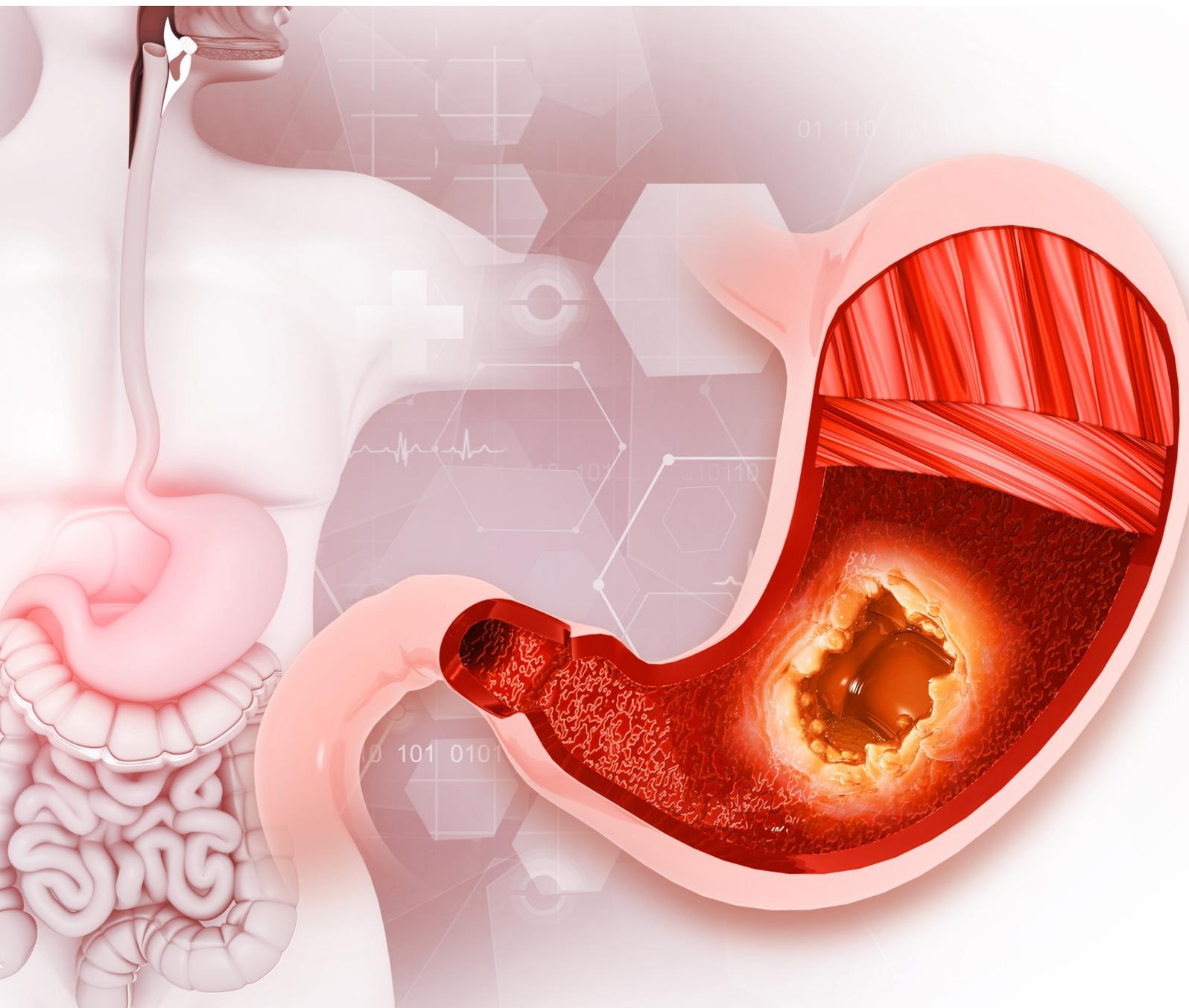


Gene *MYC* e sua ativação no adenocarcinoma gástrico



**Carlos Alberto Machado da Rocha¹, Fabio Pacheco Estumano da Silva¹,
Murilo Filho Pereira Marinho², Lucas de Souza Lima², Rommel Mario Rodríguez Burbano³**

¹Professor do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará (IFPA), Campus Belém, Pará

²Licenciado em Ciências Biológicas no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará (IFPA), Campus Belém, Pará

³Coordenador do Laboratório de Biologia Molecular do Hospital Ophir Loyola, Belém, Pará

Autor para correspondência - carlos.rocha@ifpa.edu.br

Palavras-chave: adenocarcinoma gástrico, *MYC*, mutação

O gene *MYC* tem efeito pleiotrópico, pois seu produto proteico atua em diversas funções celulares, como no controle do ciclo celular e da apoptose e no desenvolvimento embrionário. As alterações em *MYC* estimulam a maquinaria do ciclo celular, promovendo a proliferação celular e, assim, contribuindo para a formação de diversos tipos de câncer, evidenciando ser um gene crítico na tumorigênese. Neste artigo, abordamos aspectos estruturais e funcionais do gene *MYC* e sua relação com os adenocarcinomas gástricos, descrevemos a estrutura do gene, sua localização cromossômica, RNAs mensageiros produzidos, as isoformas e principais funções celulares de sua proteína. São apresentados mecanismos de ativação do gene *MYC* no adenocarcinoma gástrico e, por fim, discutimos possibilidades terapêuticas que podem emergir de sua inibição.

O gene *MYC*

Estudos baseados em cânceres de aves, além de constatarem a possibilidade de os vírus serem os agentes etiológicos desses tumores, permitiram a identificação de genes cruciais para o avanço de tais quadros clínicos. Inicialmente, detectou-se o gene *v-Myc*, presente em alguns retrovírus causadores de **mielocitomatose** aviária. Posteriormente, foi descoberto o seu **homólogo** celular em diversos animais, denominado *c-Myc* ou simplesmente *Myc* (*MYC*, em humanos). A influência de genes celulares sobre o câncer foi demonstrada por Harold Varmus e Michael Bishop, rendendo-lhes o Prêmio Nobel em 1989.

