

CÂNCER: UMA DOENÇA GENÉTICA

Roberta Losi Guembarovski^{1*} e Ilce Mara de Syllos Cólus²
Departamento de Biologia Geral – CCB
Universidade Estadual de Londrina

¹Pro-Doc do Programa de Mestrado em Genética e Biologia Molecular da UEL
E-mail: rolosi@uol.com.br

²Docente do Departamento de Biologia Geral e do Programa de Mestrado em Genética e Biologia Molecular da UEL.
E-mail: colus@sercomtel.com.br

Palavras-chave: câncer, proto-oncogenes, genes supressores de tumor.

1. Introdução

Desde 1930, a análise de dados relativos ao índice de mortalidade no Brasil mostra que, os tumores malignos e as doenças do aparelho circulatório, são responsáveis por um número cada vez maior de óbitos, apontando para uma mudança no perfil relativo ao índice de mortalidade semelhante àquela observada nos países desenvolvidos (PISANI et al., 2002).

De um modo geral, o termo câncer é empregado para designar mais de uma centena de diferentes doenças heterogêneas que, segundo Hanahan e Weinberg (2000), surgem a partir de alterações essenciais na fisiologia da célula, as quais, coletivamente, contribuem para o crescimento dos tumores malignos. Dentre as alterações essenciais podem ser citadas: - suficiência em relação aos fatores de crescimento; - insensibilidade aos inibidores de crescimento; - evasão à morte celular programada por apoptose; - potencial ilimitado de replicação; angiogênese aumentada; - invasão tecidual; - disseminação à distância (metástase).

Sabe-se que os fatores ambientais possuem um importante papel na etiologia do câncer e dentre os principais fatores para o surgimento dos tumores malignos estão os carcinógenos químicos e físicos, agentes infecciosos e o estilo de vida do indivíduo. Esses fatores podem ser assim exemplificados :

a - certos carcinógenos químicos ambientais como os encontrados na fumaça do cigarro e contaminantes de dieta, como a aflatoxina B1;

b - agentes físicos, como a radiação UV;

c - outros fatores incluem vírus e bactérias patogênicas, como *Helicobacter pylori*, o vírus do papiloma humano (HPV), e os vírus das hepatites B e C (HBV/HCV);

d - estilos de vida que ignoram determinados fatores de risco, como o hábito tabagista, exposição excessiva à luz solar, dieta gordurosa e o estresse.

Ao contrário disso, a ingestão alimentar de fibras, antioxidantes e a prática de exercícios físicos podem contribuir na prevenção ao desenvolvimento de tumores malignos. Entre os fatores endógenos que influenciam na carcinogênese, podemos citar as variações individuais nos mecanismos de defesa que incluem o sistema de reparo a danos do DNA e o sistema de detoxificação e eliminação de carcinógenos (Minamoto et al., 1999).

1.1 Câncer: uma doença genética

O câncer pode ser considerado uma doença genética uma vez que é desencadeado por alterações no DNA da célula. No entanto, ao contrário das demais síndromes genéticas humanas, o câncer não é necessariamente uma doença hereditária. Os cânceres humanos são, na sua maioria, de origem somática resultantes da interação de fatores genéticos e ambientais (PERERA, 1997). No caso do câncer hereditário, as mutações germinativas estão diretamente associadas à predisposição familiar para o desenvolvimento de tumores e, nesses casos específicos, o câncer é uma doença genética e hereditária (CAMARGO et al., 1999). Assim, cerca de 5% a 10% dos cânceres são hereditários, provenientes de mutações na linhagem germinativa (FEARON, 1997) e diversos genes vêm sendo identificados como sendo importantes na etiologia destes tumores. Como exemplos podem ser citados os genes *BRCA1* (*breast cancer 1*) e *BRCA2* (*breast cancer 2*), do câncer de mama e ovário hereditário e o gene *APC* (*adenomatous polyposis coli*), da polipose adenomatosa familiar (Minamoto et al., 1999).

O câncer é uma doença cuja iniciação e progressão envolvem passos nos quais o DNA acumula uma série de mutações. Em geral, as mutações incluem alterações de seqüência, perdas, ganhos e rearranjos cromossômicos (simples ou extremamente complexos). Evidências do envolvimento de mutações em casos de câncer surgiram inicialmente da observação de alterações genéticas re-

correntes e específicas em determinados tipos tumorais, a partir da observação de alterações em nível cromossômico. Hoje se sabe que estas alterações afetam diferentes passos nas vias que regulam os processos de proliferação, diferenciação e sobrevivência celulares.

