

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS
EM SAÚDE

Anny de Oliveira Fontes

A RELAÇÃO ENTRE TELÔMEROS E O CÂNCER DE MAMA

Rio de Janeiro

2011

Anny de Oliveira Fontes

A RELAÇÃO ENTRE TELÔMEROS E O CÂNCER DE MAMA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Emanuele Amorim Alves

Rio de Janeiro

2011

Anny de Oliveira Fontes

A RELAÇÃO ENTRE TELÔMEROS E O CÂNCER DE MAMA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

(Ms Marcos Antonio Pereira Marques – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

(Ms Daniel Santos Souza – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

(Ms Emanuele Alves – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

*Dedico este trabalho
aos meus pais, Mariano e Giselma e
aos meus irmãos Allan, Alex e Allany.*

AGRADECIMENTOS

À minha família, por estar comigo nos melhores momentos e também nos mais difíceis, sempre me apoiando e confiando em mim.

À minha orientadora Emanuele Alves, por acreditar no meu potencial e por todo o auxílio e atenção que me deu durante o trabalho.

Aos meus amados amigos da Politécnica e fora dela por me ajudarem a abstrair nos meus momentos de tensão, por aturarem minhas crises e reclamações durante o ano e por todo apoio e confiança.

RESUMO

Os telômeros exercem um papel muito importante no mantimento da estabilidade do genoma, uma vez que essas estruturas impedem a quebra e a fusão de um ou mais cromossomos pelas suas porções terminais. Já a telomerase assume grande importância na regulação da proliferação celular, onde esta enzima acrescenta sequências de DNA teloméricas ao fim dos cromossomos, aumentando o período de proliferação, e ainda, o tempo de vida da célula. Ambas as funções realizadas pelos telômeros e pela telomerase se relacionam com o processo oncogênico na medida em que o desenvolvimento do câncer é devido a uma (ou várias) mutação (ões) no genoma que provoca(m) uma instabilidade cromossômica, e uma possível quebra ou fusão dessas estruturas. Além disso, essa mutação provoca o aparecimento de uma série de características inerentes a uma célula neoplásica, uma delas é o aumento do período de replicação celular, que passa a gerar células cada vez mais alteradas geneticamente. Esse aumento no período de proliferação celular, neste caso especificamente, ocorre pela ativação da telomerase que passa a acrescentar sequências teloméricas às células para que estas possam continuar se multiplicando infinitamente.

Palavras-chave: Telômeros. Telomerase. Enzima. Câncer. Célula. Proliferação.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1	Representação de uma célula procarionte.....	9
Ilustração 2	Estruturas de uma célula eucarionte.....	10
Ilustração 3	Etapas do ciclo celular.....	12
Ilustração 4	Etapas do processo de mitose.....	13
Ilustração 5	Pontos de verificação do ciclo celular.....	15
Ilustração 6	Molécula de DNA.....	17
Ilustração 7	Forquilha de replicação.....	21
Ilustração 8	Representação da perda dos telômeros.....	20
Ilustração 9	Síntese dos telômeros.....	21
Ilustração 10	Gráfico de mortalidade por câncer no Brasil.....	23
Ilustração 11	Evolução clonal.....	28
Ilustração 12	Estimativa de 2012 para os casos de câncer de mama feminino no Brasil.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
CDK	Quinases dependentes de ciclina
DNA	Ácido desoxiribonucleico
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HPV	Papilomavírus humano
hTERC	Componente RNA da telomerase
hTERT	Transcriptase reversa da telomerase humana
INCA	Instituto Nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 JUSTIFICATIVA.....	10
1.2 OBJETIVOS.....	10
1.2.1 Objetivo geral.....	10
1.2.2 Objetivos específicos.....	10
1.3 METODOLOGIA.....	11
2 A CÉLULA, SUA ESTRUTURA E SEU FUNCIONAMENTO	11
2.1 CÉLULAS PROCARIONTES E EUCARIONTES.....	11
2.2 CICLO CELULAR.....	12
2.3 ESTÁGIOS DO CICLO CELULAR.....	13
2.4 REGULAÇÃO DO CICLO CELULAR.....	15
2.4.1 Pontos de checagem.....	15
2.4.2 Restrição da replicação do DNA.....	17
2.5 REPLICAÇÃO DO MATERIAL GENÉTICO.....	18
2.5.1 Estrutura do DNA.....	18
2.5.2 Replicação do DNA.....	19
3 TELÔMEROS	21
3.1 ESTRUTURA E FUNÇÃO.....	21
3.1.1 Telomerase.....	23
4 CÂNCER	25
4.1 CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO TIPO DE CÂNCER.....	26
4.2 CAUSAS DO CÂNCER.....	27
4.3 DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER.....	29
4.3.1 Fenótipos malignos.....	30
5 CÂNCER DE MAMA	35
5.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA.....	35
5.2 ASPECTOS CLÍNICOS.....	36
5.3 BIOLOGIA MOLECULAR ASSOCIADA AO CÂNCER DE MAMA.....	37
6 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

