



ONCO SCHOOL
ESCOLA DE FORMAÇÃO AEOP

Princípios Gerais De Oncologia

BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO

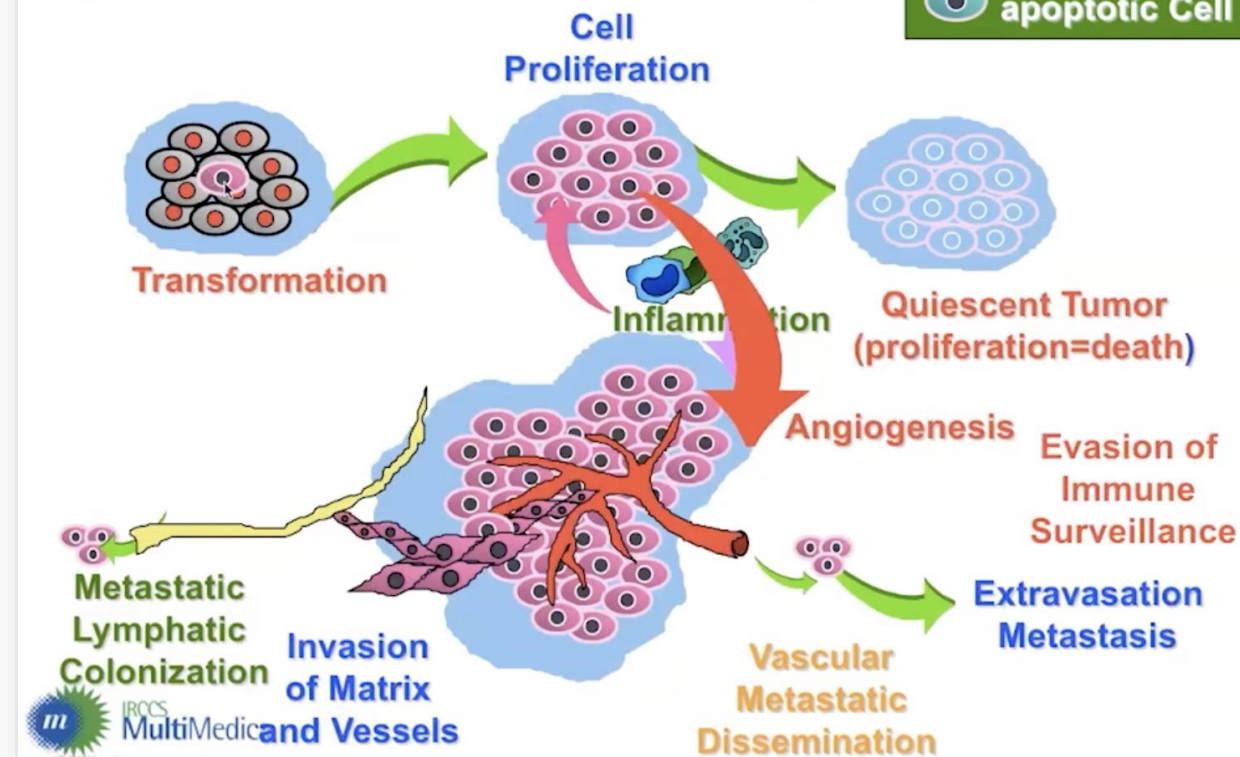
LEONOR VASCONCELOS DE MATOS
MÉDICA INTERNA DE ONCOLOGIA MÉDICA

SERVIÇO DE ONCOLOGIA MÉDICA

HOSPITAL SÃO FRANCISCO XAVIER, CENTRO HOSPITALAR LISBOA OCIDENTAL

BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO

Tumor Progression: Cancer cells and The Microenvironment



OBJETIVOS

1. Compreender o processo de carcinogénese;

- 1. Bases bioquímicas e moleculares do processo de carcinogénese;

2. Compreender o processo de iniciação promoção e progressão;

- 1. Carcinogéneos; mutações ADN; oncogenes.

3. Compreender a patologia do cancro;

- 1. Fatores de crescimento e recetores; bases moleculares da terapêutica alvo

4. Compreender a importância do microambiente tumoral;

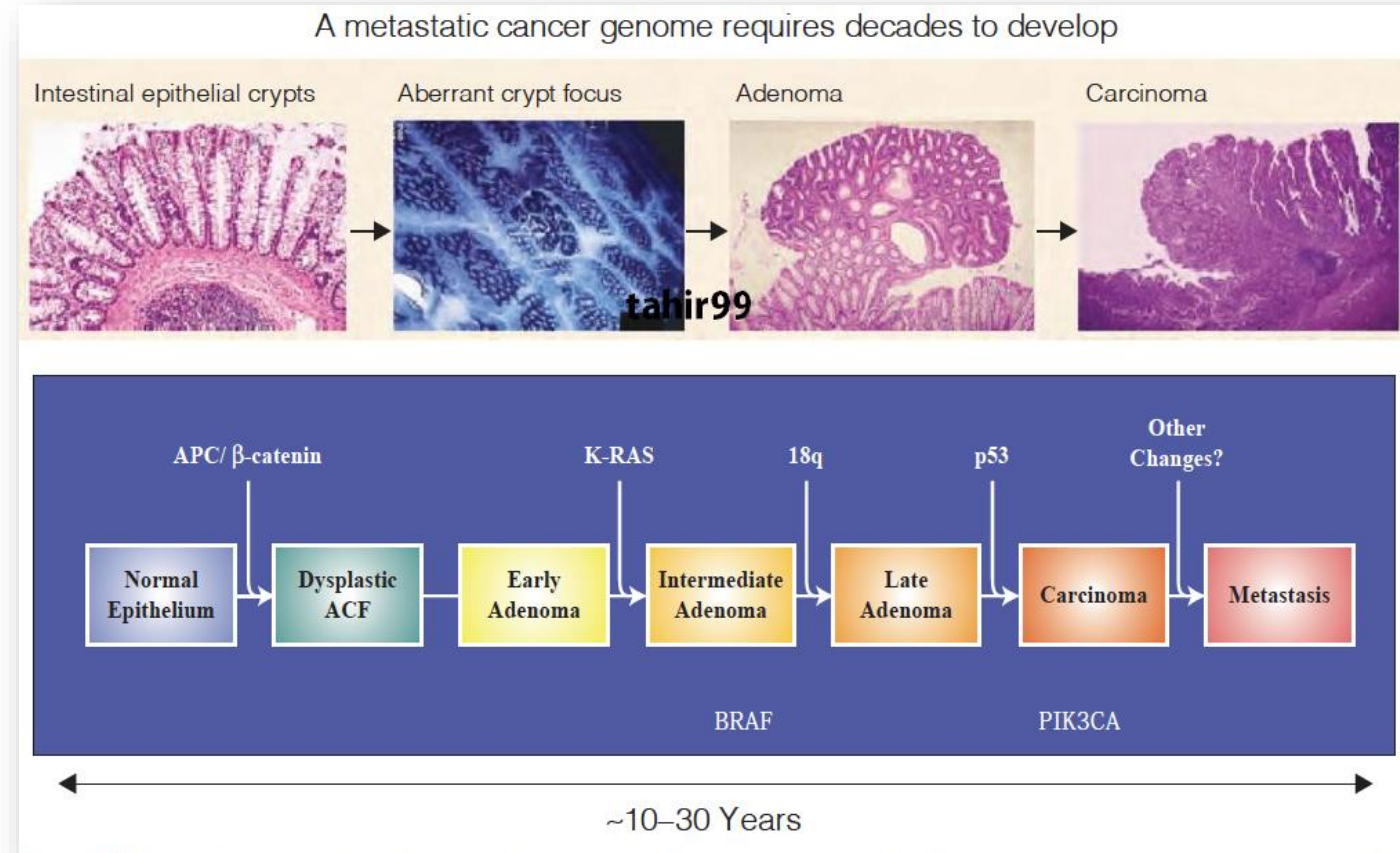
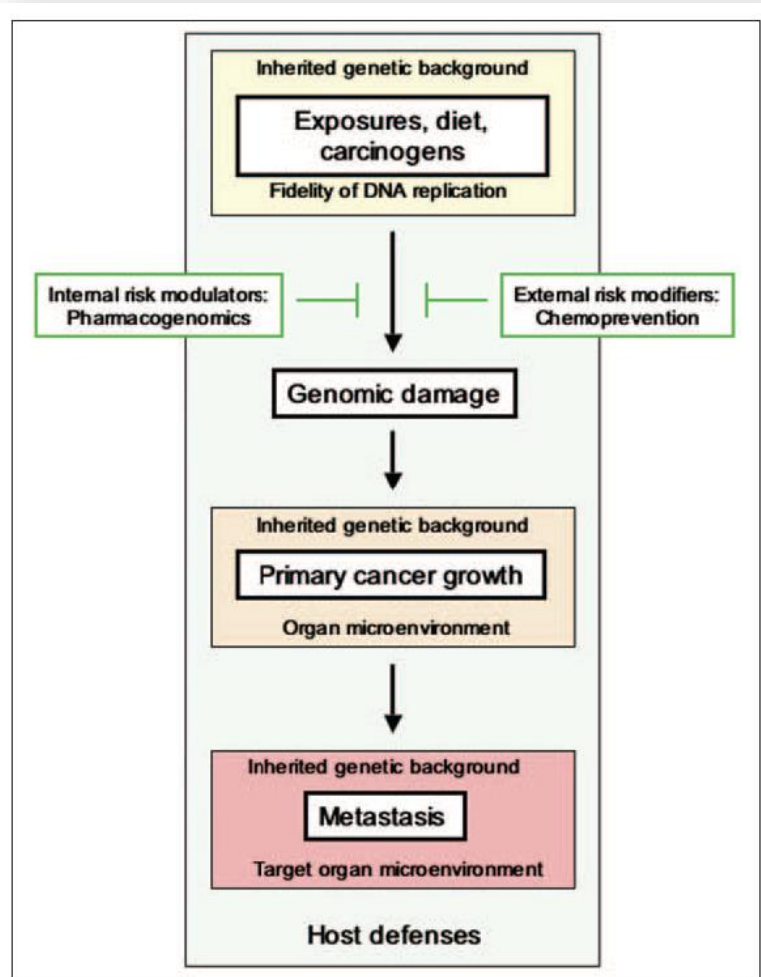
- 1. Componentes : angiogénese, estroma, matriz.

5. Compreender o papel da inflamação no cancro.

- 1. Componentes do infiltrado tumoral: imunidade celular inata e adaptativa.

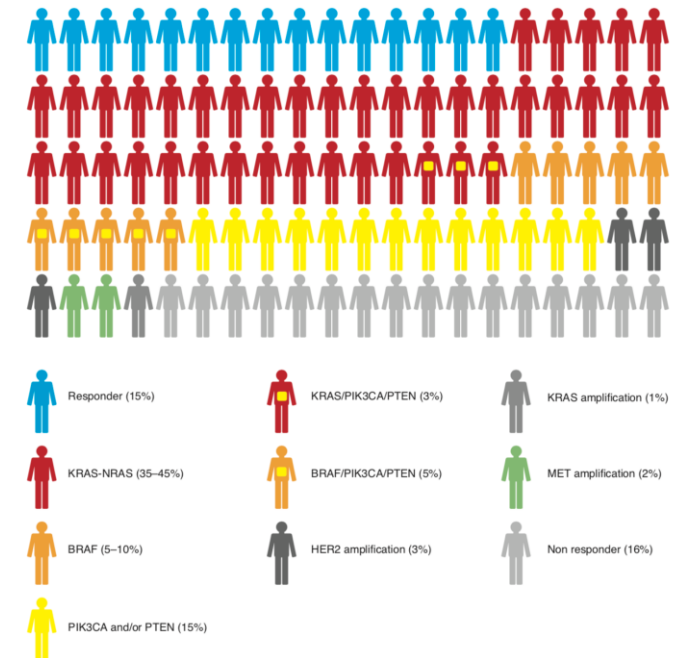
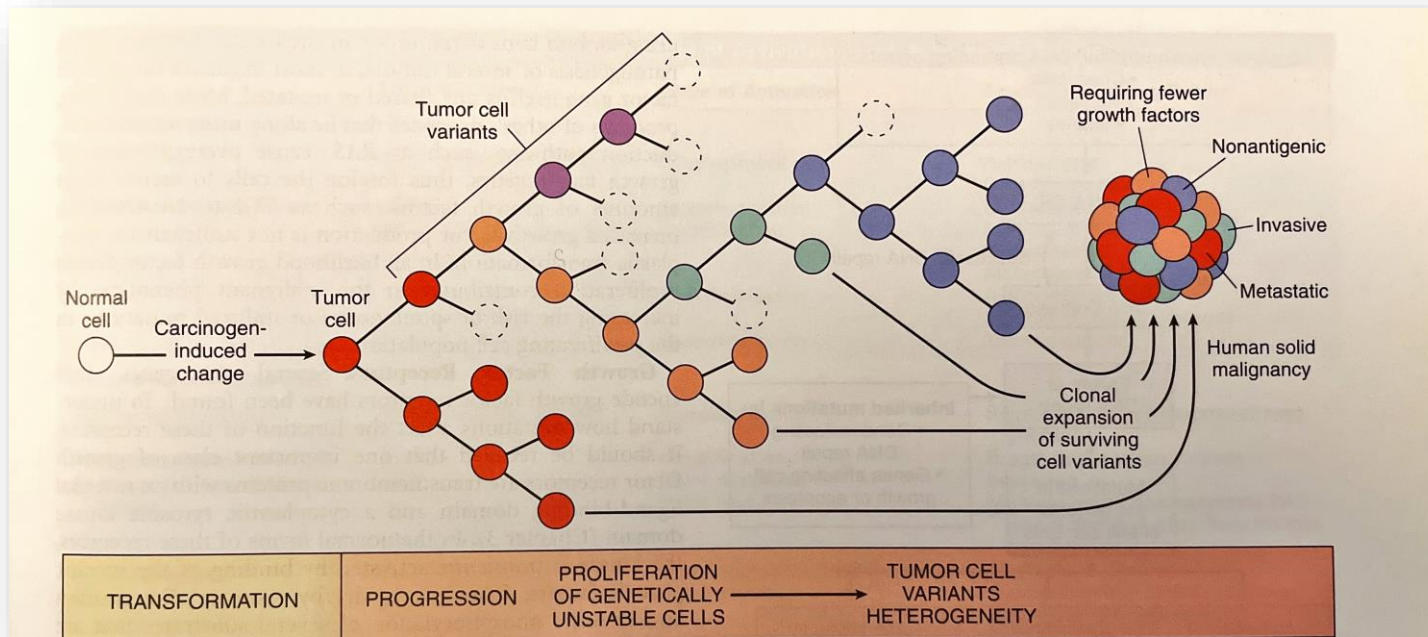


I. CARCINOGENÉSE



I. CARCINOGENESE

HETEROGENEIDADE TUMORAL



2. CARCINOGENÉNEOS



Exposição Química/Dieta

- Tabaco
- Alcool
- Asbestos
- Arsénico;
- Berílio;
- Gás mustarda;
- Aflatoxina;
- Cádmio;
- Benzidina;
- Fuligem.