O câncer é então resultante do crescimento de sucessivas populações celulares nas quais as mutações se acumularam em um processo denominado de expansão monoclonal. Este processo culmina na formação de uma massa tumoral com células contendo diferentes padrões de alterações genéticas e com extensa heterogeneidade intra-tumoral e de paciente para paciente, mesmo para subtipos histologicamente idênticos. Assim, o câncer é uma doença associada a alterações genéticas múltiplas, originando-se a partir de uma única célula normal que acumulou mutações após sucessivas divisões celulares num processo de evolução clonal (CAVENEY e WHITE, 1995). Atualmente sabe-se que o câncer resulta de alterações estruturais e/ou funcionais em genes cuja função é controlar o crescimento normal e a diferenciação das células que compõem o organismo e, ainda, que estas alterações envolvem tanto a ativação de proto-oncogenes quanto à inativação de genes supressores de tumor (CHANG et al., 1995; HANAHAN e WEINBERG, 2000). Genes associados aos mecanismos de reparo aos danos do DNA são considerados como um terceiro grupo que pode atuar direta ou indiretamente no processo de carcinogênese (HOEIJMAKERS, 2001).

1.2 Genes do Câncer

Sendo o câncer uma doença genética, a identificação e caracterização dos genes envolvidos na sua origem e progressão é de fundamental importância para a compreensão das bases moleculares da doença (PARMIGIANI e CAMARGO, 2004).

Os proto-oncogenes são genes celulares normais que atuam no controle positivo, ou seja, estimulam o crescimento e a diferenciação celular (IRISH e BERNSTEIN, 1993). São genes capazes de induzir ou manter a transformação celular em animais experimentais ou em culturas de células. Podem tornar-se oncogenes por meio de mutações resultantes da exposição aos agentes carcinogênicos físicos, químicos ou biológicos acima já citados. A ativação desses genes ocorre por meio de translocações cromossômicas, amplificações gênicas ou mutações de ponto, de maneira que alterações em um único alelo são suficientes para transformá-los em oncogenes e contribuir na transformação maligna. Como consequência dessas alterações, a expressão dos oncogenes leva a uma proliferação celular anormal, resultando na formação do tumor (COOPER, 1994).

Muitos dos conhecimentos atuais relacionados aos oncogenes foram obtidos inicialmente de estudos com retrovírus. Estes são vírus de RNA e, durante o seu ciclo

de vida, necessitam da síntese de DNA através da transcriptase reversa. O conceito de que alguns tipos de genes celulares possuíam potencial oncogênico ficou claro com a descoberta de um homólogo do gene viral do sarcoma de Rous (*v-src*) no genoma de células normais. A partir desta constatação, outras seqüências de retrovírus oncogênicos tiveram seus homólogos identificados em células de animais superiores. Assim, os oncogenes presentes no genoma viral recebem a designação de *v-onc* (oncogenes virais) enquanto que aqueles presentes no núcleo de células animais são chamados de *c-onc* (oncogenes celulares). Atualmente estão descritos cerca de 100 proto-oncogenes que podem ser classificados em diferentes grupos, baseados nas propriedades funcionais de seus produtos protéicos: fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, proteínas transdutoras de sinais, fatores de transcrição e reguladores de apoptose (SILVA, 2004).

Uma segunda classe de genes, os supressores tumorais, atuam como reguladores negativos, ou seja, funcionam como freios da proliferação celular (VERMA e TRIANTAFILLOU, 1998). Existem aproximadamente 30 genes supressores tumorais identificados que codificam para proteínas reguladoras dos *checkpoints* celulares e inibem a progressão do ciclo celular, caso o DNA esteja danificado. Muitos autores incluem nesta classe as proteínas que promovem apoptose e aquelas envolvidas no reparo a danos do DNA. Uma vez que estes genes controlam negativamente a proliferação e a sobrevivência celulares, mutações que levam à perda das funções por eles reguladas podem contribuir para o desenvolvimento de um tumor. Conseqüentemente, alterações inativadoras liberariam a célula da inibição imposta por estes genes, levando à proliferação desordenada, característica das células cancerosas (WEINBERG, 1991).

