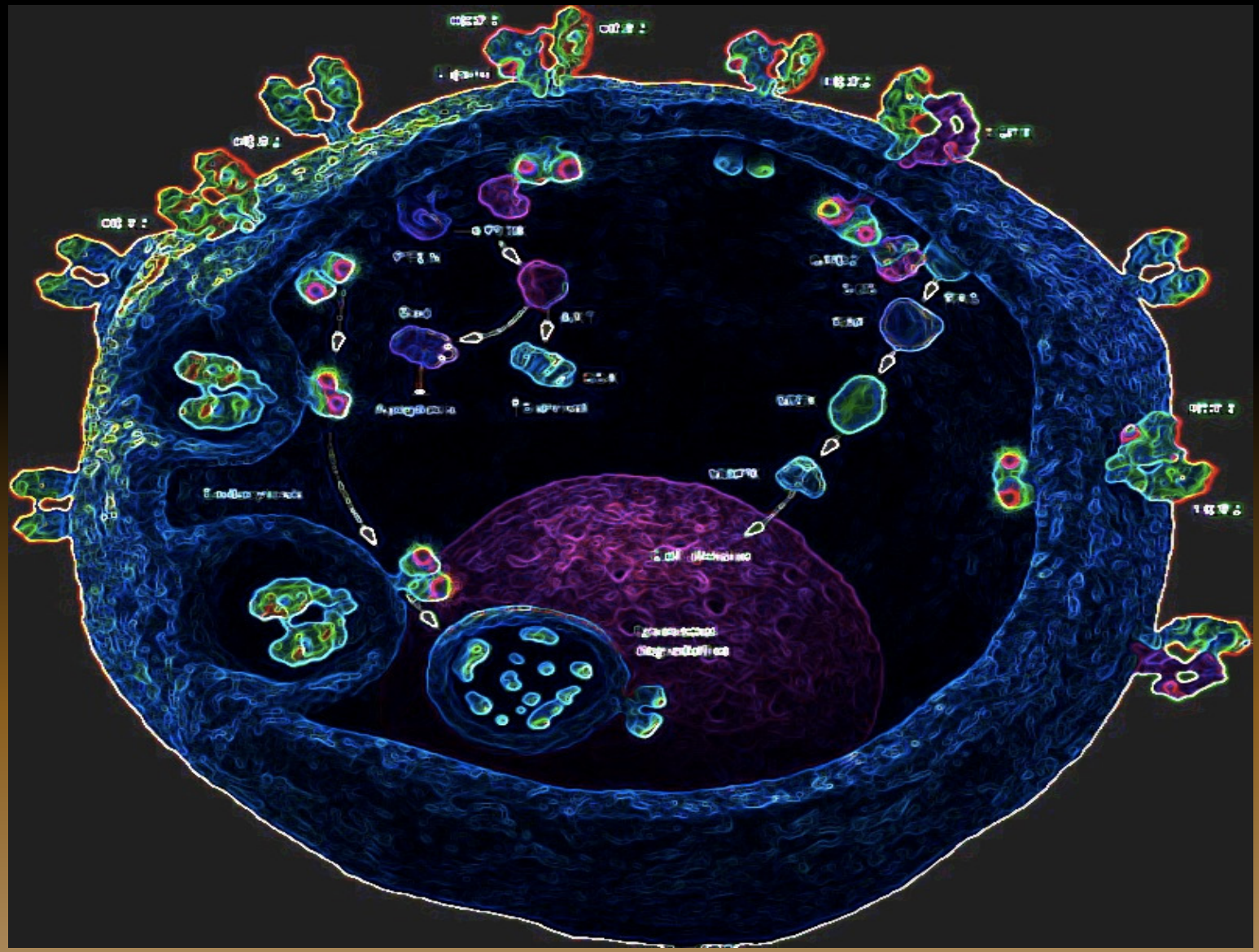
CAMADA DE PROTEÇÃO DOS POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS DA NANOPARTÍCULA