Radiação

- UV
- Ionizante



Infeções

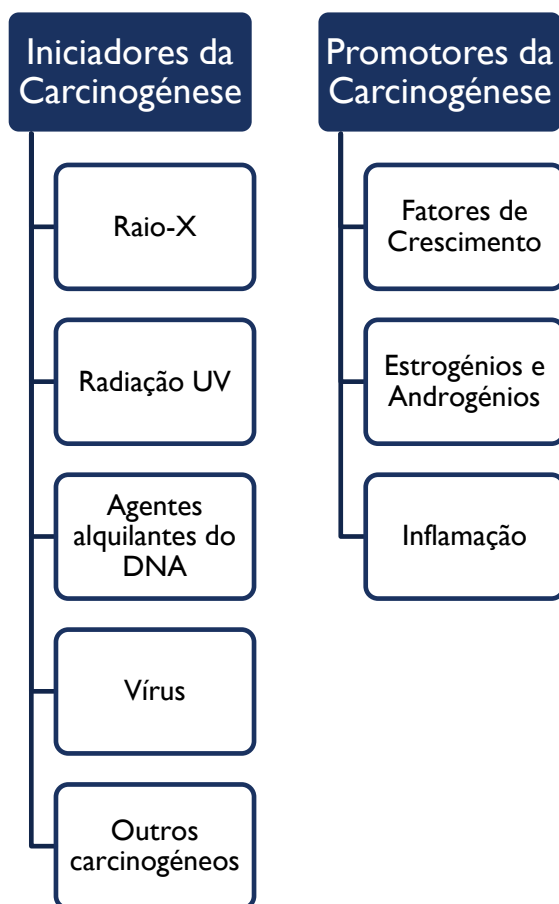
- Virais (EBV, Hep B, HPV)
- Bactérias (H.Pylori)



Síndromes Familiares Hereditárias

- S. Mama/Ovário: BRCA1/2
- S. Cowden: PTEN
- S. Li-Fraumeni: TP53
- PAF: APC
- S. Lynch: MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH6
- MEN1
- MEN2: RET
- NF1
- VHL
- RBI
- C. Gástrico Difuso: CDH1

2. FATORES DE RISCO



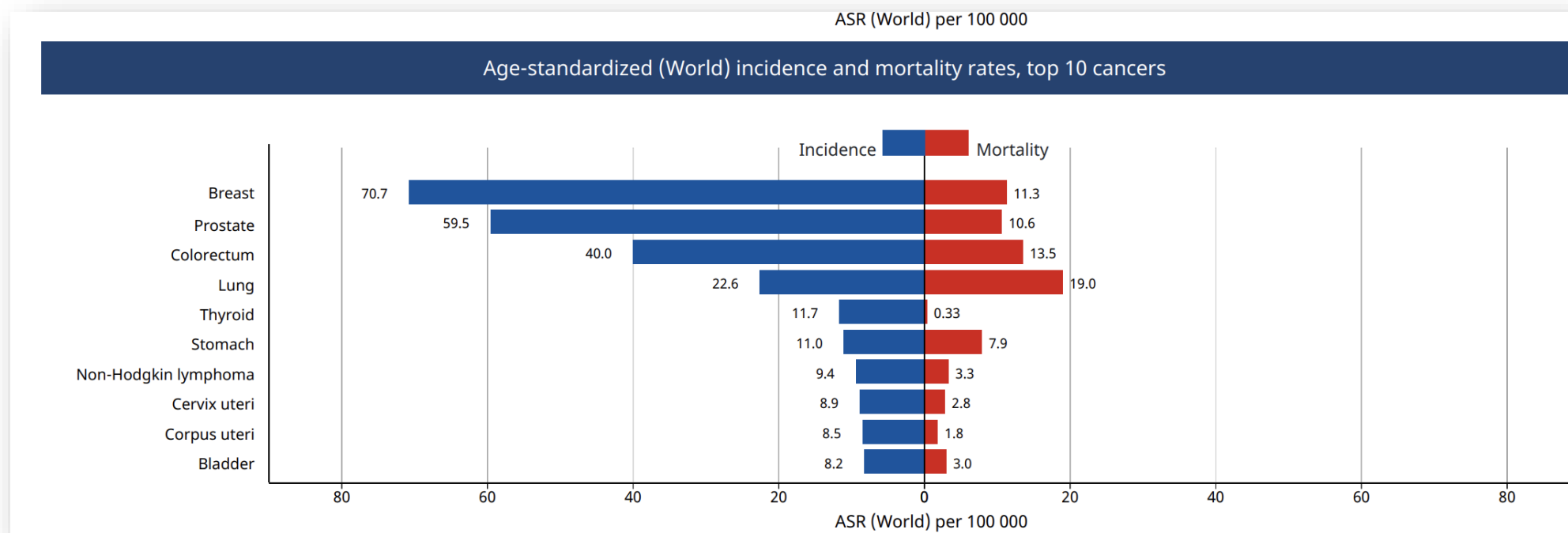
EXTRÍNSECOS

- Produtos Químicos
- Dieta
- Radiação

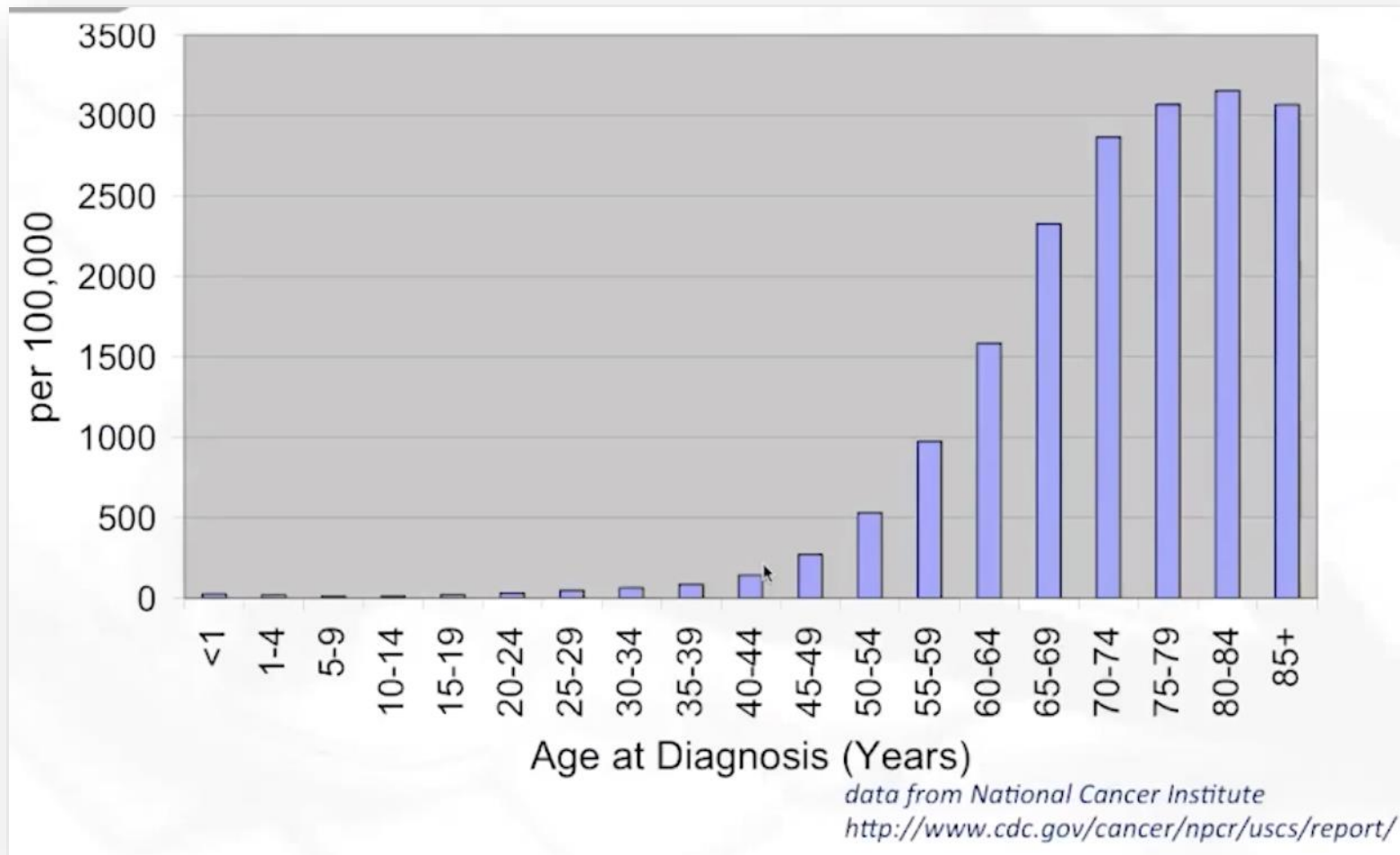
INTRÍNSECOS

- Idade
- Mutações Herdadas
- Polimorfismos Genéticos

2. FATORES DE RISCO



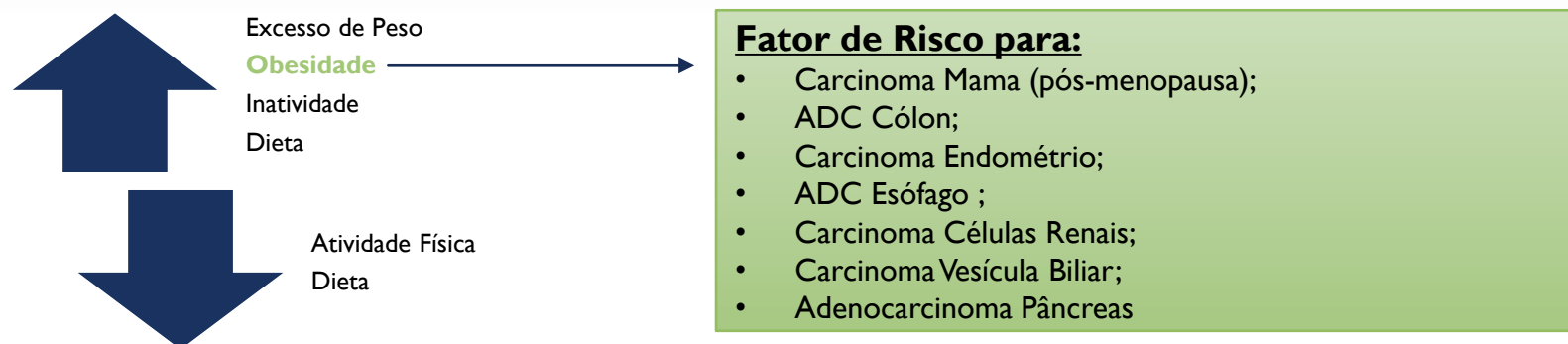
2. FATORES DE RISCO



2. FATORES DE RISCO

Table 1. Modifiable and treatable risk factors for cancer

Unmodifiable risk factors	Modifiable risk factors	Treatable risk factors
Age	Tobacco	Chronic inflammation
Genetics	Overweight and Obesity	Viral infections
Hereditary and somatic mutations	Nutrition	Bacterial infections
Sex	Physical activity	Diabetes
Ethnicity	Exposure to carcinogens	Irradiation
Family history	Alcohol	Hormonal status
Personal history	Lactation*	
Reproductive history*,†		
World region†		



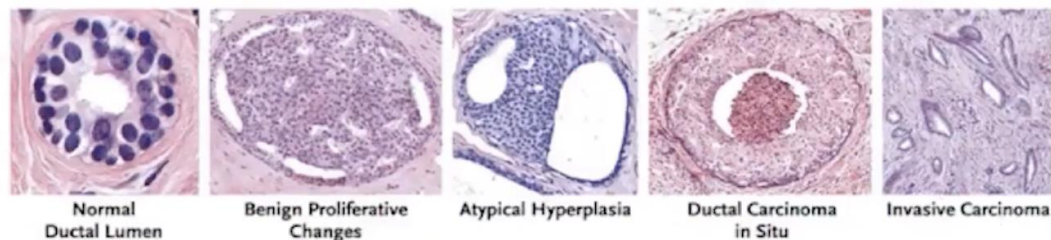
I. CARCINOGENÉSE

<u>Benigno</u>	<u>Maligno</u>
Crescimento Lento	Crescimento rápido
Cápsula bem-definida	Não encapsulado
Não invasivo	Invasivo
Bem diferenciado	Pouco diferenciado
Baixo índice mitótico	Alto índice mitótico
Não metastiza	Tem a capacidade de metastizar

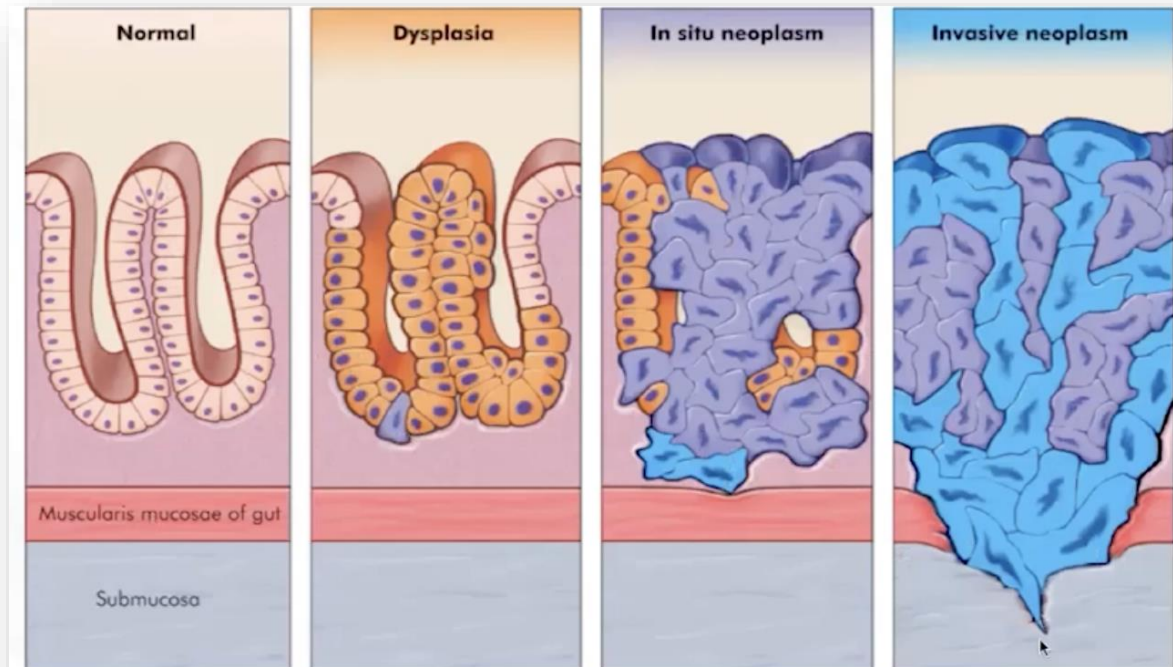
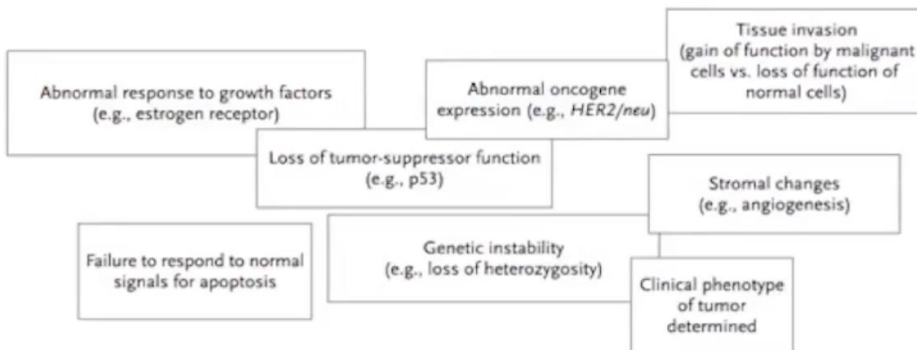
Nomenclatura está de acordo com os tecidos de onde se origina:

- **Carcinoma:** Origem nos epitélios;
- **Adenocarcinoma:** origem nos epitélios glandulares;
- **Sarcomas:** Origem nos tecidos conjuntivos (mesenquimatosa).