Em contraste com as mutações para proto-oncogenes, que atuam como dominantes celulares, as mutações que inativam genes supressores de tumor são recessivas pois somente afetam o seu funcionamento quando ambos os alelos são mutados. A descoberta dos genes supressores de tumor ocorreu com base em três linhas principais de evidências: estudos com híbridos entre células malignas e normais, câncer familiar e estudos de perda alélica ou de heterozigose (*Loss of heterozygosity-LOH*) em tumores (SILVA, 2004).

O conhecimento atual sobre esta classe de genes veio da observação de Knudson, em 1971, de que aproximadamente 30% dos casos de retinoblastoma eram bilaterais. Assim, foi sugerido que estes tumores possuíam uma base hereditária (KNUDSON, 2001) e a hipótese postulada por Knudson é conhecida por “inativação em dois passos” e propõe que tanto os casos hereditários quanto aqueles esporádicos seriam causados por dois eventos mutacionais no gene retinoblastoma (*RBI*). No retinoblastoma hereditário, um alelo mutado é herdado

pelo indivíduo determinando o aparecimento dos tumores em idade precoce, ainda na infância, mas a inativação somática do segundo alelo é necessária para o desenvolvimento tumoral. No retinoblastoma não hereditário, para que haja a inativação das duas cópias do gene *RBI*,

são necessários dois eventos somáticos independentes, levando ao aparecimento dos tumores em idade mais tardia, já na fase adulta do indivíduo (SILVA, 2004).

A Tabela 1 ilustra as principais diferenças entre proto-oncogenes e genes supressores de tumor.

Tabela 1. Características principais dos oncogenes e genes supressores de tumor

Características	Oncogenes	Supressores de tumor
Mutação	Dominante (ganho de função)	Recessiva (perda de função)
Mecanismo de ativação/inativação	Mutação pontual, translocação, amplificação gênica e inserção viral	Mutação pontual, perda alélica, metilação e inserção viral
Eventos mutacionais necessários	1 evento	2 eventos
Associação com câncer hereditário	Raramente (EX: Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2)	Freqüentemente (EX: Síndrome de Li-Fraumeni)
Funções das proteínas codificadas	Fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, proteínas de transdução de sinal, fatores de transcrição	Proteínas envolvidas no controle do ciclo celular, no reparo do DNA e na indução da apoptose
Exemplos	<i>ABL1</i> , <i>MYC</i> , <i>K-RAS</i> , <i>RET</i>	<i>RBI</i> , <i>TP53</i> , <i>BRCA1</i> , <i>MLH1</i>

Legenda: *ABL1*: c-abl oncogene 1; *MYC*: v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog; *K-RAS*: v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; *RET*: ret proto-oncogene; *RBI*: retinoblastoma 1; *TP53*: tumor protein p53; *BRCA1*: breast cancer 1; *MLH1*: mutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 2.

2. Perspectivas Futuras

As vias através das quais uma célula torna-se maligna são muito variáveis e a descoberta dos genes envolvidos neste processo representou um marco no entendimento das bases moleculares do câncer. Assim, os oncogenes e os genes supressores de tumor desempenham um papel fundamental na gênese tumoral, e o aumento do conhecimento sobre eles irá, sem dúvida, contribuir de forma decisiva para o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais sensíveis e permitir uma atuação melhor, mais específica e eficaz no campo da prevenção, prognóstico, seguimento e terapêutica dos pacientes (PARMIGIANI e CAMARGO, 2004).

Atualmente a importância prática do conhecimento dos chamados genes do câncer deve-se ao fato de que eles são alvos potenciais para novos tipos de terapias que procuram eliminar seletivamente as células cancerosas, poupando as células normais e reduzindo os efeitos colaterais para os pacientes. Exemplos deste tipo de abordagem que já estão sendo utilizados com sucesso: o *Herceptin*, um anticorpo humanizado específico (são anticorpos modificados, contendo seqüências de aminoácidos encontrados em humanos para evitar reações de rejeição) para células que hiper-expressam o gene *ERBB-2* e que é utilizado no tratamento do câncer de mama, e o *Gleevec*, um agente químico inibidor da atividade tirosi-

na-quinase da proteína de fusão *BCR/ABL*, resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22, na leucemia mielóide crônica (SILVA, 2004).