DROGA(S) ESPECÍFICA(S) PARA DESTRUIR(EM) APENAS AS CÉLULAS TUMORAIS

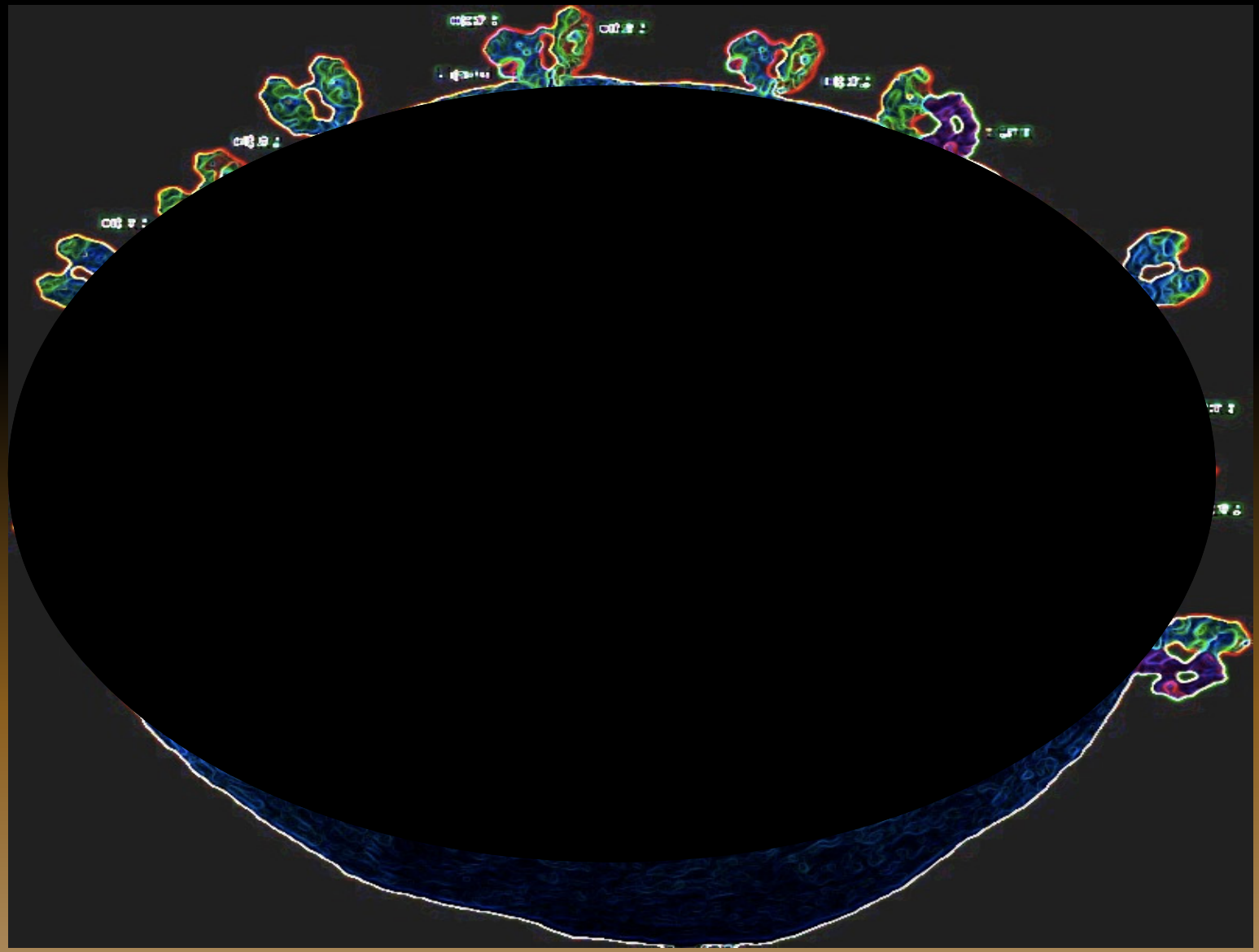
PEQUENAS MOLÉCULAS QUE SE ENCAIXAM SOMENTE NOS RECEPTORES DAS CÉLULAS TUMORAIS



COMO SE EXPLICA A TERAPIA COM DROGAS NANOTECNOLOGICAS?



AS NANOPARTICULAS PENETRAM NA CELULA E BLOQUEIAM UM OU MAIS SINALIZADORES ESPECIFICOS



PROMOVENDO A MORTE APENAS DE CELULAS TUMORAIS

10- CONCLUSÕES

- *O CÂNCER NECESSITA DE ENFOQUES MULTIDISCIPLINARES PARA SER ENTENDIDO*

- *NO MOMENTO A MELHOR ESTRATÉGIA É A PREVENÇÃO E DETECÇÃO PRECOCE DE TUMORES, COM DESTAQUES PARA AVALIAÇÕES TRADICIONAIS (EX.: AUTO-EXAME, IMAGENS, ETC.) E AVALIAÇÕES REFINADAS (EX.:CITOGENÉTICA DE FISH E BIOLOGIA MOLECULAR, IMUNOFENOTIPAGEM CELULAR)*

- *É POSSÍVEL QUE NO FUTURO APAREÇA UM TESTE DE DETECÇÃO PRECOCE DOS TUMORES MAIS COMUNS – PROJETO DO GENOMA ENGLAND*

- *É POSSÍVEL QUE NO FUTURO OS TUMORES DO CÂNCER SEJAM TRATADOS COM DROGAS INTELIGENTES QUE ATUAM APENAS CONTRA AS CÉLULAS TUMORAIS.*

A ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO,SP
E O INSTITUTO NAOUM DE HEMATOLOGIA
AGRADECEM SEU INTERESSE EM CONHECER AS RAZÕES QUE ORIGINAM O CÂNCER, OS MEIOS DE DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS E AS PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS DISPONÍVEIS PARA TRATA-LO.
ESSA APRESENTAÇÃO PÚBLICA É UM SERVIÇO DE RESPONSABILIDADE SOCIAL DAS INSTITUIÇÕES ACIMA E DE SEUS PROFISSIONAIS.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS (além das que foram citadas no texto):

-Kilpivaara O, Aaltonen LA- Diagnostic cancer genome.Sequencing and the contribution of germline variants. Science, vol 339, pg:1559-1562, 2013.

-McLeod HL- Cancer pharmacogenomics:early promise, but concentred effort needed. Science, vol 339, pg1563-1566,2013.

-Naoum PC, Naoum FA- Câncer: Por que eu? Ed.AllPrint, São Paulo, 215pg, 2013.

-Pecorino L- Molecular biology of cancer. Oxford University Press, 3rd edition, 342 pg, 2012.

-Suva ML, et al- Epigenetic reprogramming in cancer. Science, 339,pg 1567-1570, 2013.

-Weinbèrg RA- The biology of cancer. Garland Science-Taylor&Francis Group, 796pg, 2007.

Informacoes adicionais no site www.cancerbio.com.br