I. CARCINOGENÉSE

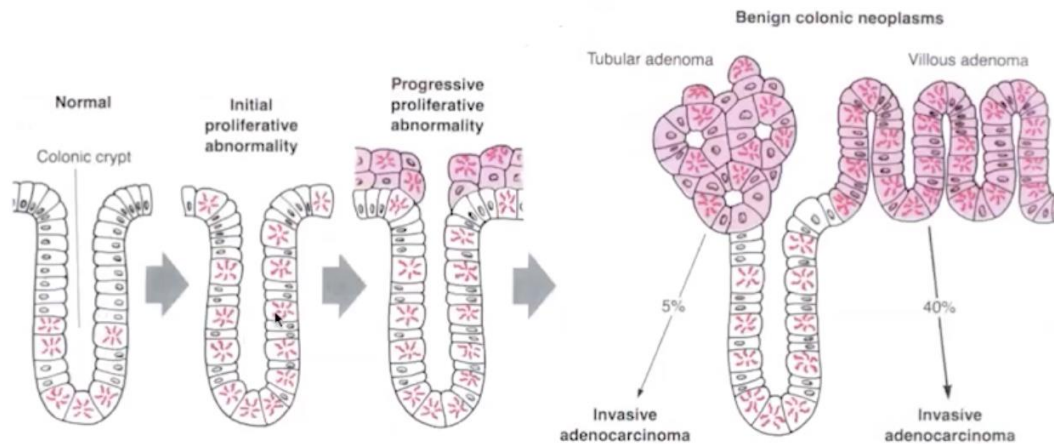


Accumulation of genetic and epigenetic changes



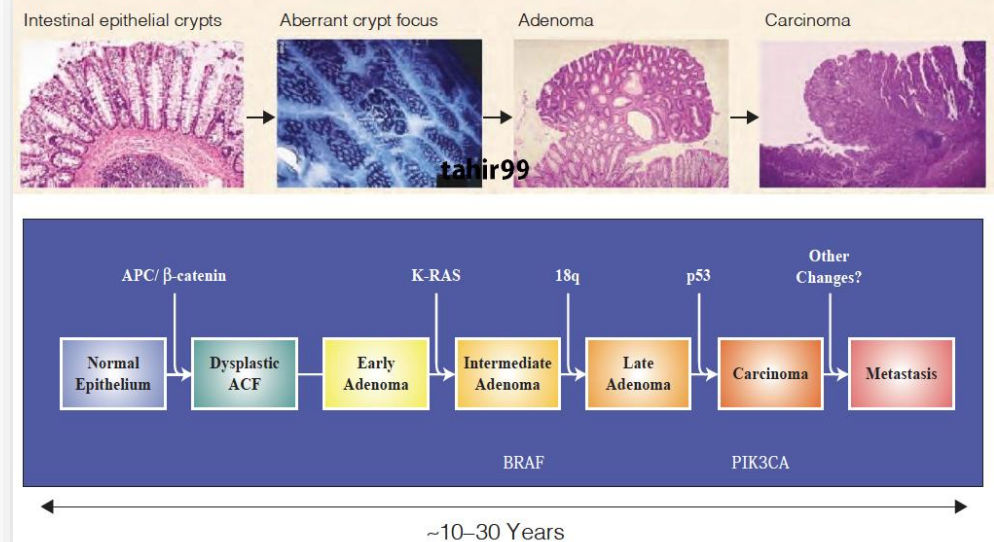
Modified from Stevens A, Lowe J. Pathology: illustrated review in color, ed 2, Edinburgh, 2000, Mosby

I. CARCINOGENÉSE

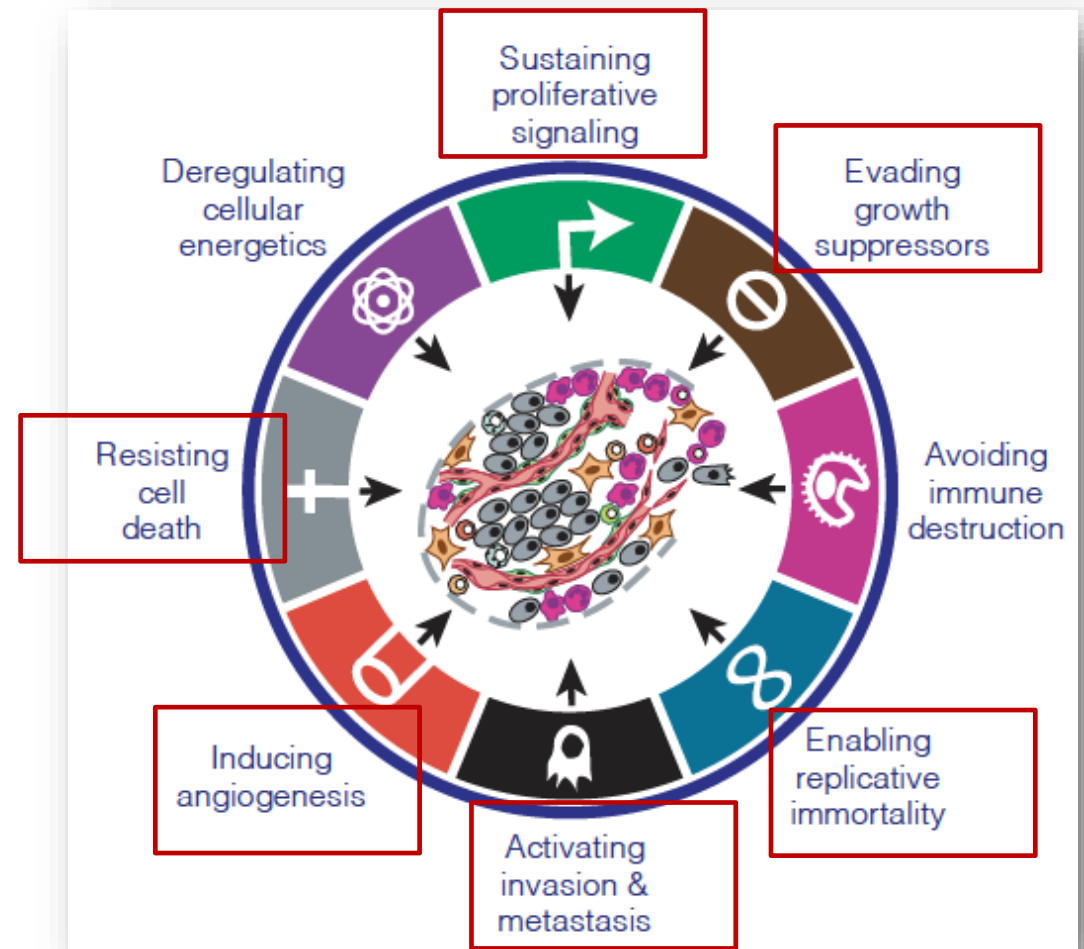
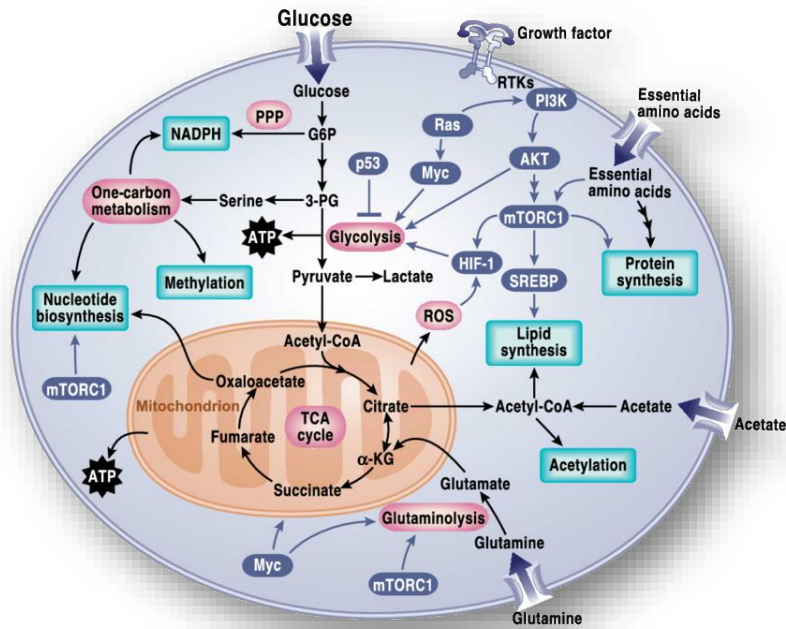


from Rubin and Farber, Pathology

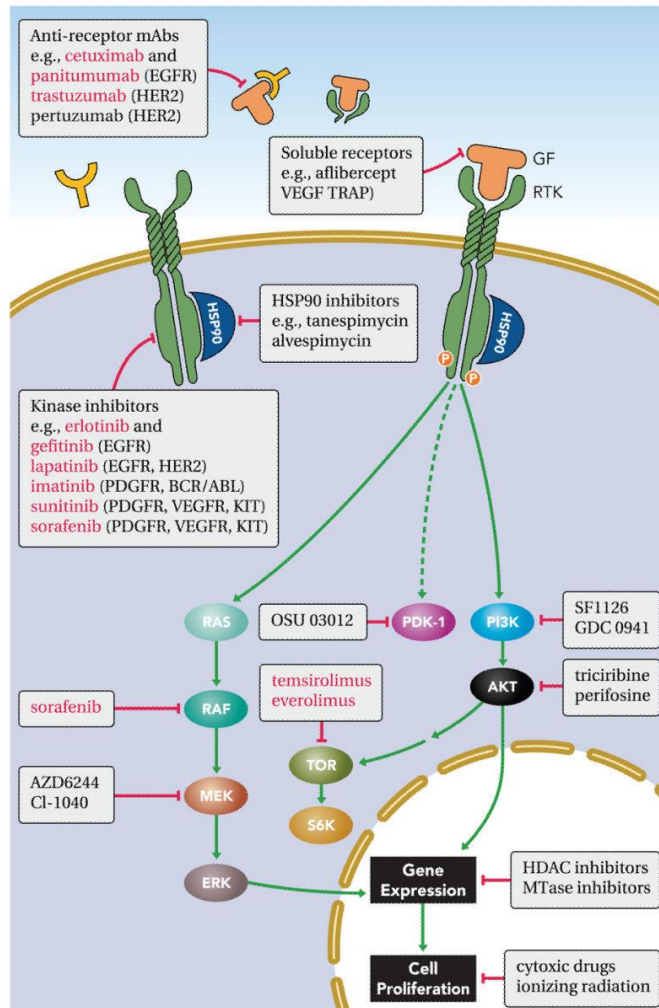
A metastatic cancer genome requires decades to develop



BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO



BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO

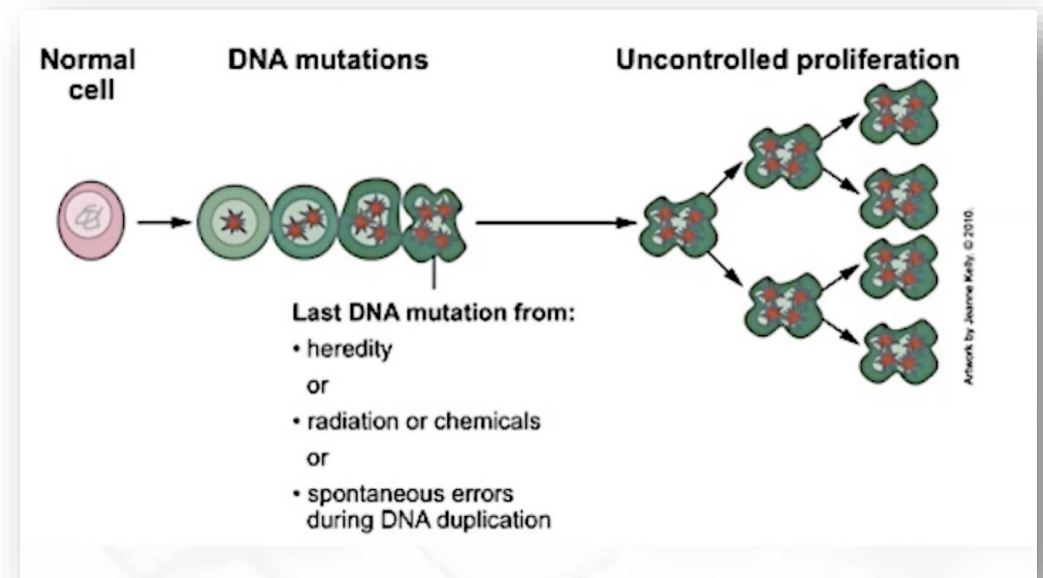


Recetores de Fatores de Crescimento

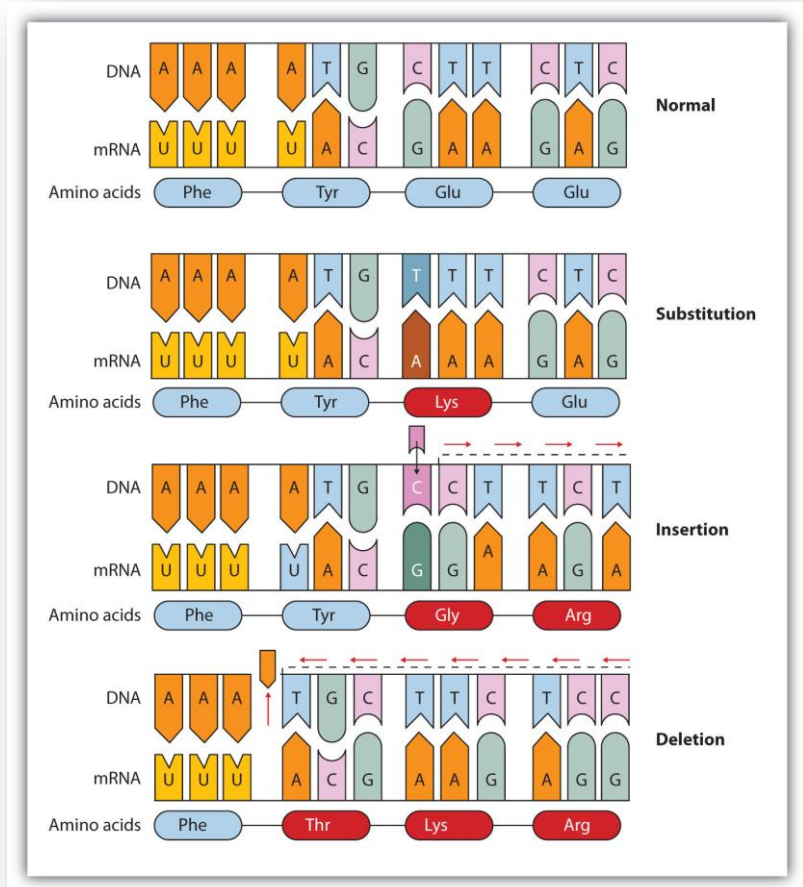
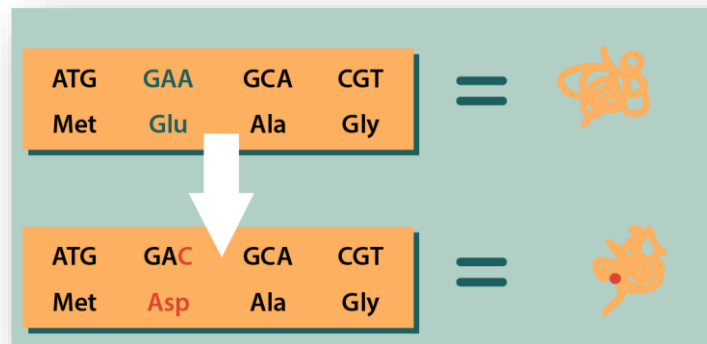
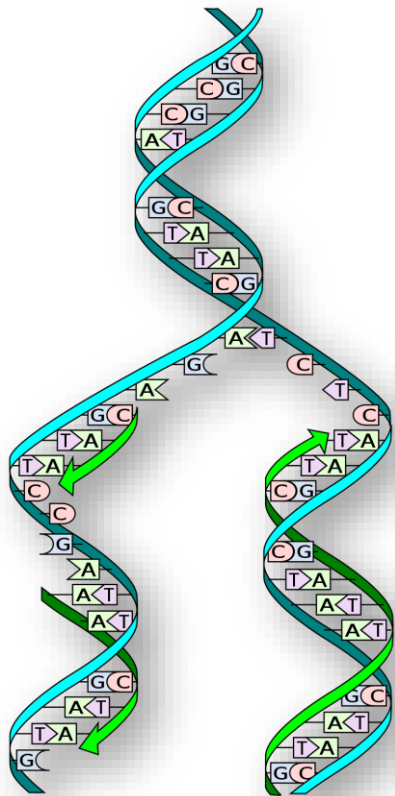
- Interagem com os fatores de crescimento que, através de transdução de sinal, irão estimular a proliferação.
- Exemplos de recetores: **Recetores tirosina-cinase (Ex: EGFR – alvo do cancro do colon e no cancro do pulmão).**
- **Mutações nestes recetores permitem que esta via de proliferação fique ativada de forma autónoma.**