A maioria dos cânceres é resultado de alterações genéticas (mutações) que ocorrem em células somáticas (não germinativas) do corpo durante a vida de um indivíduo e são acumuladas ao longo do tempo. Essas mutações somáticas podem ocorrer em genes que regulam o crescimento e a divisão celular, levando ao crescimento descontrolado das células e ao desenvolvimento de uma **neoplasia**. O *MYC* faz parte de uma família de **proto-oncogenes**, assim como o *n-MYC* e o *l-MYC*, cujas desregulações associam-se ao desenvolvimento de alguns tipos de tumores como neuroblastomas e carcinomas pulmonares, respectivamente. A expressão do *MYC* é indispensável durante o desenvolvimento embrionário normal e sua atividade é regulada por sinais externos, representados por fatores de crescimento e componentes da matriz extracelular, e internos, como a maquinaria de ativação do ciclo celular; e é justamente o ciclo celular o mais afetado pela desregulação causada por uma expressão elevada do gene *MYC* ou, menos frequentemente, pela hiperatividade de uma proteína *MYC* mutante.

Genes homólogos - são genes claramente relacionados quanto a seu conteúdo de informação e às estruturas relacionadas das proteínas que especificam. Esses genes podem estar presentes dentro do genoma de uma mesma espécie ou nos genomas de espécies distintas.

Proto-oncogenes - são genes envolvidos no crescimento (proliferação) celular normal. Alterações permanentes (mutações) em um proto-oncogene podem transformá-lo em um oncogene, este capaz de transformar células normais em células cancerosas.

Mielocitomatose - é uma neoplasia de origem viral que acomete diversas espécies de aves, tem origem hematopoiética e é marcada pela proliferação de granulócitos imaturos, como mielócitos e promielócitos. Caracteriza-se pelo aparecimento de tumores em vários órgãos e por não necessariamente comprometer o sangue periférico.

Neoplasia - é a proliferação localizada de células, geralmente como tumor, com crescimento autônomo e perda de sua diferenciação, podendo ser benigna ou maligna. Muitos oncologistas reservam o termo neoplasia para os tumores malignos, como sinônimo de câncer.

O gene *MYC* ocorre como desregulado em mais de 50% dos cânceres humanos, com destaque para o linfoma de Burkitt, leucemia promielocítica aguda, mieloma múltiplo, melanoma, angiossarcoma, carcinomas colorretal e da próstata, hepatocarcinoma e o adenocarcinoma gástrico. Essa desregulação está frequentemente associada a um mau prognóstico e desfavorável à **sobrevida** do paciente.

Sobrevida - é o período durante o qual um paciente permanece vivo após o diagnóstico da doença ou o início do tratamento.

Angiogênese - é a formação de novos vasos sanguíneos, que podem penetrar no tumor, bem como ser periféricos. Trata-se de evento indispensável ao pleno desenvolvimento tumoral no local de origem e em outros órgãos.

Por apresentar papel central em diferentes canais regulatórios, o *MYC* atua de formas variadas na célula, afetando desde o crescimento, proliferação e diferenciação celulares até participações na atividade da telomerase, metabolismo energético, função mitocondrial, biogênese dos ribossomos, **apoptose** e **angiogênese**. O *MYC* também reprime consistentemente genes envolvidos na parada do crescimento celular e na adesão celular. O *MYC* é, portanto, um gene pleiotrópico, pois codifica produtos que interferem em diversas funções celulares.

Localizado no braço longo do cromossomo 8 (8q24.21) (Figura 1A), o *MYC* é constituído por três éxons e três promotores distintos a partir dos quais pode ocorrer a sua transcrição (Figura 1B). O éxon 1 apresenta dois promotores, mas não participa da codificação da proteína correspondente. Os éxons 2 e 3, por outro lado, especificam as porções codificadoras do RNAm (Figura 1C) para a produção da proteína *MYC*, da qual são conhecidas três **isoformas** (Figura 1D).

Apoptose - consiste em um mecanismo de morte celular programada. Geralmente ocorre quando a célula apresenta irregularidades metabólicas ou ciclo celular desregulado. Acontece por meio de um conjunto ordenado de reações bioquímicas.

Isoformas - são formas distintas de uma proteína, que podem ser geradas por genes diferentes, porém relacionados, ou sintetizadas pelo mesmo gene a partir de processos como transcrição a partir de promotores alternativos e *splicing* alternativo. As isoformas podem ser expressas em regiões subcelulares distintas ou em tecidos diversos.

Fatores de transcrição - são proteínas que se ligam ao DNA e estão relacionados ao controle da expressão gênica sob diferentes estímulos metabólicos.

As proteínas MYC

O gene *MYC* codifica três isoformas proteicas, mais precisamente três fosfoproteínas nucleares que atuam no importante de papel de **fatores de transcrição**, regulando a expressão de inúmeros outros genes, pelo menos 15% de todo o genoma. As três isoformas (Figura 1D) apresentam diferenças quanto ao peso molecular: *MYC-1* (67 kDa), *MYC-2* (64 kDa) e *MYC-3* (45 kDa). Por seu peso molecular bem menor, a *MYC-3* também é conhecida como *MYC-S* (do inglês *short*, curto). Essas isoformas da proteína diferem também na estrutura de sua região N-terminal (amino-terminal) e as suas quantidades variam de acordo com os tecidos. As três isoformas são traduzidas a partir de códons de iniciação distintos: um códon CUG para *MYC-1*, originando uma proteína com 454 aminoácidos; um AUG localizado 15 códons a jusante para *MYC-2*, resultando em 439 aminoácidos e um códon AUG 100 posições mais a jusante para *MYC-S*, formando a *MYC* curta, com 339 aminoácidos. As proteínas resultantes, embora diferentes nas suas regiões N-terminais, contêm a mesma região carboxi-terminal, incluindo o domínio brHLH-LZ (ou bHLH-LZ).