O DNA (ácido desoxirribonucléico) é um polímero de nucleotídeos cujas moléculas têm a função de carregar e repassar as informações contidas no material genético. Ele é formado por duas fitas que interagem entre si formando uma dupla hélice ligada por nucleotídeos complementares (PARSONS, 2006). Esse DNA aparece no núcleo interfásico como um emaranhado de filamentos longos e finos denominados cromonemas. Durante a divisão celular esses cromonemas se tornam mais condensados, curtos e grossos, podendo ser vistos individualmente como cromossomos, resultado da enovelamento do DNA com proteínas denominadas de histonas (PAULINO, 2003). Nesses cromossomos há partes codificantes que chamamos de genes e as partes não codificantes, como os centrômeros e os telômeros.

Os centrômeros são responsáveis em separar corretamente o cromossomo replicado para as células filhas geradas pela mitose, já os telômeros são seqüência simples de DNA (TTAGGG) que apresentam como funções manter a estabilidade dos cromossomos (impedindo fusões de terminais cromossômicos ou a simples degradação do mesmo) e garantir a replicação completa de todo o DNA (PARSONS, 2007). Porém a cada divisão celular que uma célula é submetida uma parte dos telômeros é perdida até que esta apresente telômeros tão curtos que possam comprometer sua estabilidade genética. Quando o tamanho dos telômeros se encontra em um estado crítico, a célula se vê forçada a entrar em senescência (DAHSE; FIELDER; ERNST, 1997).

De alguma forma, no câncer, ao invés de entrarem em senescência, as células continuam a se dividir e ativam uma enzima denominada telomerase, que possuiu a função de alongar os telômeros. Com esta enzima ativa as células cancerígenas podem se multiplicar infinitamente promovendo o desenvolvimento do câncer.

O câncer pode surgir a partir de uma alteração no material genético da célula que interferirá diretamente no ciclo celular. Isso faz com que a célula entre em um processo de imortalização e replicação infinita, gerando uma proliferação anormal e autônoma que foge do controle do organismo, o que é chamado de neoplasia. Há muito tempo esta doença vêm se tornando uma preocupação mundial devido a sua alta mortalidade e a seus mecanismos não totalmente descobertos. Após estudos sobre telômeros e telomerase e a associação destes com o controle de proliferação celular e estabilidade gênica, essas estruturas passaram a ser

associadas ao câncer, dando origem a uma série de estudos sobre o papel dos telômeros e da telomerase no desenvolvimento, e posteriormente no tratamento do câncer.

Este trabalho possui como foco tratar da possível relação entre os telômeros e o câncer, seja em seu desenvolvimento ou apenas em seu surgimento, dando um enfoque maior ao câncer de mama. Este tipo de câncer acomete o tecido mamário e é o mais freqüente entes as mulheres de todo mundo, e apesar do fácil diagnóstico também é o responsável pelo grande número de morte de mulheres em todo o mundo (INCA, 2002).

1.1 JUSTIFICATIVA

O câncer se desenvolve no ser humano devido a vários fatores que podem ser genéticos ou não. Esta é uma doença que acomete qualquer indivíduo e causa uma alta taxa de mortalidade (7 milhões de pessoas ao ano), sendo responsável por mais de 12% de todas as causas de óbito no mundo (INCA, 2006).

Devido à alta taxa de mortalidade e o fato de não ser sua causa apenas genética como também ambiental é importante a realização de estudos que busquem entender os mecanismos de formação do câncer, no caso, aqueles relacionados aos telômeros, como o câncer de mama. No caso deste tipo de câncer os telômeros exercem um papel específico, ativando/mutando genes de suma importância para o surgimento da doença.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

- Estudar os telômeros, sua enzima sintetizadora e a relação destes com o desenvolvimento do processo de neoplasia.

1.2.2 Objetivos específicos

- Entender as etapas do desenvolvimento biológico do processo da oncogênese no organismo.

- Estudar a estrutura e funções dos telômeros no organismo, assim como o da enzima responsável por sua síntese, a telomerase.
- Estudar o papel da telomerase e dos telômeros nas neoplasias e comparar este papel com os dessas mesmas estruturas em células normais.

1.3 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho a metodologia escolhida foi a busca de artigos científicos através de bases de dados como Pubmed e Scielo, livros, monografias e outros materiais que abordassem assuntos relacionados ao funcionamento celular, a câncer, telômeros e/ou telomerase. A partir do levantamento de todo o material bibliográfico necessário foi adquirido o conhecimento necessário para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

2 A CÉLULA, SUA ESTRUTURA E SEU FUNCIONAMENTO

Todos os seres vivos são constituídos por células, seja por uma única célula (unicelulares) ou por várias delas (pluricelulares). Por serem as menores porções que possuem a capacidade de realizar muitas atividades vitais associadas com a manutenção da vida de um organismo, são consideradas como unidade fisiológica dos organismos (PAULINO, 2003).