I. CARCINOGENÉSE

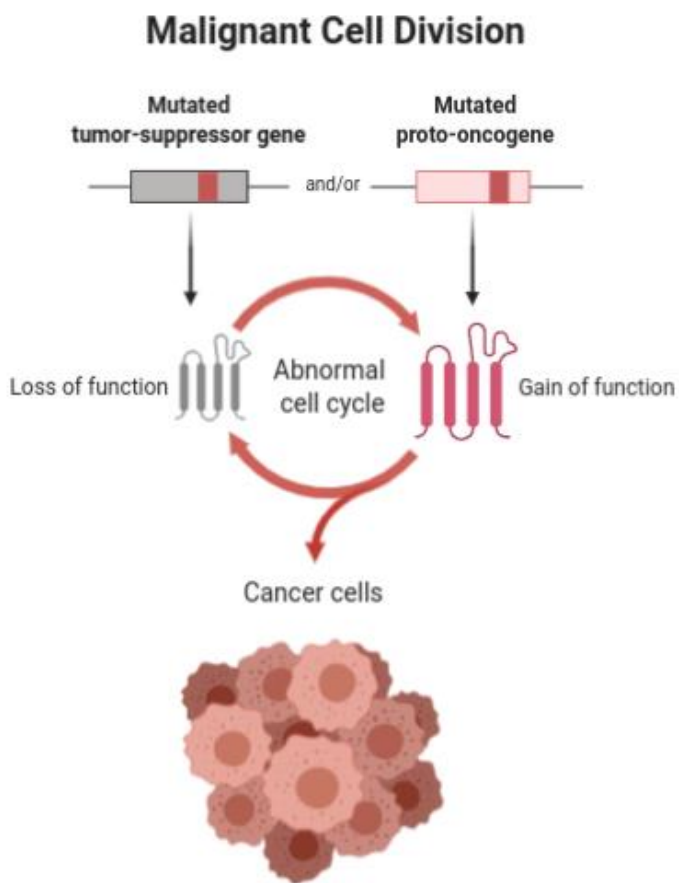
- O Cancro é uma Doença dos Genes:
 - ❖ Mutações germinativas herdadas ocorrem em síndromes familiares, raros;
 - ❖ Mutações somáticas ocorrem na grande maioria dos genes;
 - ❖ Aumentos da taxa mutacional e instabilidade genómica aumentam a frequência do cancro;
 - ❖ Aneuploidia é um *hallmark* das células malignas;
 - ❖ Estas células conseguem depois ser geneticamente seleccionadas.



BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO



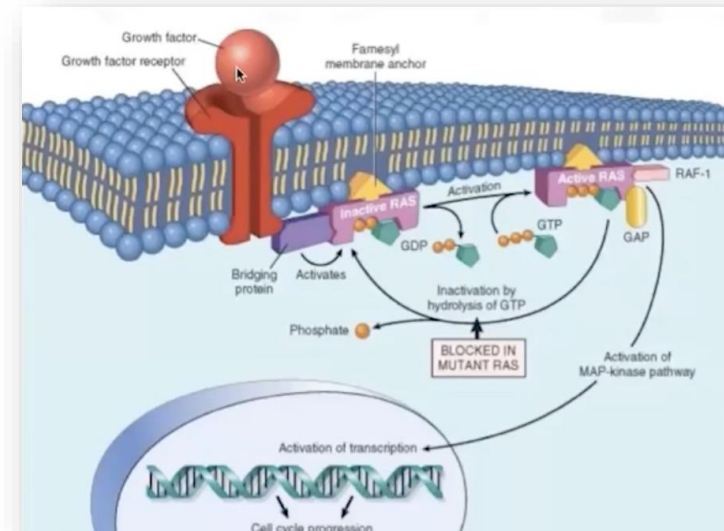
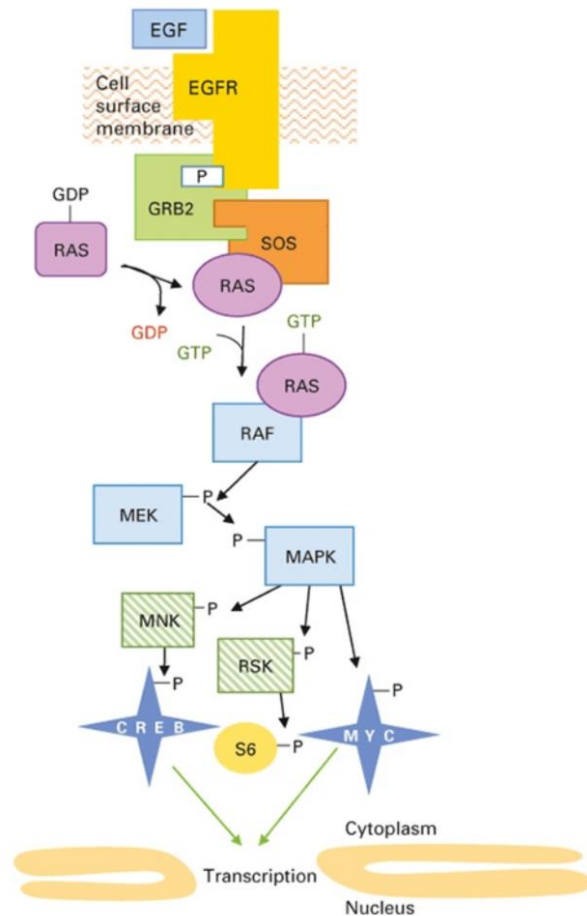
2. ONCOGENES E GENES SUPRESSORES TUMORAIS



ONCOGENES:

- Mutações em oncogenes habitualmente ocorrem em locais específicos, afetando o mesmo codão, são quase sempre *missense* e afetam um alelo: heterozigotia.
- Ativação de proto-oncogenes em Oncogenes é feita por numerosos mecanismos:
 - ❖ Translocações (BCR-ABL);
 - ❖ Inserções/Ativações (HPV, EBV, HepB);
 - ❖ Amplificações (ex: HER2);
 - ❖ Mutações pontuais (ex-RAS).

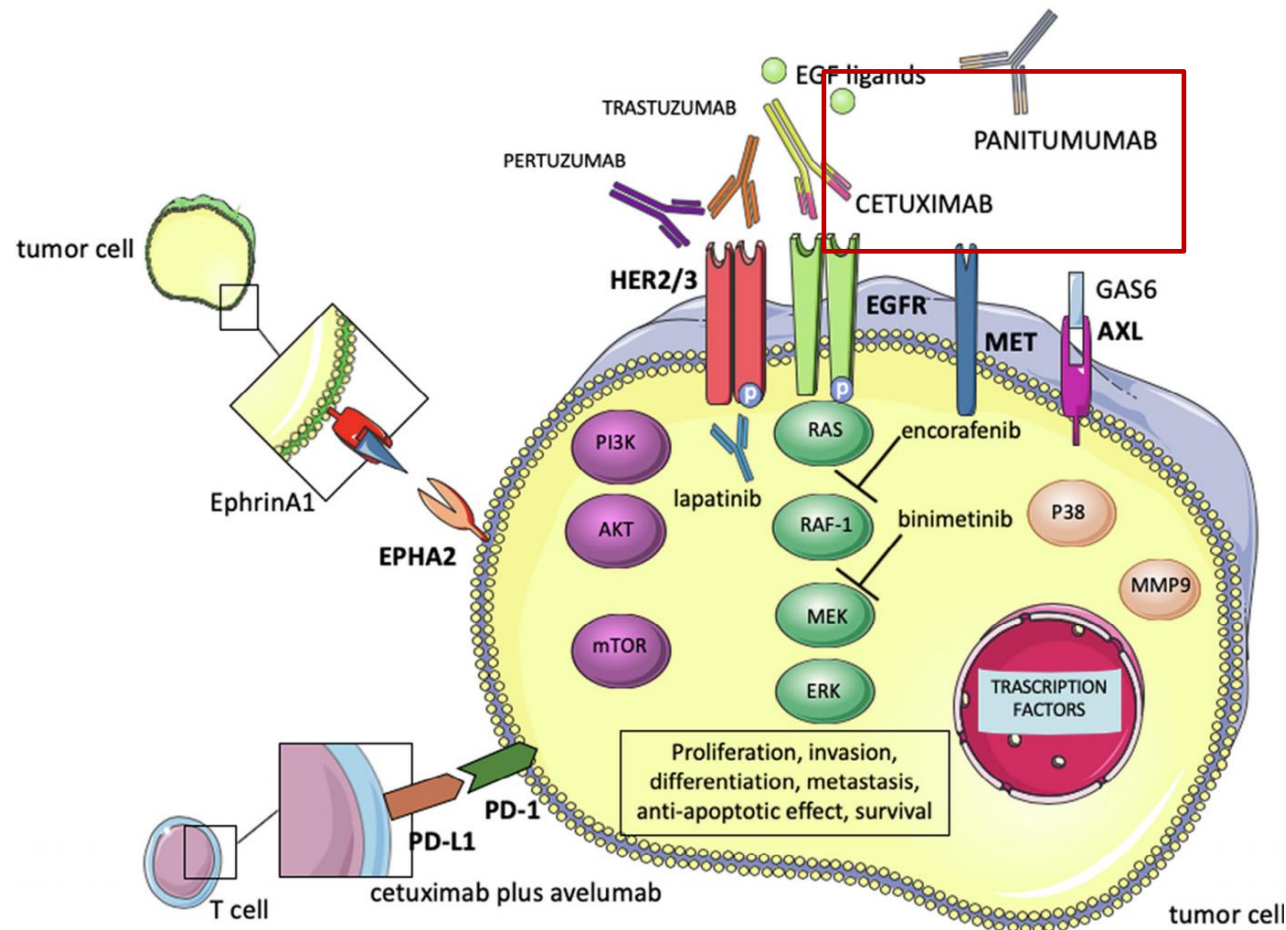
I. CARCINOGENÉSE



- Ras associa-se à membrana plasmática;
- Ras re-transmite sinais dos recetores de superfície celular para o núcleo, funcionando como um interruptor.

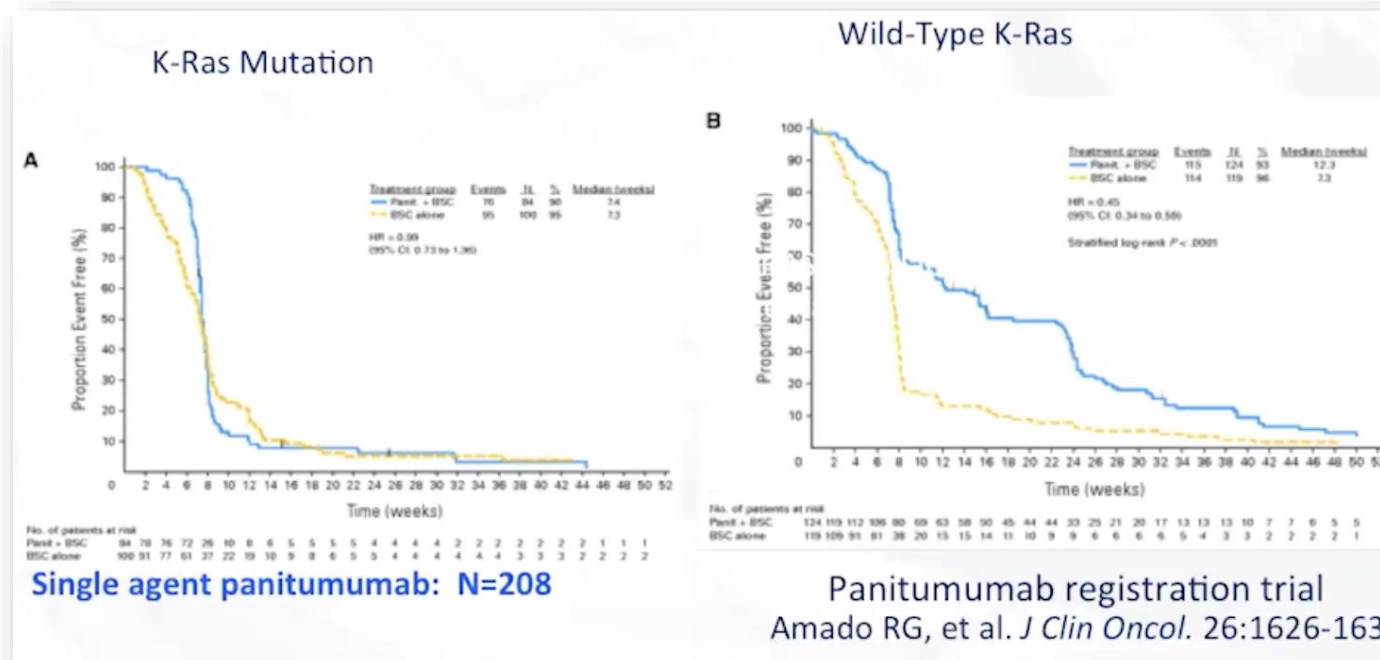
I. CARCINOGENÉSE

Cancer Treatment Reviews 86 (2020)