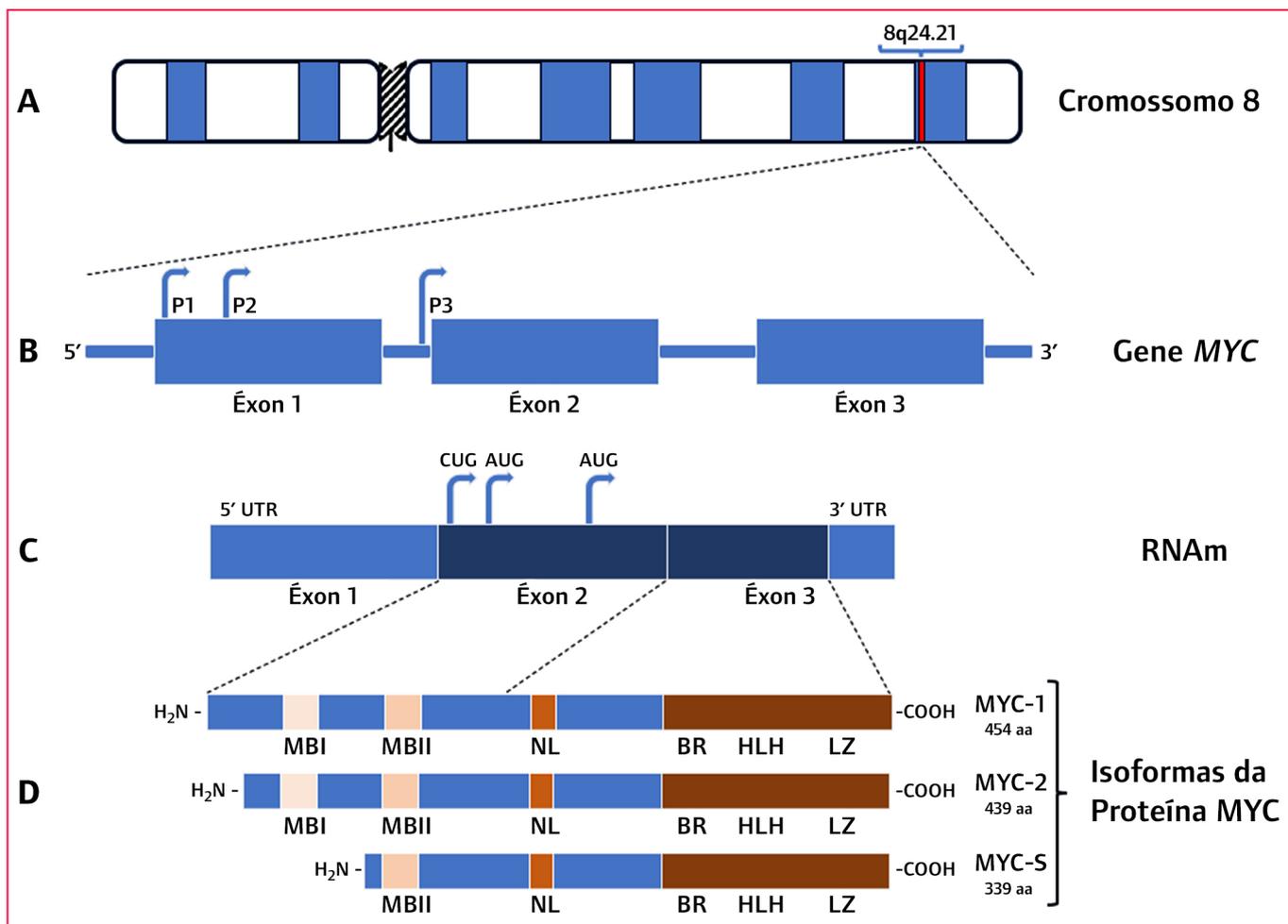


Figura 1.

Representação esquemática do cromossomo 8 (A), do gene MYC (B), do seu RNA mensageiro - RNAm (C) e da proteína MYC (D). Em B pode-se observar os três éxons e os três promotores. Em C estão indicadas a região 5' UTR (não traduzida e que inclui parte do éxon 1), a região codificadora de aminoácidos (que inclui o éxon 2 e a maior parte do éxon 3), os 3 códons de início da tradução das isoformas de MYC e a região 3' UTR (não traduzida e que inclui parte do éxon 3). Em D podem-se observar as isoformas da proteína MYC e os seus principais domínios (MBI, MBII, NL, BR, HLH e LZ).

Domínios proteicos - são regiões de uma proteína com aspectos estruturais e funcionais particulares.

Usando MYC-1 como referência, os primeiros 143 aminoácidos na porção N-terminal constituem o domínio de transativação (TAD), que contém duas regiões chamadas MYC boxes: MBI (aminoácidos 45-63) e MBII (aminoácidos 129-143). O domínio de transativação ou de ativação transcricional atua na ligação com complexos de proteínas que induzem ou aumentam a taxa de expressão de genes-alvo. Entre os aminoácidos 320 e 328 encontra-se o sinal de localização nuclear (NL) que corresponde a uma pequena sequência de aminoácidos que atua como marcador, direcionando a proteína para o núcleo celular. A porção C-terminal (carboxi-terminal) inclui três importantes **domínios**: região básica (BR), implicada no reconhecimento específico da sequência do DNA de um gene alvo, **helix-loop-helix** (HLH) e **zipper de leucina** (LZ) (Figura 2). Estas duas últimas regiões são responsáveis pela formação de heterodímeros específicos entre a proteína MYC e seus ligantes. A isoforma MYC-S não possui os primeiros 100 aminoácidos do domínio de transativação, o que resulta na falta do box MBI.

Domínio helix-loop-helix - é uma sequência específica de aminoácidos com duas hélices α separadas por uma alça.

Zipper de leucina - é uma hélice protéica na qual cada sétimo aminoácido é uma leucina que se projeta da face interna da proteína.