O mapeamento e o seqüenciamento do genoma desenvolvidos durante o Projeto Genoma Humano revolucionaram a Oncogenética. Depois de mais de duas décadas de pesquisa relativa ao DNA, surgiu a necessidade de se investigar o câncer em relação à atividade transcricional das células tumorais, pois acredita-se que tal atividade transcricional pode fornecer valiosas informações sobre a doença (SKRZYPSKI, 2007). As metodologias baseadas em *microarrays* para a avaliação da expressão gênica surgiram como uma ferramenta de grande poder, pois possuem a capacidade de avaliar os processos biológicos em larga escala, substituindo a análise isolada pelo estudo de centenas a milhares de genes em um mesmo experimento (GUIMARÃES E FERREIRA, 2004). Além disso, segundo SKRZYPSKI (2007), a técnica de qRT-PCR (*PCR Real Time*), também amplamente utilizada em estudos de expressão gênica, pode levar ao conhecimento de perfis de expressão com valores prognóstico e terapêutico que muito irão contribuir para um melhor conhecimento das bases moleculares da doença.

De um modo geral, espera-se que, com o avanço dos estudos na área de genética do câncer, aumente o número de marcadores moleculares, possibilitando um

conhecimento maior da etiologia da doença e o desenho de novas e eficazes estratégias terapêuticas, menos tóxicas e mais específicas para cada paciente e para cada tipo específico de tumor (SILVA, 2004). De acordo com Hanahan e Weinberg (2000), futuramente será possível entender como e quando um determinado tratamento falhará ou beneficiará um paciente, uma vez que serão desenvolvidas drogas-alvo direcionadas para combater cada uma das propriedades adquiridas de um tumor.

Referências Bibliográficas

1. CAMARGO, A.A.; NETO, E.D.; SIMPSON, A.J.G. Mutação e câncer. In: **Genética e Biologia Molecular para o Cirurgião**, 1ª. ed.; Rossi, B.M. e Pinho, M. (eds.), Lemar – Livraria e Editora Marina, Brasil, p. 111-123, 1999.
2. CAVENEE, W.K.; WHITE, R.L. The genetic basis of cancer. An accumulation of genetic defects can apparently cause normal cells to become cancerous and cancerous cells to become increasingly dangerous. **Scientific American**, 272: 72-9, 1995.
3. CHANG, F.; SYRJANEN, S.; SYRJANEN, K. Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. **Journal of Clinical Oncology**, 13:1009-1022, 1995.
4. COOPER, G.M. **Elements of human cancer**. 1.ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 1994.
5. FEARON, E.R. Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. **Science**, 278:1043-1050, 1997.
6. GUIMARÃES, D.P.; FERREIRA, C.G. Direções da Pesquisa Translacional em Oncologia IN: Ferreira, C.G.; Rocha, J.C.C. (Org.). **Oncologia Molecular**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
7. HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The hallmarks of cancer. **Cell**, 100: 57-100, 2000.
8. HOEIJMAKERS, H.J.J. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. **Nature**, 411: 366-374, 2001.
9. IRISH, J.C.; BERNSTEIN, A. Oncogenes in head and neck cancer. **Laryngoscope**, 103:42-52, 1993.
10. KNUDSON, A.G. Two genetics rits (more or less) to cancer. **Nature Reviews Cancer**, 1:157-62, 2001.
11. MINAMOTO, T.; MAI, M.; RONAI, Z. Environmental factors as regulators and effectors of multistep. **Carcinogenesis**, 20: 519–527, 1999.
12. PARMIGIANI, R.B.; CAMARGO, A.A. O genoma Humano e o Câncer. IN: Ferreira, C.G.; Rocha, J.C.C. (Org.). **Oncologia Molecular**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
13. PERERA, F.P. Environment and cancer: Who are susceptible? **Science**, 278:1068-1073, 1997.
14. PISANI, P.; BRAY, F.; PARKIN, D.M. Estimates of the worldwide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. **International Journal of Cancer**, 97:72-81, 2002.
15. SILVA, R.L.A. Oncogenes e genes supressores de tumor. IN: Ferreira, C.G.; Rocha, J.C.C. (Org.). **Oncologia Molecular**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
16. SKRZYPSKI, M. Quantitative reverse transcriptase real-time polymerase cheain reaction (qRT-PCR) in translational oncology: Lung cancer perspective. **Lung Cancer** (2007), doi:10.1016/j.lungcan.2007.11.008 (in press).
17. VERMA, R.S.; TRIANTAFILLOU, N.G. Oncogenetic map of human genome. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, 100:88-90, 1998.
18. WEINBERG, R. A. Tumor supressor genes. **Science**, 254:1138-1145, 1991.