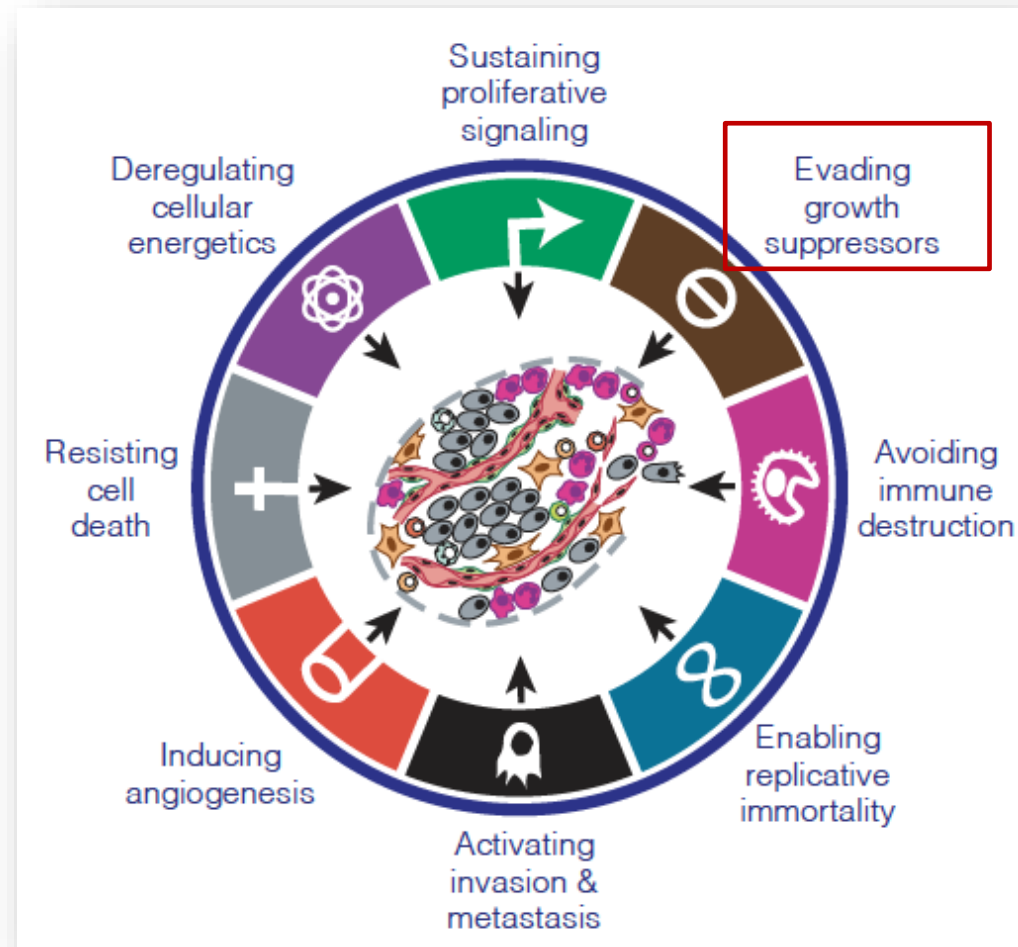


I. CARCINOGENESE

- A mutação KRAS é preditiva de ausência de resposta a anticorpos anti-EGFR.



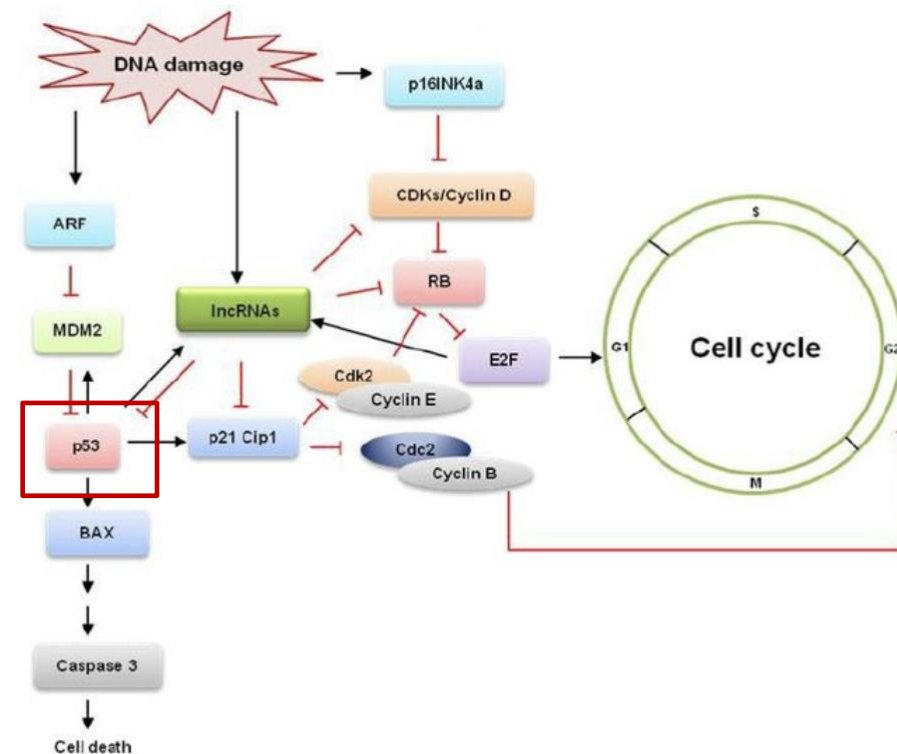
BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO



BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO

■ GENES SUPRESSORES TUMORAIS

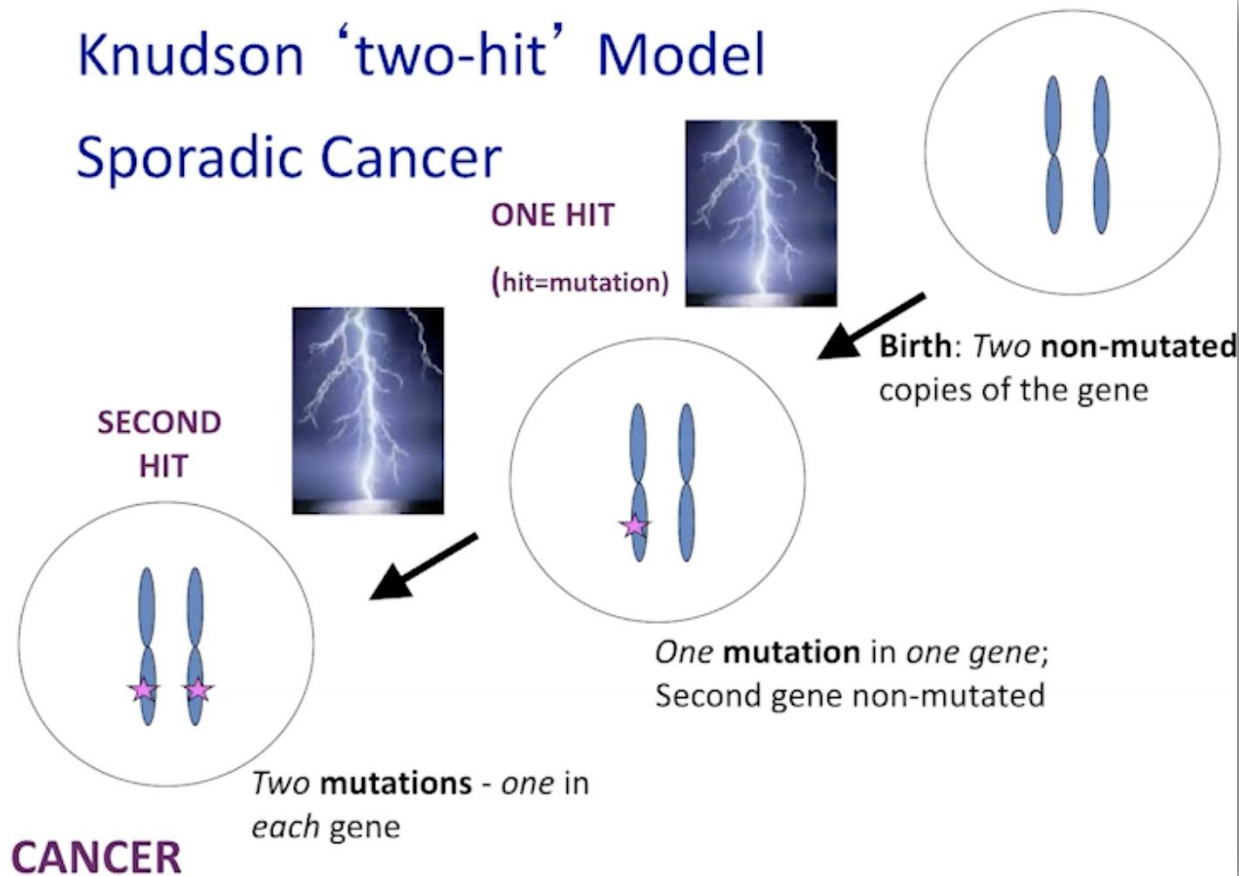
- ❖ Perda de Heterozigotia;
- ❖ Mutações ocorrem por diversos mecanismos;
 - ❖ Substituições de Nucleóticos;
 - ❖ Inserções/Deleções;
 - ❖ Rearranjos cromossômicos;
 - ❖ Alteração do número de cópias.
- ❖ Ex: Rb1; TP53 – o guardião do genoma.



BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO

Knudson 'two-hit' Model

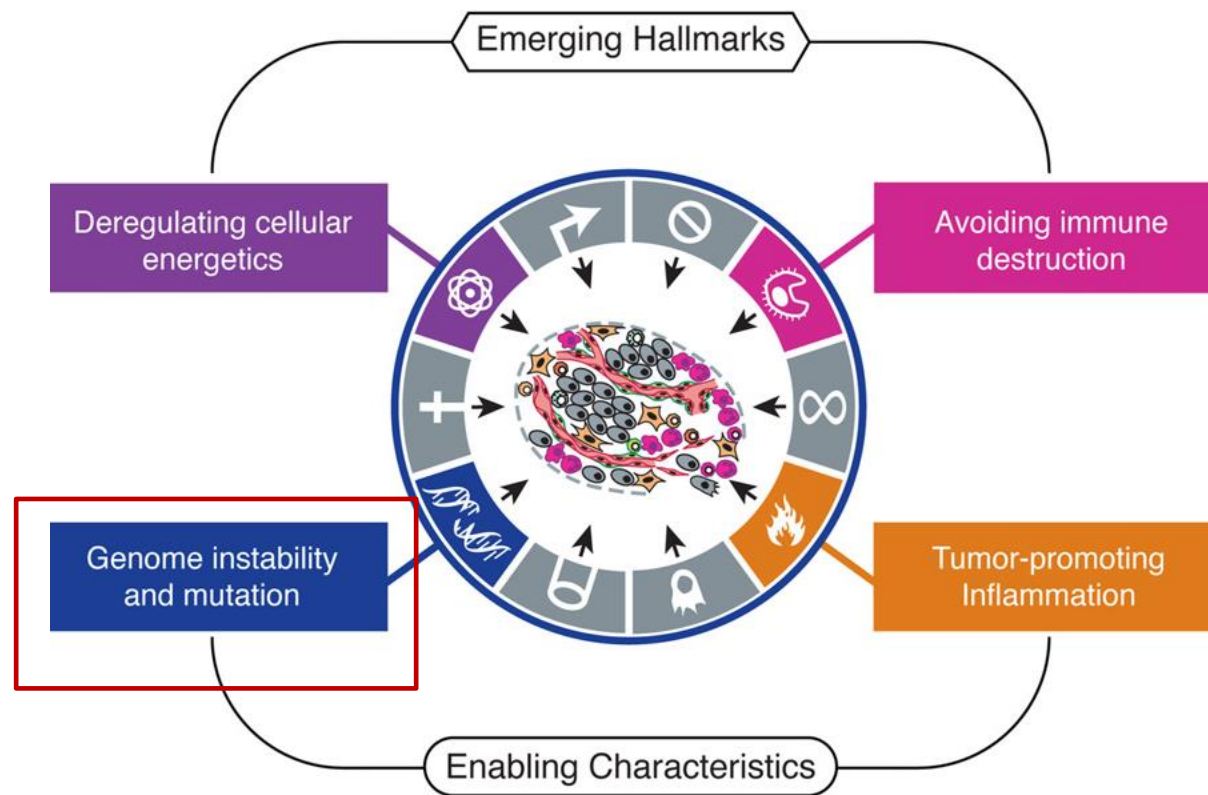
Sporadic Cancer



■ GENES SUPRESSORES TUMORAIS

- ❖ Muitos foram identificados pela sua associação com síndromes hereditárias.
- ❖ Perda de Heterozigotia
- ❖ Necessários 2 hits para perda de função.

BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO



BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO



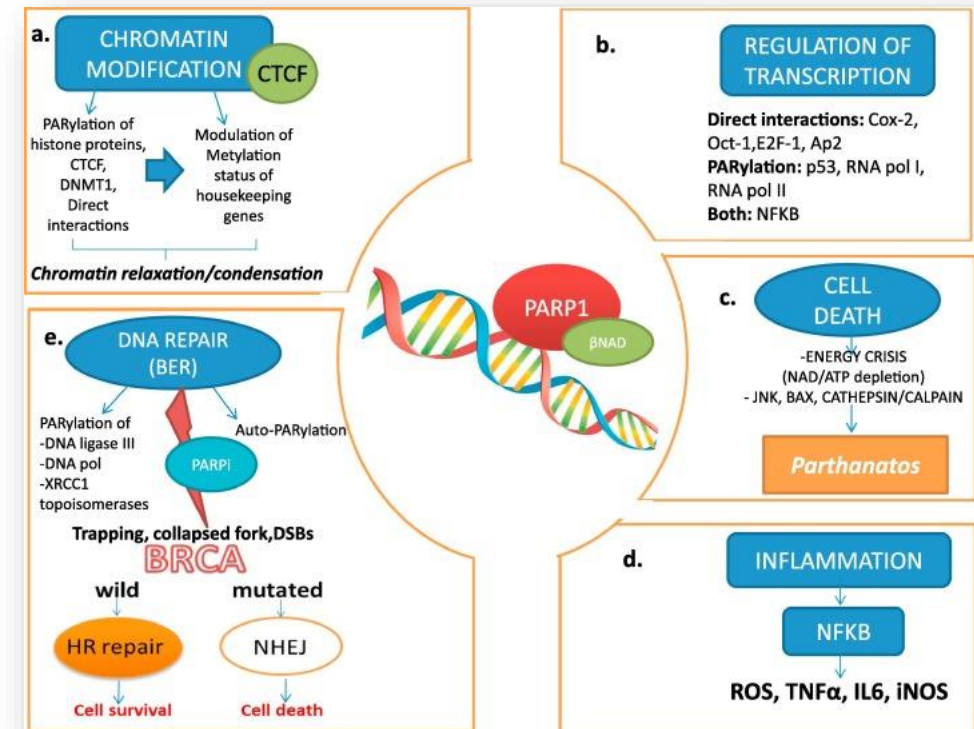
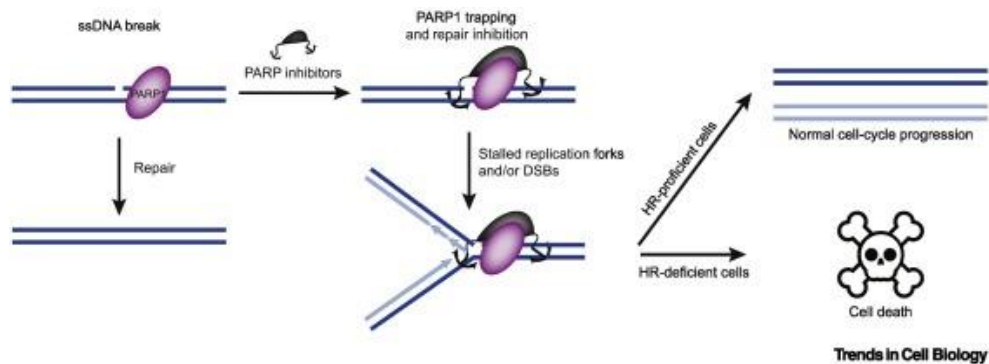
Mutação BRCA1

- Risco de desenvolver C. Ovário ~ 45-60%.
- Risco de C. Mama ~70-85%.
- Risco C. Mama contralateral ~40%
- < 3% das portadoras desenvolvem C. Ovário até aos 40 anos.
 - Mas 40% terão aos 80 anos.
- ~72% terão C. Mama até aos 80 anos.