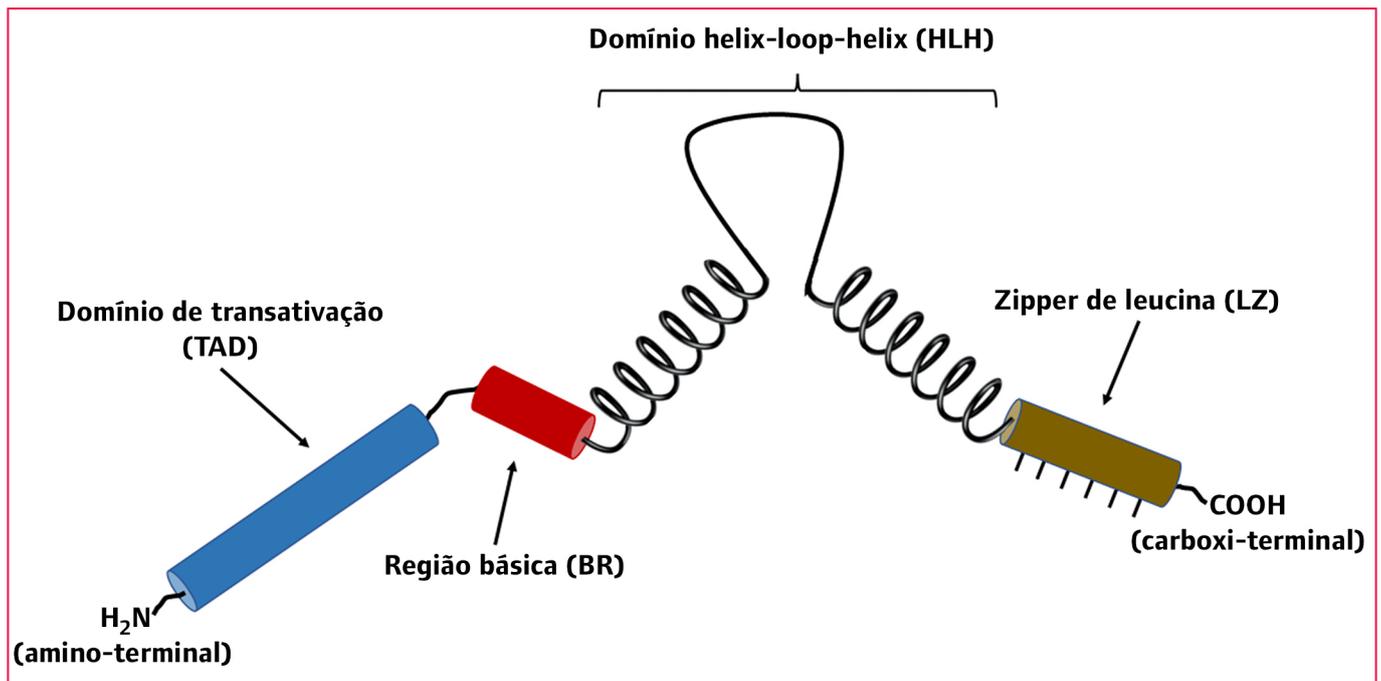


Figura 2.
Representação esquemática da estrutura da proteína MYC.

Sendo o *MYC* um gene pleiotrópico, fica evidente a vasta gama de funções da proteína que codifica e que passam a ser exercidas logo após a sua tradução, quando é rapidamente transportada ao núcleo celular. Ao que parece, a principal diferença funcional entre as isoformas *MYC* reside nas suas propriedades apoptóticas, sendo a região N-terminal, que contém o motivo MBI conservado, decisiva para governar a escolha entre crescimento ou morte da célula.

A proteína *MYC* faz parte da família bHLH (*Basic helix-loop-helix*; o nome deriva de sua estrutura tridimensional) que inclui fatores de transcrição envolvidos na regulação do ciclo celular. Proteínas bHLH formam **homodímeros** e **heterodímeros**, os quais se associam a **regiões conservadas do DNA** – as sequências reguladoras conhecidas como E-boxes (CA-CGTG), encontradas junto aos promotores dos genes-alvo que elas regulam.

Uma vez que as principais ações de *MYC* relacionam-se à proliferação celular, torna-se essencial um mínimo de entendimento sobre

sua relação com a regulação do ciclo celular. Em condições normais, a progressão do ciclo é estimulada por meio de vias sinalizadoras e os sinais químicos provêm tanto de fora quanto de dentro da célula. Os sinais externos incluem fatores de crescimento e alguns hormônios. Os sinais internos são proteínas de dois tipos principais: as ciclinas e as cinases (ou quinases) dependentes de ciclinas (CDKs, de *cyclin-dependent kinases*). Neste processo, as ciclinas são as unidades reguladoras e as CDKs são as unidades catalíticas, pois elas modificam outras proteínas adicionando quimicamente grupos fosfato.

Além de sua contribuição para a participação de algumas ciclinas e CDKs no controle do ciclo celular, particularmente na fase G1, *MYC* induz a expressão de genes que codificam para proteínas fatores de transcrição da família E2F. Estes, por sua vez, ativam a produção de mais ciclinas e transcrição de outros genes promotores do ciclo celular, incentivando a progressão de G1 para a fase S do ciclo.

Homodímero - é uma molécula formada por duas subunidades iguais.

Heterodímero - é uma molécula formada por duas subunidades diferentes.

Regiões conservadas do DNA - são muito semelhantes entre espécies distintas. Podem ser codificadoras ou reguladoras, assim como representar sítios de relevância biológica quanto à expressão fenotípica dos genes.

Quando MYC associa-se à proteína MAX, outro membro da família bHLH, gera-se o fator de transcrição heterodimérico MYC-MAX, o qual regula a expressão de muitos genes cujos produtos têm efeitos potentes sobre o ciclo celular, favorecendo a proliferação.

Ao contrário da MYC, cujos níveis na célula são muito influenciados por sinais mitogênicos, a proteína MAX é expressa sempre e mostra-se essencial à maioria das atividades biológicas efetuadas pelo produto gênico do gene MYC (Figura 3).

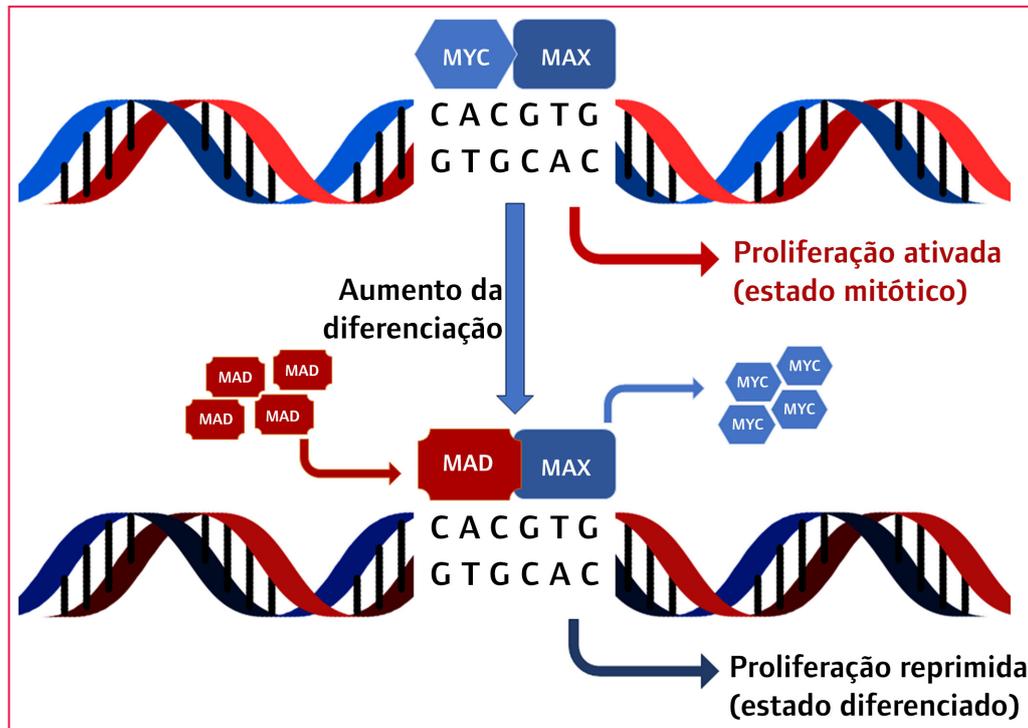


Figura 3.

Representação da atuação do heterodímero MYC-MAX como fator de transcrição (acima) cujos produtos induzem o aumento da proliferação celular. Abaixo, está representada a substituição de MYC por MAD. O aumento na produção da proteína MAD desloca MYC e forma o heterodímero MAD-MAX que, por sua vez, atua de forma contrária, reprimindo a proliferação em células diferenciadas.

Por outro lado, quando as células reduzem sua proliferação e tornam-se diferenciadas, os complexos MYC-MAX vão desaparecendo, uma vez que o aumento da proteína MAD (outro membro da família bHLH) desloca MYC dos dímeros MYC-MAX previamente formados, resultando em dímeros MAD-MAX que atuam como repressores da transcrição, permitindo às células de diversos tecidos humanos adentrar em estado pós-mitótico diferenciado (Figura 3).

A formação do complexo MAD-MAX é possível porque, tal como a MYC, a proteína MAD também possui o domínio HLH-LZ em sua estrutura molecular, porém o arranjo MAD-MAX atua de modo antagônico ao heterodímero MYC-MAX. O antagonismo ocorre por MYC e MAD

atuarem no recrutamento de proteínas diferentes. Enquanto a MYC recruta acetilases de histonas, a MAD atrai desacetilases de histonas. A acetilação de histonas altera a estrutura da cromatina de modo a facilitar o acesso de fatores de transcrição ao DNA; a remoção de grupos acetil (desacetilação) de histonas favorece a maior compactação do DNA, reduzindo ou impedindo a transcrição.

Carcinomas gástricos

Os carcinomas, tipos mais comuns de cânceres humanos, desenvolvem-se a partir do tecido epitelial. Essas neoplasias são responsáveis por mais de 80% das mortes relacionadas ao câncer no mundo ocidental.

Entre os carcinomas estão tumores que se desenvolvem a partir de células epiteliais do trato digestivo, além de pele, glândulas mamárias, pulmões, fígado, vesícula biliar, bexiga, próstata, ovário e útero. Carcinomas gerados a partir de células epiteliais que protegem as cavidades são conhecidos como carcinomas de células escamosas; adenocarcinoma é o nome reservado para o tumor desenvolvido a partir de células epiteliais secretoras.

Os adenocarcinomas representam cerca de 95% dos tumores malignos de estômago, cujos sinais podem variar desde vômitos, náuseas, perda de peso e desconforto abdominal persistente até a presença de massa palpável na parte superior do abdômen, aumento do fígado (hepatomegalia) e nódulos ao redor do umbigo. Essa condição clínica, essencialmente decorrente de alterações genéticas (decorrente de mutações), pode também ter relação com outras enfermidades, a exemplo da **gastrite atrófica**, **metaplasia intestinal** e infecções pela bactéria *Helicobacter pylori*, muito comum em alimentos armazenados de forma inadequada e em água de consumo sem o devido tratamento. Segundo a identificação de riscos **carcinogênicos** pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), *H. pylori* é classificada como pertencente ao grupo I, indicando-a como agente carcinogênico para humanos.

Em 1965, Pekka Laurén propôs critérios para uma classificação histológica dos carcinomas gástricos que tem sido amplamente utilizada até os dias atuais. Na classificação de Laurén, o carcinoma gástrico do tipo intestinal caracteriza-se por ser bem diferenciado histologicamente, mais frequente no sexo masculino e em idade mais avançada. Além disso, é mais comum em mucosa gástrica com metaplasia intestinal e sua disseminação é quase sempre **hematogênica**. O carcinoma gástrico do tipo difuso caracteriza-se pela perda de adesão celular, não tem predileção por sexo, é mais frequente em jovens e nos países de menor

incidência de câncer do estômago. Sua disseminação é rápida, pela submucosa e pelas vias linfáticas.

Dados epidemiológicos indicam a carcinogênese gástrica como um processo multifatorial, em que fatores genéticos e ambientais interagem ativando vários sinais intracelulares e levando ao crescimento descontrolado. O acúmulo de anormalidades genéticas vai modificando a expressão de diversos genes com funções importantes para a regulação celular, a exemplo do gene *MYC*. Entre os fatores ambientais, estão o consumo elevado de sal e álcool, substâncias genotóxicas, infecção por *H. pylori*, cirurgia gástrica anterior e história de lesões benignas.

Proto-oncogenes podem se tornar hiperativos

Os genes críticos para o câncer costumam ser agrupados em duas classes mais abrangentes: nos genes supressores de tumor, como *APC*, *RB* e *TP53*, as mutações que levam à perda de função são as que podem contribuir com a carcinogênese; no caso dos proto-oncogenes, como *MYC*, *RAS* e *SRC*, as mutações que causam aumento de função são as que levam ao câncer. Existe uma terceira classe descrita como genes de manutenção do DNA, como *BRCA1*, *BRCA2* e *PALB2*, cujos efeitos são mais indiretos, ou seja, são genes que ao sofrerem mutação levam a uma **instabilidade genômica**.

Há diferentes tipos de acidentes que podem converter um proto-oncogene em um oncogene. Por exemplo, a ocorrência de uma mutação de ponto, por substituição ou deleção de base, pode levar à hiperatividade. Caso a alteração ocorra (1) dentro de uma sequência codificadora, pode produzir uma proteína hiperativa; (2) dentro de uma sequência reguladora do gene, pode resultar na hiperprodução da proteína original (Figura 4).

Gastrite atrófica - é processo inflamatório crônico da mucosa gástrica que pode surgir em consequência de infecção por *H. pylori*, uso prolongado de medicamentos anti-inflamatórios, consumo de álcool e tabagismo.

Metaplasia - é a transformação (reversível) de um tecido especializado em outro tecido de mesma linhagem.

Metaplasia intestinal - é a condição em que células da mucosa do estômago (ou do esôfago) se transformam, assemelhando-se às do revestimento do intestino.

Carcinogênico - é o termo usado para descrever aquilo que contribui para a carcinogênese, que é o processo de formação de um câncer.

Instabilidade genômica - é um estado em que há a acumulação de alterações no DNA, resultante de uma ou mais mutações em genes que deveriam promover os mecanismos de estabilidade genômica e/ou de reparo do DNA. A célula instável pode tornar-se inviável e morrer ou pode sobreviver, mesmo com genes alterados, iniciando a formação de um tumor.

Hematogênica - faz referência ao sangue. Se a difusão é hematogênica, significa que é feita pelo sangue.

Enquanto as mutações em genes supressores tumorais geralmente agem de maneira recessiva, uma vez que a função de ambos os alelos do gene crítico deve ser perdida para conduzir a célula à proliferação excessiva, os oncogenes agem de maneira dominante, pois resultam de mutações do tipo ganho de função em apenas uma das cópias do proto-oncogene crítico e, então, conduzem a célula em direção à malignidade.