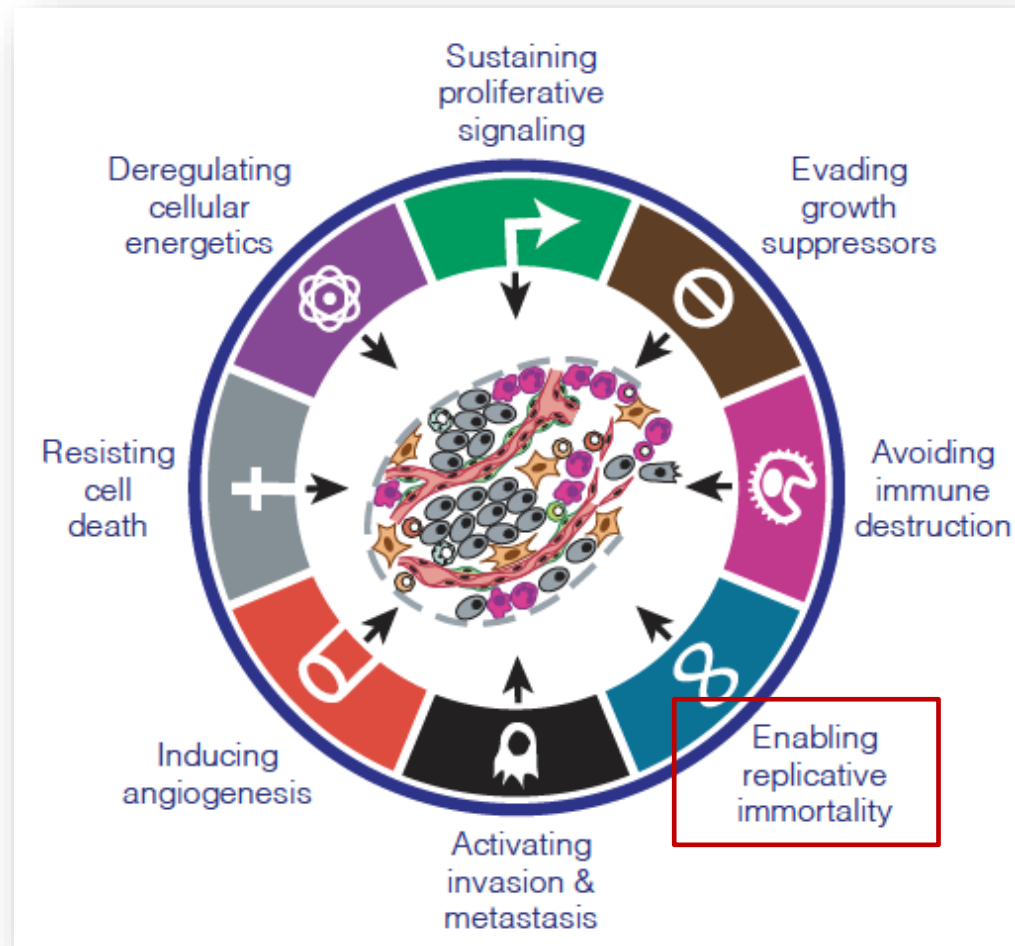
Mutação BRCA2

- Risco de desenvolver C. Ovário - 17-30%.
- Risco de C. Mama ~70-74%.
- Risco C. Mama contralateral ~26%;
- 3% das portadoras desenvolvem C. Ovário até aos 50 anos.
 - Mas + 17% até aos 80 anos.
- ~69% terão C. Mama até aos 80 anos.

LETALIDADE SINTÉTICA



BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO



BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO

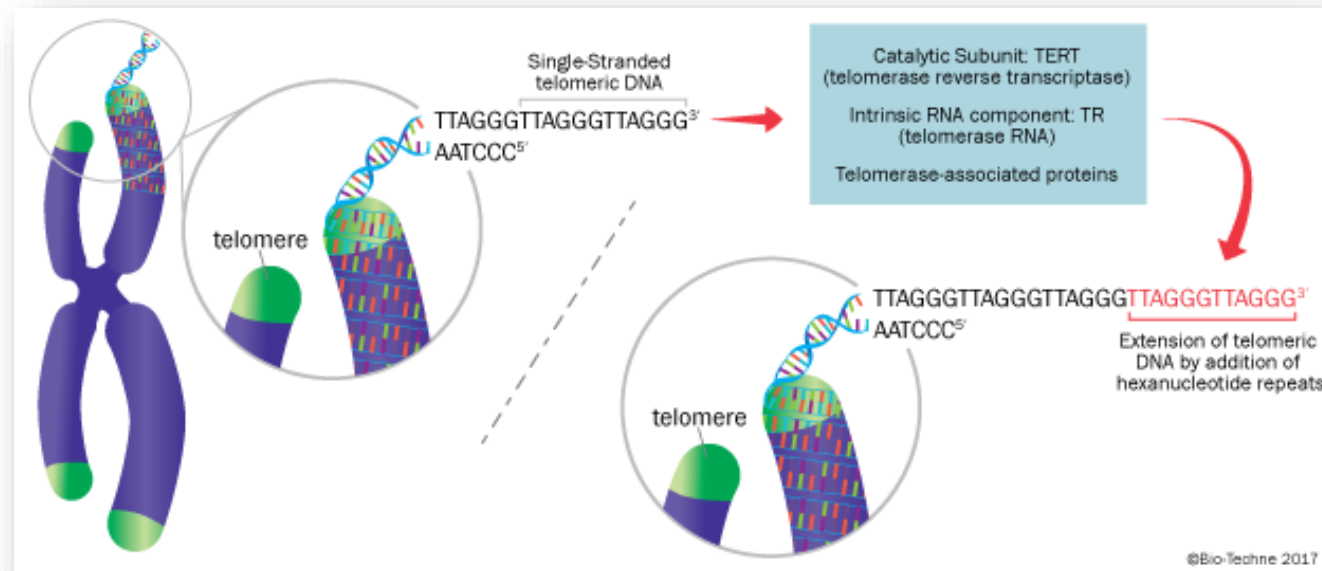
■ **CÉLULA NORMAL TEM POTENCIAL REPLICATIVO LIMITADO**

- ❖ Número limitado de duplicações;
- ❖ Encurtamento de telómeros com cada divisão celular;
- ❖ Perda de capacidade de proteger a célula de fusões cromossômicas end-to-end que, quando ocorrem, resultam em apoptose.
- ❖ Senescência Celular (Hipótese de Hayflick);
- ❖ Telomerase quase ausente

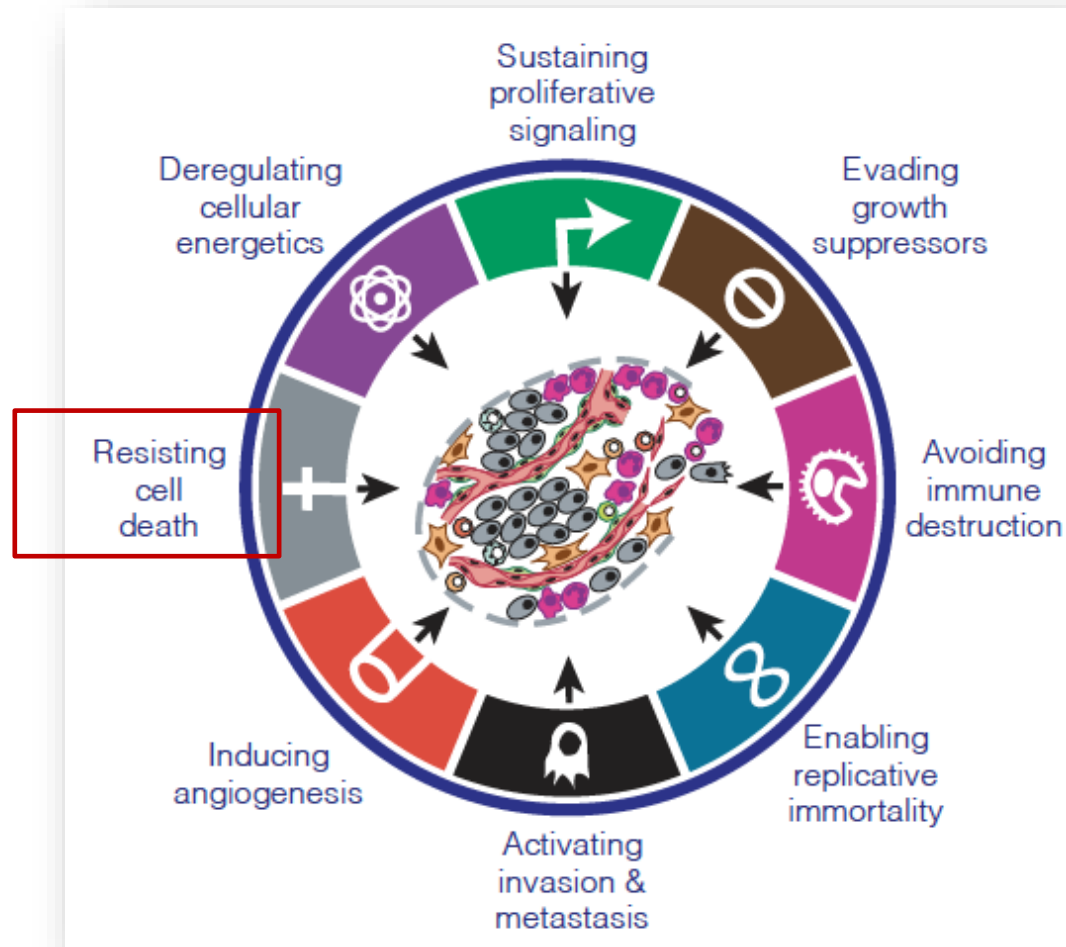
■ **CÉLULA MALIGNA TEM POTENCIAL REPLICATIVO ILIMITADO**

- ❖ Mantém replicação;
- ❖ Telomerase: DNA-polimerase especializada que adiciona repetições de telómeros ao fim dos telómeros;
- ❖ Telomerase: Muito presente nas células malignas

BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO



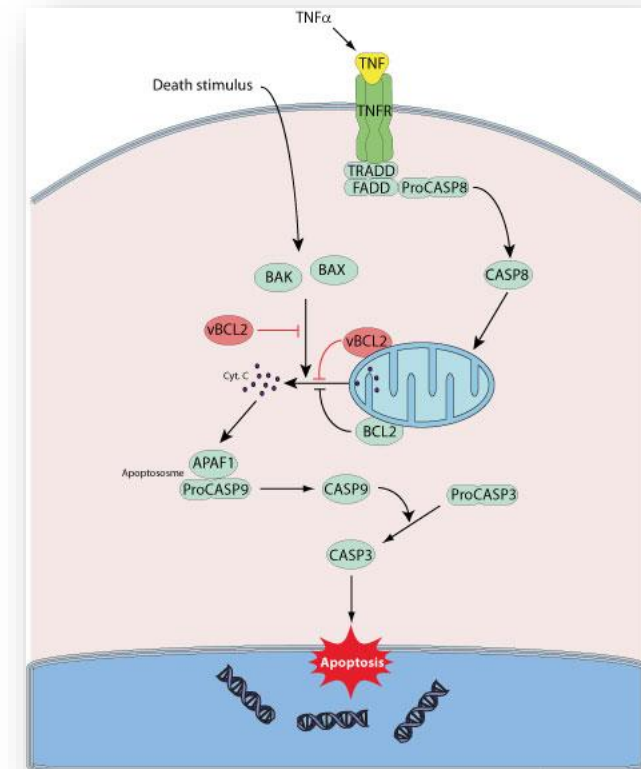
BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO



BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO

■ Família Bcl-2

- ❖ Proteínas reguladoras pró e anti-apoptóticas;
- ❖ **BCL-2 inibe** a apoptose, ligando-se e inativando duas proteínas pró-apoptóticas, que vivem na membrana mitocondrial (Bax e Bak);
- ❖ **Bax e Bak:** quando libertas da inibição do Bcl-2 liberam o citocromo c, que ativa a cascata de caspases proteolíticas, levando às alterações celulares de apoptose.

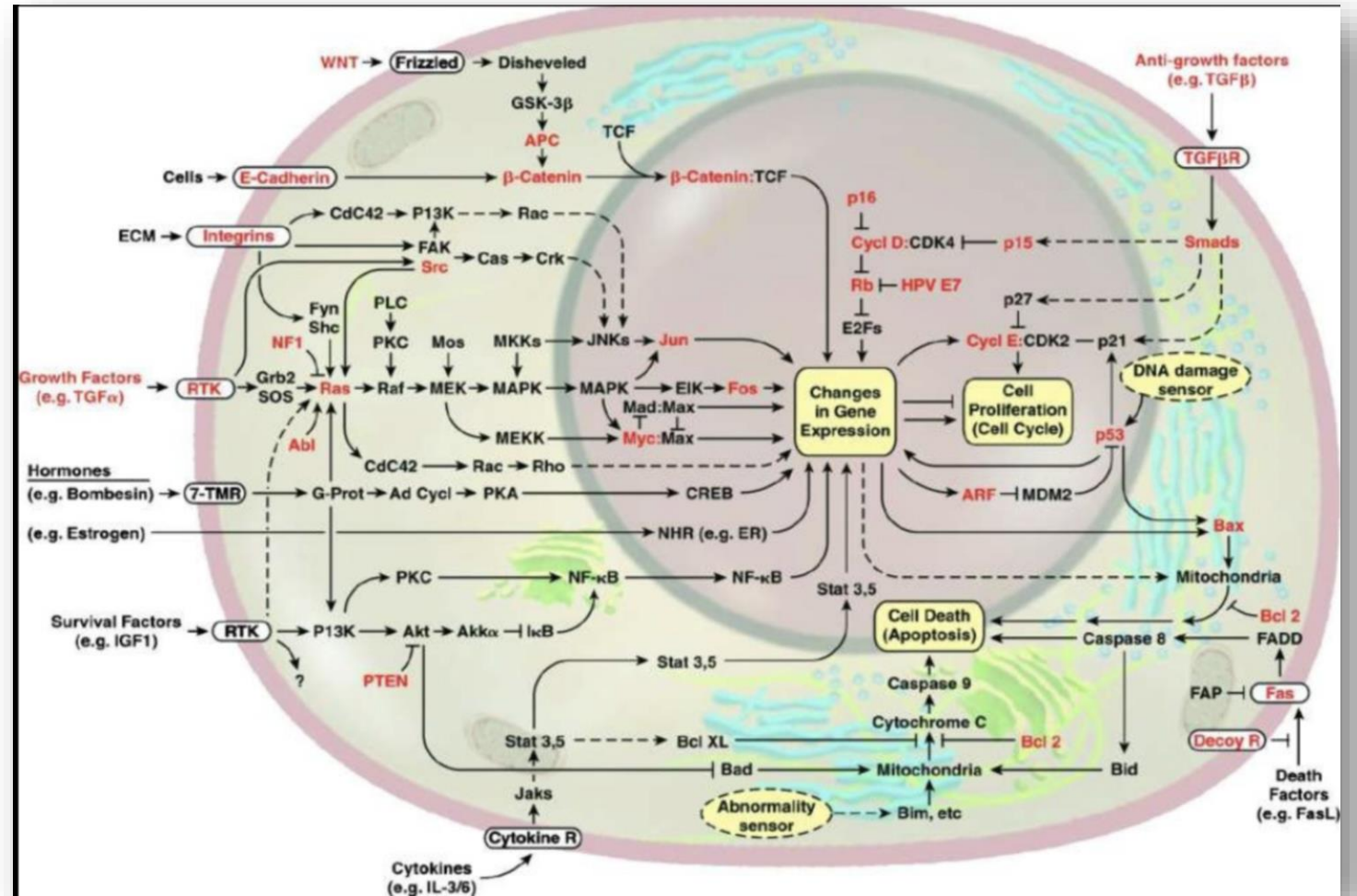


BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO

PATHWAYS LEADING TO CANCER

- O cancro é uma doença da rede de sinalização celular, causada por:
- ❖ Mutações genéticas que resultam em vias hiperativas que estimulam crescimento e metastização;
- ❖ Mutações genéticas que inativam proteínas-chave que suprimem o cancro.