Outra possibilidade para a ativação oncogênica é a ocorrência de rearranjos cromossômicos estruturais, como as translocações (Figura 4). Nesses casos, um segmento cromossômico pode ser realocado (1) em uma região codificadora, formando um gene de fusão e produzindo uma proteína nova hiperativa, ou (2) em uma região reguladora, podendo resultar na proteína normal superproduzida.

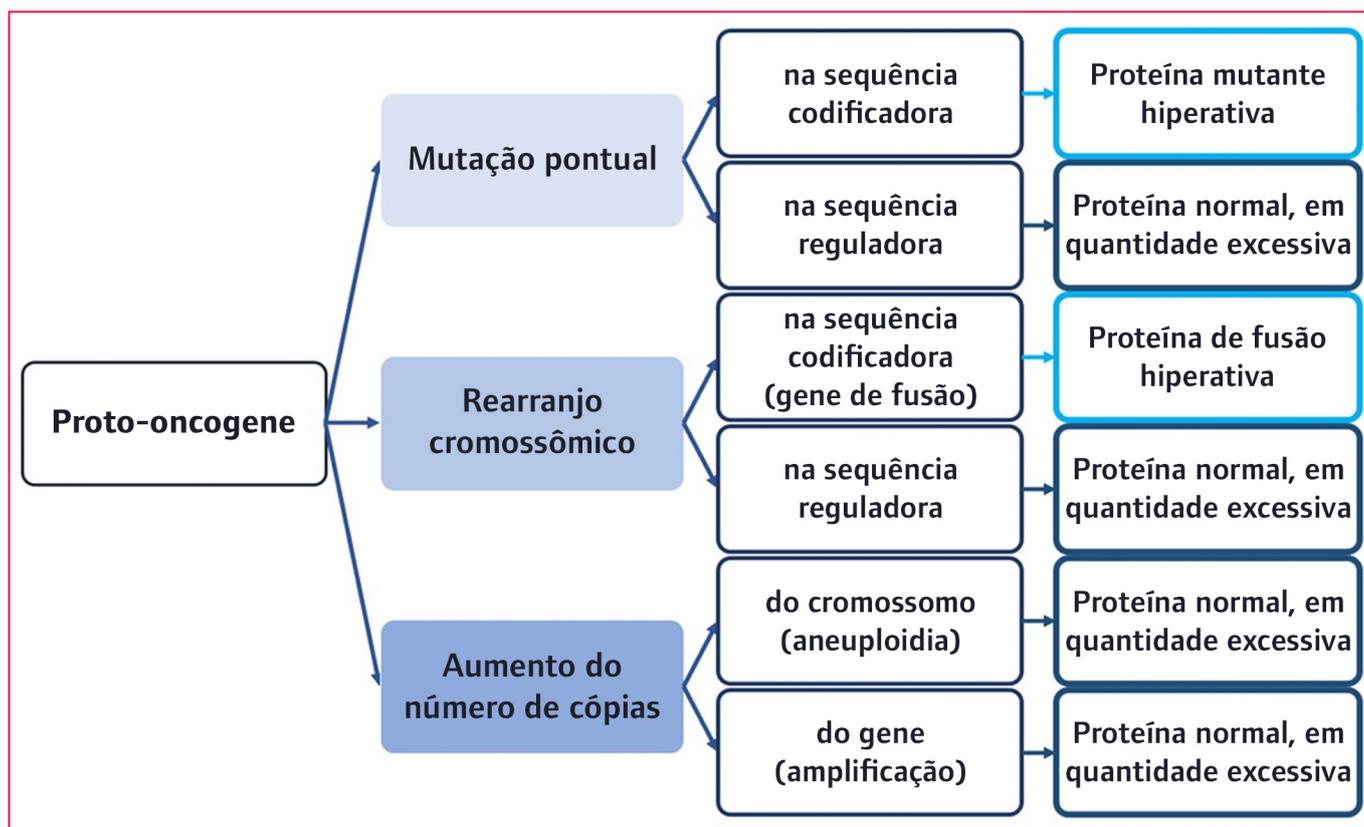
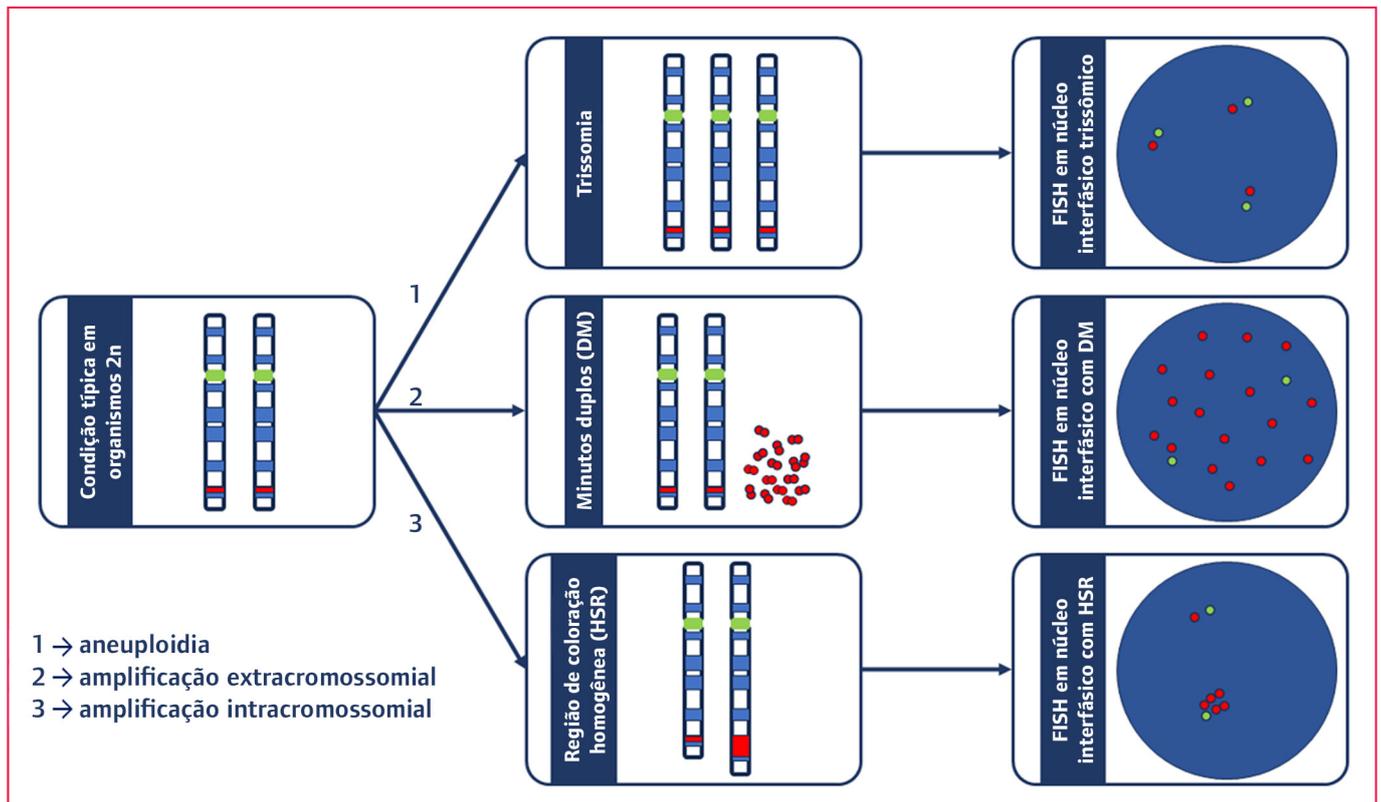


Figura 4. Resumo das principais alterações que podem converter um proto-oncogene em oncogene. Mutações de ponto, rearranjos cromossômicos e aumento no número de cópias produzem oncogenes de dois tipos principais: aqueles cuja proteína mutada em quantidades normais atua de forma hiperativa e aqueles cuja proteína não sofreu alteração na sua sequência de aminoácidos ou estrutura, mas está sendo expressa em quantidade excessiva nas células.

A ativação oncogênica pode resultar, ainda, do aumento no número de cópias do proto-oncogene, por conta de anormalidades cariotípicas (Figura 4). Uma vez que temos células diploides (2n), nossos cromossomos devem ocorrer aos pares. Caso ocorram aneuploidias, como trissomia (2n+1) ou tetrassomia (2n+2), por exemplo, esses aumentos no número de cromossomos implicarão em aumentos do número de cópias dos seus genes. Outra possibilidade é a amplificação gênica,

na qual numerosas cópias de um gene resultam de erros durante a replicação do DNA. O DNA amplificado pode ser observado em dois padrões citogenéticos diferentes: regiões de coloração homogênea (HSR, de *homogeneously staining regions*), que são segmentos cromossômicos de comprimentos variados, mas com intensidade de coloração uniforme; minutos duplos (DM, de *double minutes*), que são pequenos fragmentos de DNA espalhados por todo o núcleo (Figura 5).

**Figura 5.**

Representação esquemática de três alterações que resultam na ativação do oncogene *MYC* pelo aumento no número de cópias. As cores verde e vermelha representam o resultado da técnica de Hibridização *in situ* fluorescente (FISH) com a utilização de duas sondas, uma que marca o centrômero do cromossomo 8 (CEP8) em verde e outra que marca o gene *MYC* em 8q24.21 em vermelho.

O aumento do número de cópias corresponde, efetivamente, ao principal mecanismo de ativação do gene *MYC*, ocorrendo com grande frequência no adenocarcinoma gástrico, carcinoma colorretal e leucemia promielocítica aguda. Em alguns tipos de câncer, como o linfoma de Burkitt e o mieloma múltiplo, é mais comum que a ativação resulte de translocações. Por outro lado, algumas mutações pontuais podem estar presentes em certos linfomas, inclusive no linfoma de Burkitt.

Ativação do gene *MYC* no câncer gástrico

Em cada célula normal encontram-se duas cópias do proto-oncogene *MYC*. Nessas condições, a proteína *MYC* tende a ser produzida no nível adequado para sua ati-

vidade como controlador positivo do ciclo celular normal. Com o aumento no número de cópias do *MYC*, em consequência de trissomia do cromossomo 8 ou de amplificação gênica em células da mucosa gástrica, a proteína *MYC* passa a ser produzida em níveis mais elevados e daí resulta a sua relevante contribuição para a origem do câncer de estômago.

A proteína *MYC* reprime a expressão da proteína p15, que inibe CDK4, e ativa a expressão de ciclina D, promovendo a formação de complexos ciclina D/CDK4 e ciclina D/CDK6, essenciais para a progressão da fase G1 do ciclo celular. O fator de transcrição E2F é inibido pela proteína RB não fosforilada, mas o complexo ciclina D/CDK4 fosforila RB, liberando E2F na fase tardia de G1 para estimular genes que permitem a transição para a fase S. *MYC* também diminui a expressão das proteínas p21 e p27, que

inibem CDK2, liberando o complexo ciclina E/CDK2 para facilitar a transição G1-S e a formação de complexos pré-replicação do

DNA. Assim, MYC favorece a proliferação celular ao estimular várias vias do ciclo celular (Figura 6).