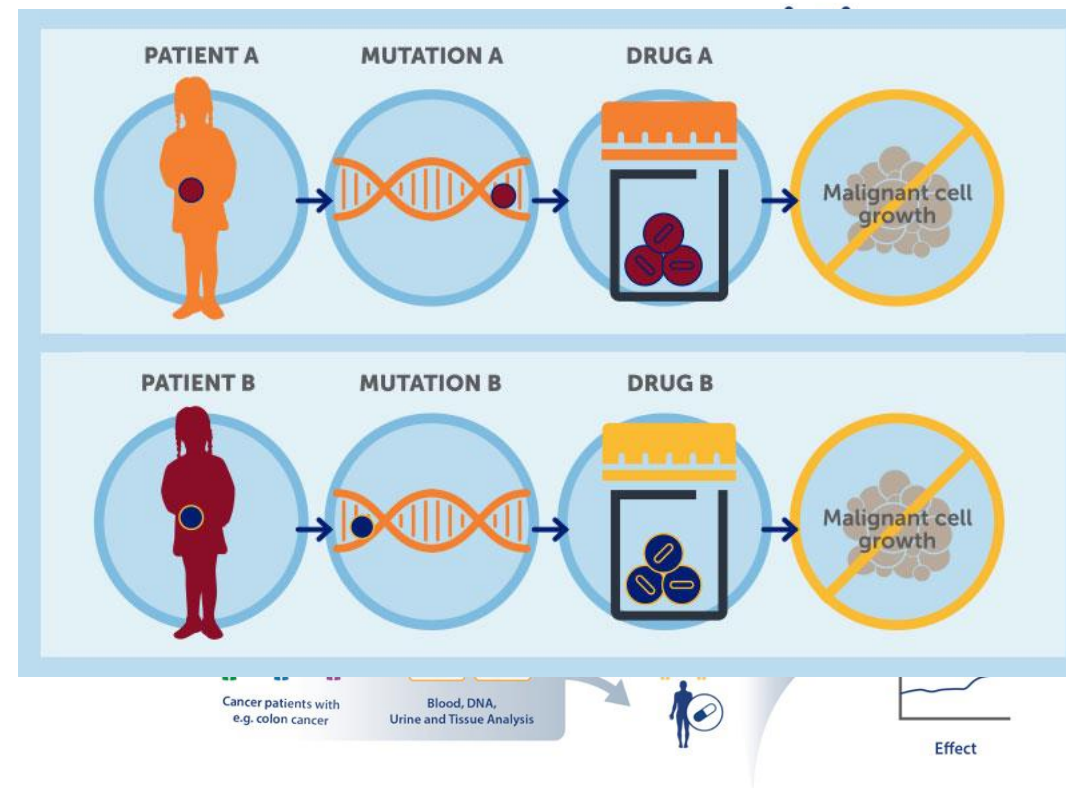
A alteração destes circuitos fornece à célula maligna vantagem para a sobrevivência



PROJETO DE SEQUENCIAÇÃO DO GENOMA

- Identificação de importantes mutações genéticas que são drivers biológicos de alguns cancros;
- Melhoria do diagnóstico e prognóstico;
- Identificação de alvos adicionais para desenvolvimento farmacológico;
- Bases para a medicina de precisão e terapêutica personalizada.

Current Medicine
One Treatment Fits All



NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS)

D1



Hospital

D2-3



Biópsia tumoral

D4-5



Revisão por AP

D6-7



Preparação da amostra

D8-9



Análise Molecular (NGS)

D10-12



Análise analítica

D13



Molecular Tumor Board

D14



Resultados e Tratamento

PROJETO DE SEQUENCIAÇÃO DO GENOMA

- O projeto para determinar a sequência completa do genoma humano começou em 1990 e foi completada em 2003;
- Vários laboratórios de sequenciação genética estiveram envolvidos;
- O Projeto do Genoma Humano teve um custo de 2.7 bilhões de dólares;
- Avanços progressivos na tecnologia permitem sequenciação mais rápida e menos dispendiosa;
- Atualmente, pode ser obtido em poucos dias e por algumas centenas de euros;

NEWS FEATURE NATURE VOL 468 6 AUGUST 2010

The CANCER GENOME challenge

Databases could soon be flooded with genome sequences from 25,000 tumours. **Heidi Ledford** looks at the obstacles researchers face as they search for meaning in the data.

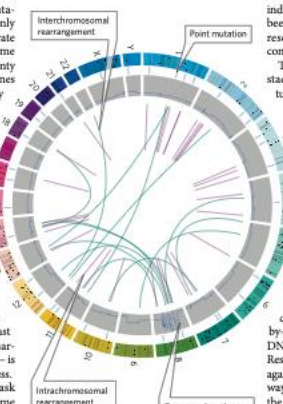
When it was first discovered, in 2006, in a study of 35 colorectal cancers, the mutation in the gene *IDH1* seemed to have little consequence. It appeared in only one of the tumours sampled, and later analyses of some 300 more have revealed no additional mutations in the gene. The mutation changed only one letter of *IDH1*, which encodes isocitrate dehydrogenase, a lowly housekeeping enzyme involved in metabolism. And there were plenty of other mutations to study in the 13,000 genes sequenced from each sample. "Nobody would have expected *IDH1* to be important in cancer," says Victor Velculescu, a researcher at the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins University in Baltimore, Maryland, who had contributed to the study.

But as efforts to sequence tumour DNA expanded, the *IDH1* mutation surfaced again: in 12% of samples of a type of brain cancer called glioblastoma multiforme, then in 8% of acute myeloid leukaemia samples. Structural studies showed that the mutation changed the activity of isocitrate dehydrogenase, causing a cancer-promoting metabolite to accumulate in cells. And at least one pharmaceutical company — Agios Pharmaceuticals in Cambridge, Massachusetts — is already hunting for a drug to stop the process.

Four years after the initial discovery, ask a researcher in the field why cancer genome projects are worthwhile, and many will probably bring up the *IDH1* mutation, the inconspicuous needle pulled from a veritable haystack of cancer-associated mutations thanks to high-powered genome sequencing. In the past two years, labs around the world have teamed up to sequence the DNA from thousands of tumours along with healthy cells from the same individuals. Roughly 75 cancer genomes have been sequenced to some extent and published; researchers expect to have several hundred completed sequences by the end of the year.

The efforts are certainly creating bigger haystacks. Comparing the gene sequence of any tumour to that of a normal cell reveals dozens of single-letter changes, or point mutations, along with repeated, deleted, swapped or inverted sequences (see 'Genomes at a glance'). "The difficulty," says Bert Vogelstein, a cancer researcher at the Ludwig Center for Cancer Genetics and Therapeutics at Johns Hopkins, "is going to be figuring out how to use the information to help people rather than to just catalogue lots and lots of mutations." No matter how similar they might look clinically, most tumours seem to differ genetically. This stymies efforts to distinguish the mutations that cause and accelerate cancers — the drivers — from the accidental by-products of a cancer's growth and thwarted DNA-repair mechanisms — the passengers. Researchers can look for mutations that pop up again and again, or they can identify key pathways that are mutated at different points. But the projects are providing more questions than answers. "Once you take the few obvious mutations at the top of the list, how do you make

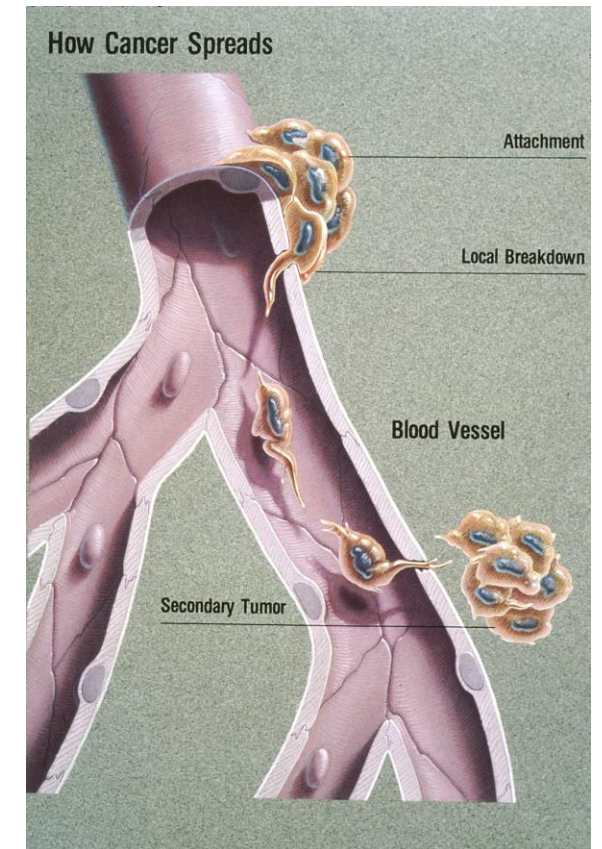
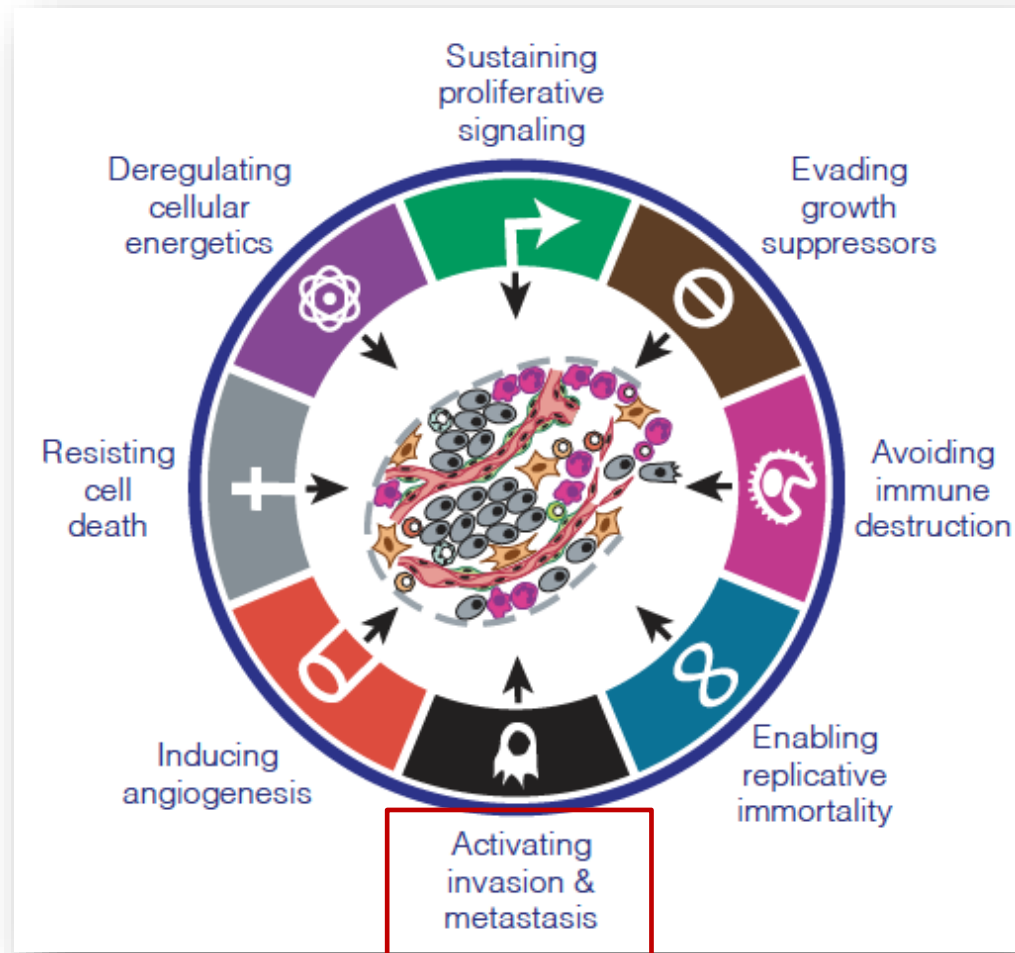
GENOMES AT A GLANCE
Circos plots can give a snapshot of the mutations within a genome. The outer ring represents the chromosomes and the inner rings each detail the location of different types of mutations.



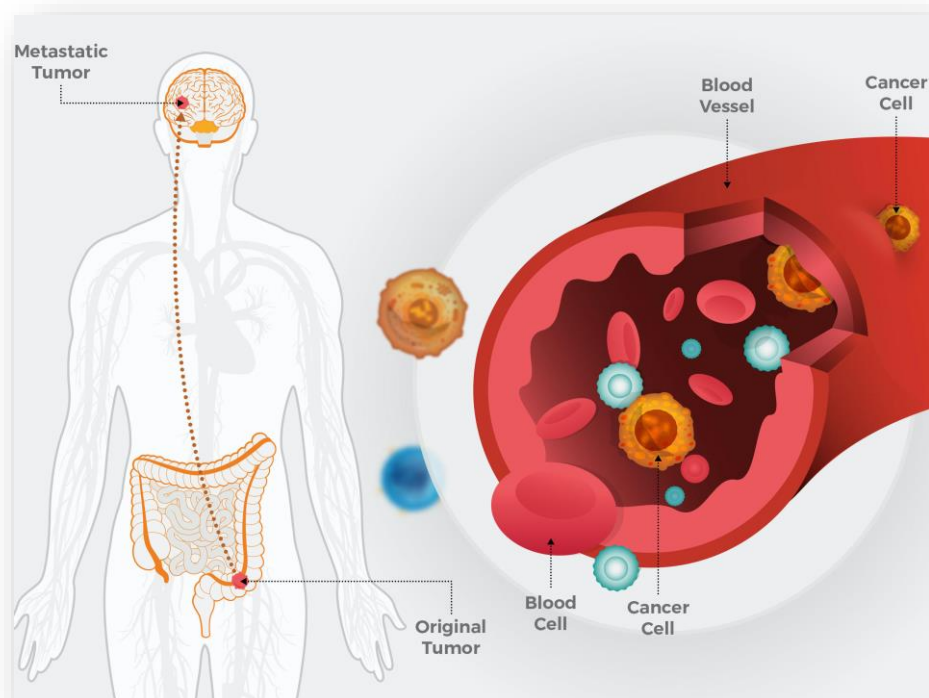
972

© 2010 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved.

BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO

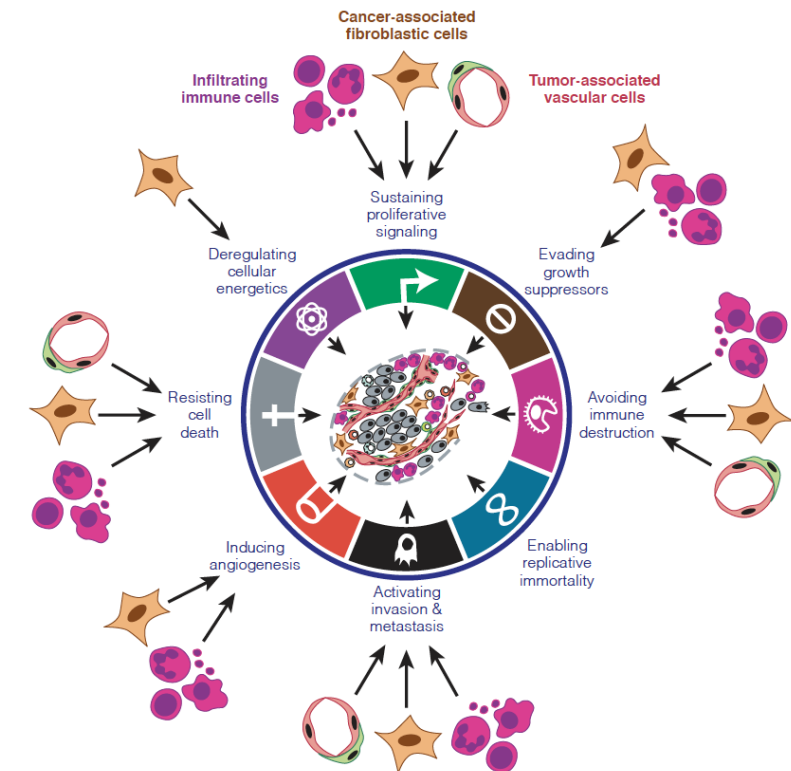
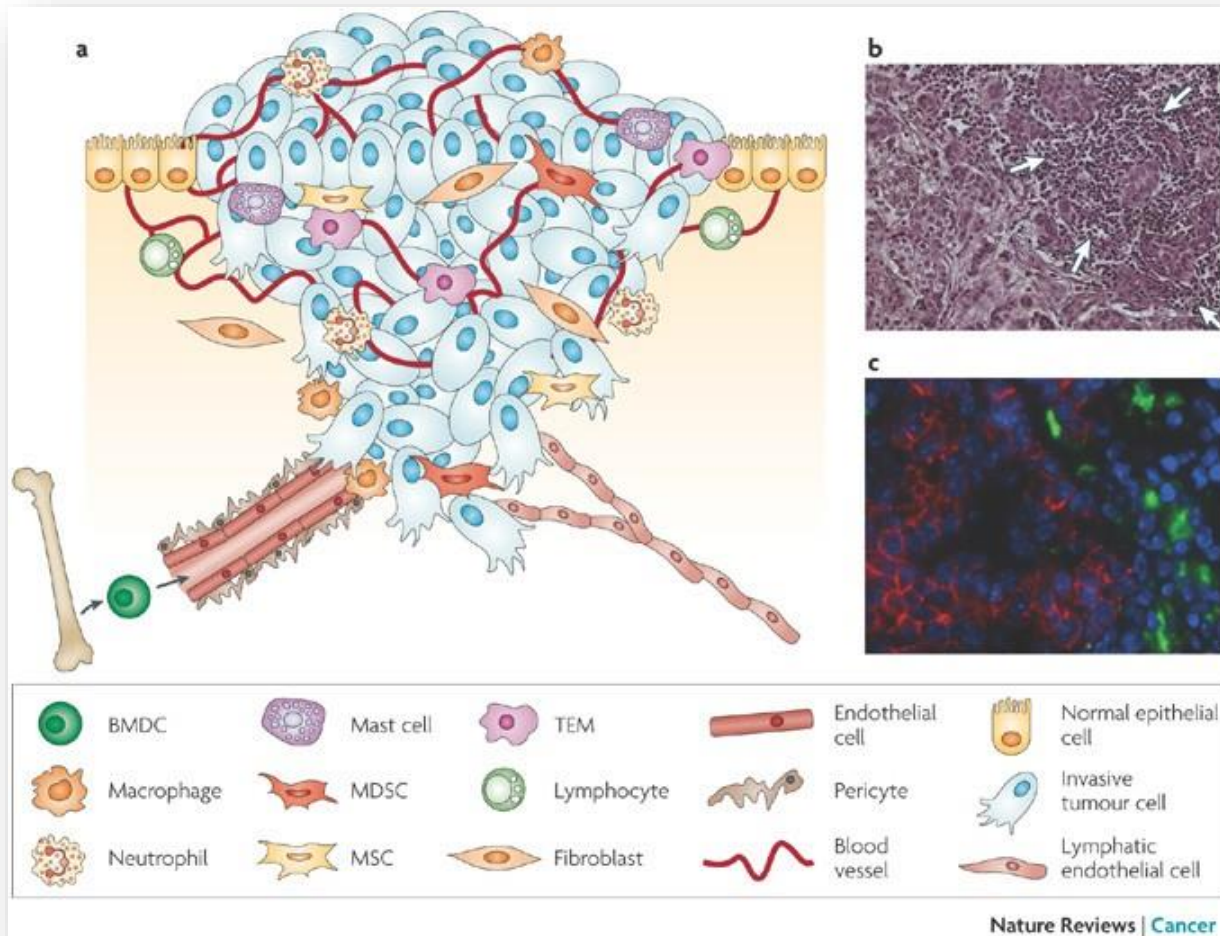


BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO

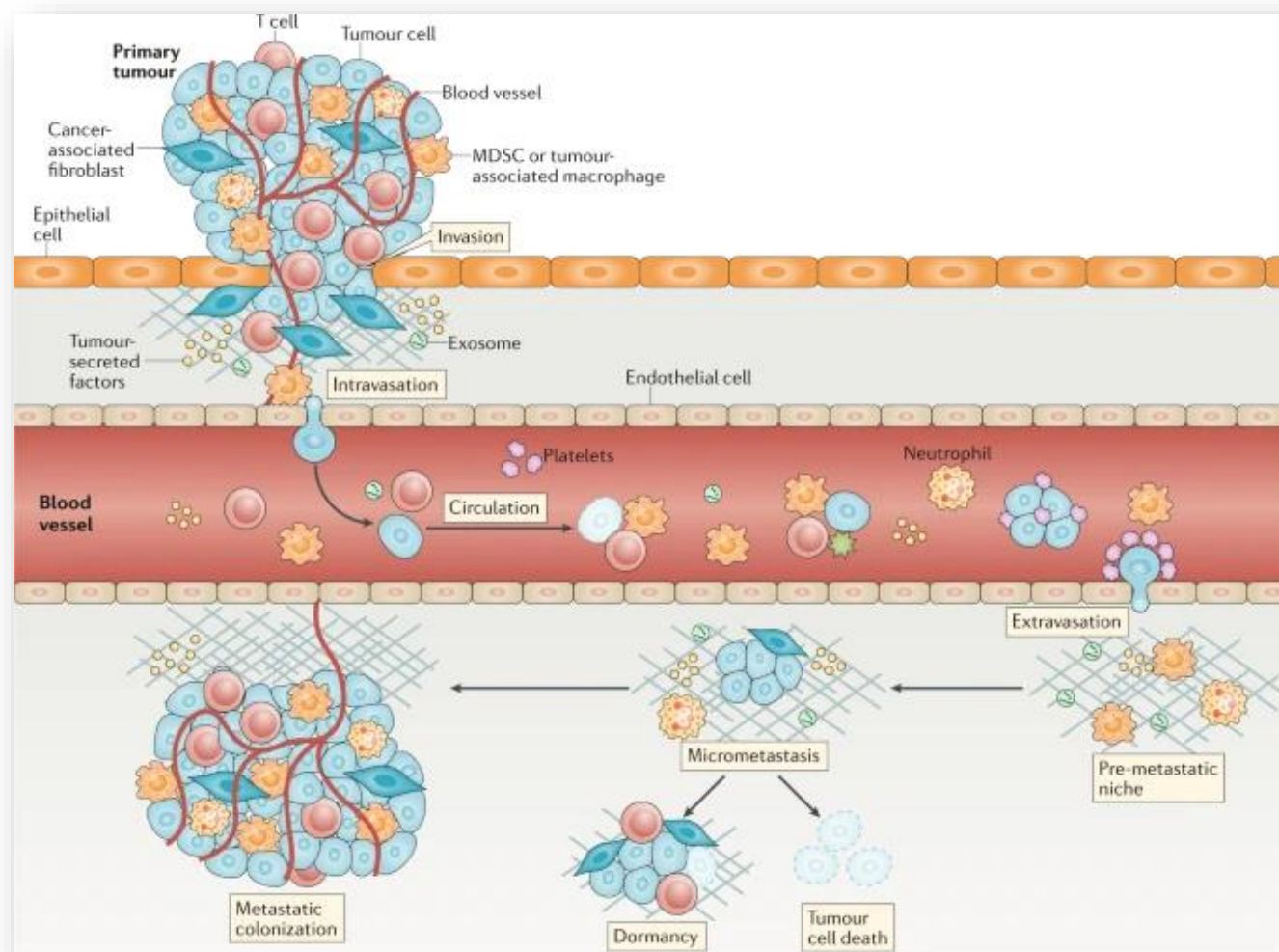


- **Estadio I:** Localizado: Confinado ao órgão primário de origem;
- **Estadio II-III:** Localmente avançado: Crescimento local e/ou para gânglios linfáticos locais;
- **Estadio IV:** Avançado/Metastizado: para órgãos à distância

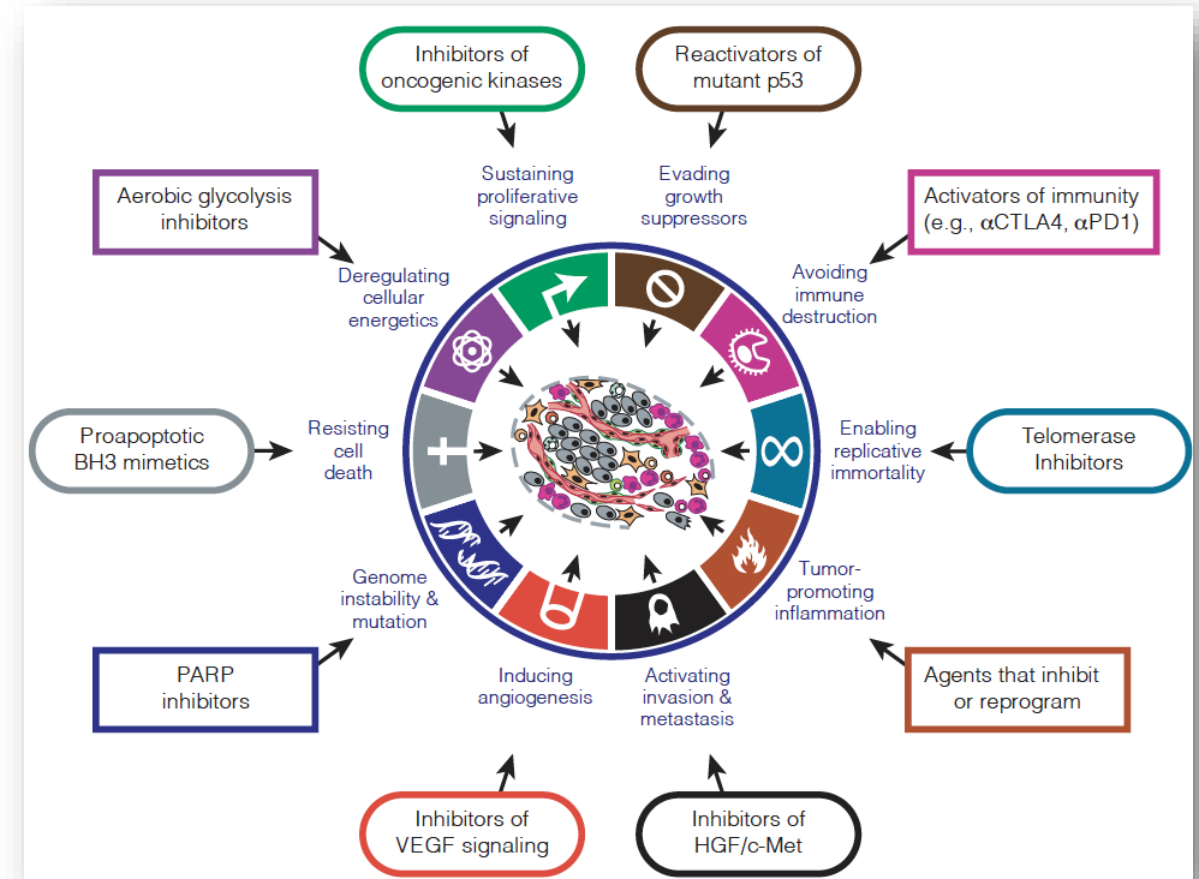
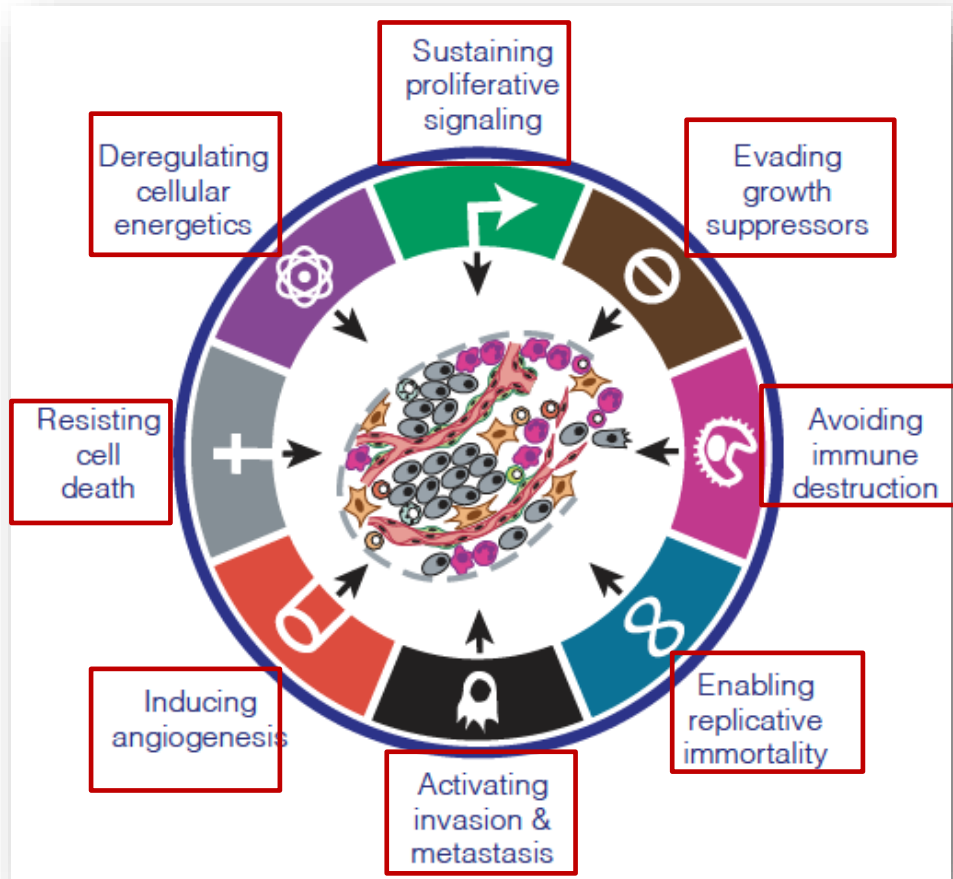
MICROAMBIENTE TUMORAL



PROCESSO DE METASTIZAÇÃO



BIOLOGIA E GENÉTICA DO CANCRO



OBRIGADA PELA VOSSA ATENÇÃO
QUESTÕES?