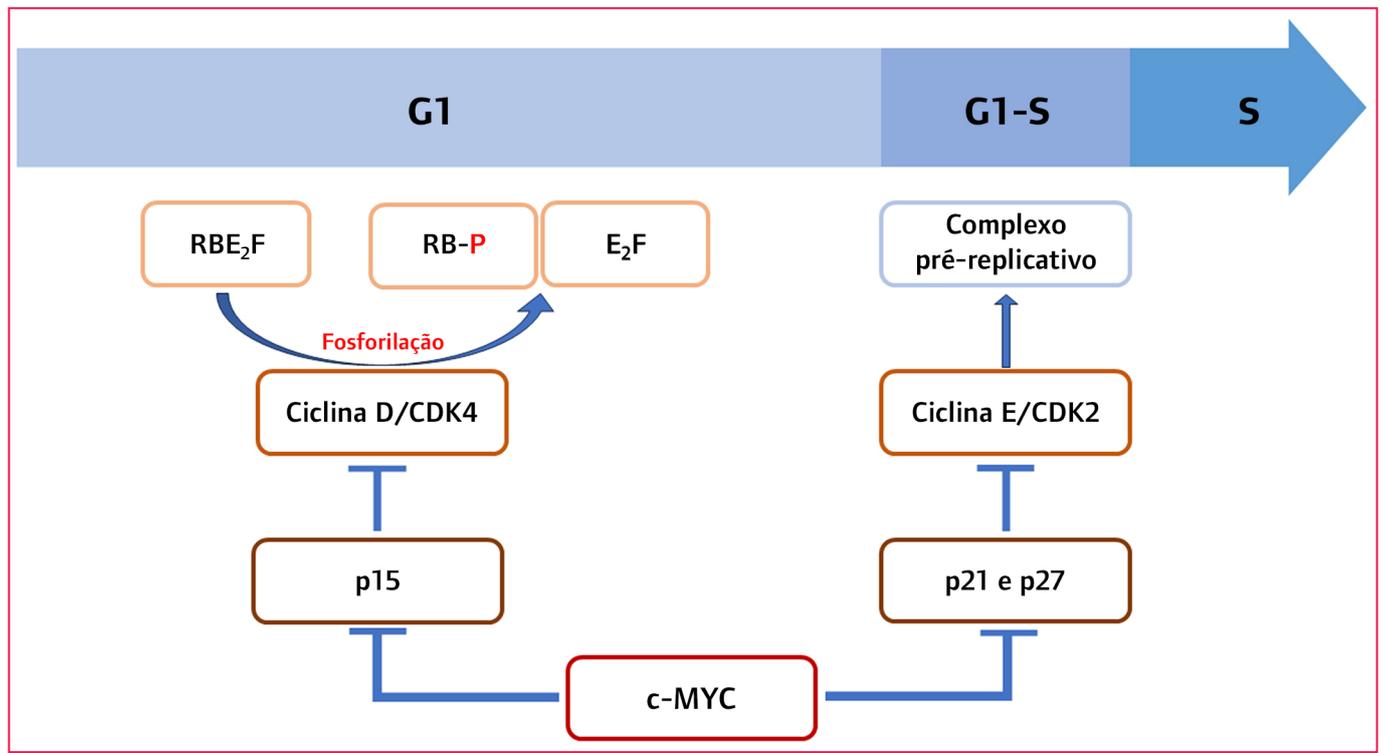


Figura 6. Vias de ação da proteína MYC bloqueando inibidores de CDK. Os complexos Ciclina/CDK ativos induzem, pela via da esquerda, a liberação do fator de transcrição E₂F através da fosforilação da proteína RB que o estava bloqueando e, pela via da direita, a formação de complexos pré-replicativos importantes para a fase S (replicação do DNA).

Há evidências de que o MYC aparece desregulado tanto nas vias que levam ao adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal quanto nas que resultam no tipo difuso. Além disso, a desregulação do MYC também é observada em lesões pré-neoplásicas gástricas e, portanto, esse oncogene pode ter um papel importante no início da carcinogênese gástrica.

O fator de crescimento transformador beta (TGF-β) é conhecido por estimular a proliferação de algumas células, especialmente em tecidos conjuntivos, enquanto agem como inibidores de outras células, tais como linfócitos e células epiteliais. Em carcinomas iniciais, por exemplo, a atividade de TGF-β pode ser considerada a de um supressor tumoral, embora seu efeito pleiotrópico e interação com diferentes vias de sinalização possa contribuir com a proliferação e invasão

de diversos tumores em estágio avançado. A proteína MYC confere resistência às ações de inibição de crescimento impostas pelo TGF-β às células epiteliais no início da carcinogênese, constituindo um importante meio pelo qual essas células cancerosas podem continuar a proliferar sob condições (presença de TGF-β) que normalmente afetariam de modo negativo a sua proliferação.

A detecção da amplificação de MYC pode ser utilizada como ferramenta auxiliar ao diagnóstico do câncer gástrico e como preditor de sua agressividade. As descobertas relativas à alteração do número de cópias do gene MYC no câncer gástrico inicial indicam que a alteração do MYC é observada no início da carcinogênese e pode ser usada como alvo terapêutico. Vários estudos experimentais têm mostrado que a inativação do MYC

suprime a proliferação de células cancerosas *in vitro* e tumores gástricos em modelos animais, reforçando a indicação do *MYC* como um alvo molecular no tratamento do câncer. Genes regulados pelo *MYC* também sofrem alterações pela progressão da carcinogênese. Portanto, a identificação dos genes alvo do *MYC* é um passo crucial para o conhecimento da tumorigênese gástrica e o desenvolvimento de novas terapias anticâncer.

As pesquisas têm se concentrado na identificação de novos medicamentos fitoterápicos e nos mecanismos por trás das propriedades antitumorais dos produtos naturais. O ácido caurenóico e a biflorina, por exemplo, têm sido testados contra linhagens de câncer gástrico e um resultado proeminente é a menor transcrição de alguns oncogenes, incluindo o *MYC*. Alguns compostos imidazólicos já foram patenteados como inibidores da expressão do gene *MYC*, para serem usados na preparação de medicamentos antitumorais. Além de produtos naturais e agentes quimioterápicos, a biotecnologia também se concentra em pequenos **miRNAs** naturais e artificiais capazes de regular a expressão gênica e que constituem uma via promissora de terapia com ácido nucleico para o câncer.

Apesar da grande relevância, ainda não há **terapias direcionadas** (*targeted therapies*, em inglês) aprovadas para o tratamento de cânceres induzidos por *MYC*. No entanto,

avanços recentes no desenvolvimento de novas drogas promissoras vêm mudando a concepção sobre o tratamento direcionado ao *MYC*, que até pouco tempo era considerado como imedicável. As novas drogas candidatas são direcionadas a inibir a expressão de *MYC*, inibir fatores que estabilizam a proteína *MYC*, inibir a associação de *MYC* com *MAX* ou a ligação do heterodímero *MYC-MAX* com o DNA e, por fim, direcionadas a inibir os efeitos de *MYC* no metabolismo ou comportamento celular. As principais promessas vêm do uso combinado dessas novas drogas ou do uso de novas drogas de dupla ação que atuam sinergicamente ou aditivamente sobre *MYC* em diversas frentes, podendo reduzir efeitos colaterais e o desenvolvimento de resistência.

Para saber mais

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; PETER, W. *Biologia molecular da célula*. 5ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2010.

CALCAGNO, D.Q.; LEAL, M.F.; ASSUMPTÃO, P.P.; SMITH, M.A.; BURBANO, R.R. *MYC and gastric adenocarcinoma carcinogenesis*. *World J Gastroenterol*, v.14, n. 2, p. 5962-5968, 2008.

ROCHA, C.A.M. *As pernas do caranguejo: cancer crura*. 1ª edição. Belém: [s.n.], 2013.

WEINBERG, R.A. *A biologia do câncer*. 1ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2008.

MicroRNAs (miRNAs)

- são pequenos RNAs não-codificadores, capazes de regular a expressão gênica por meio da indução da degradação ou repressão da tradução de moléculas-alvo de RNA mensageiro.

Terapias direcionadas

- contra o câncer consistem na escolha ou desenvolvimento de substâncias que bloqueiam o crescimento e a propagação de tumores, interferindo em moléculas específicas, chamadas alvos moleculares.