De acordo com sua estrutura as células podem ser consideradas menos complexas, denominadas procariontes e mais complexas, chamadas de eucariontes. (LINHARES; GEWANDSZNAJDER, 2004)

2.1 CÉLULAS PROCARIONTES E EUCARIONTES

As células procariontes são bem menos complexas do que as eucariontes, uma vez que essas não apresentam organelas membranosas como o retículo endoplasmático rugoso e o complexo de Golgi. Além disso, o núcleo dessas células não apresenta um envoltório chamado de membrana nuclear ou carioteca. Estas células são envolvidas por uma parede celular externa e apresentam ribossomos dispersos por todo o citoplasma (figura 1) (PAULINO, 2003).

Figura 1 – Representação de uma célula procarionte. Esta possui uma organização menos complexa devido à ausência de carioteca.

Fonte: KRUKEMBERGHE, 2011.

Já as células eucariontes são compostas por membrana plasmática, citoplasma, organelas

membranosas, carioteca e núcleo, apresentando um interior bem mais organizado e complexo do que o das células procariontes. Desses aspectos evolutivos, um dos mais importantes é a individualização do núcleo pela carioteca, o que restringe o material cromossômico e corrobora com a melhor organização da célula (PAULINO, 2003) (figura 2).

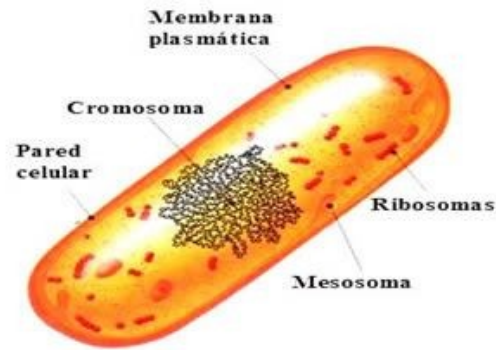


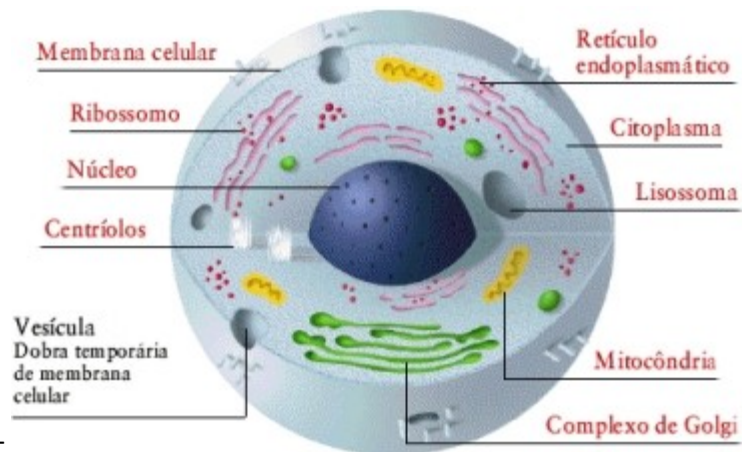
Figura 2 – Estruturas de uma célula eucarionte bem organizadas devido a presença de carioteca.

INCLUDEPICTURE "http://dicasdeciencias.files.wordpress.com/2008/04/eucarionte1.jpg" *

MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE

"http://dicasdeciencias.files.wordpress.com/2008/04/eucarionte1.jpg" * MERGEFORMATINET

INCLUDEPICTURE "http://dicasdeciencias.files.wordpress.com/2008/04/eucarionte1.jpg" *



MERGEFORMATINET

Fonte: BARRETO, 2011.

2.2 CICLO CELULAR

Todas as células passam pelo processo de divisão celular, onde se reproduzem e geram novas células, que podem dividir e originar uma nova população celular. A divisão celular é importante para o desenvolvimento, reparo e reposição de vários organismos, inclusive o humano. Porém, para que a divisão celular ocorra com êxito é necessária uma regulação bem específica do ciclo celular como um todo, de modo que a cada divisão, o material da célula recém-formada não possua alterações provenientes de fatores como o erro na replicação do DNA, deleção ou alteração de pares de base do material genético. Nas células somáticas, a divisão celular é apenas um estágio do ciclo celular, sendo precedida por uma etapa chamada interfase, dividida em três estágios denominados G_1 , S e G_2 . Nesta etapa a célula realiza outras atividades relacionadas ao seu desenvolvimento e reprodução (NORMAN; LODWICK, 2007).

2.3 ESTÁGIOS DO CICLO CELULAR

Ao final da realização do processo de mitose há o nascimento de uma nova célula. Esta célula passa pelo estágio G_1 , pelo estágio S, onde seu material genético é duplicado, e G_2 , intervalo entre os estágios S e M (mitose) (POLLARD; EARNSHAW, 2006).

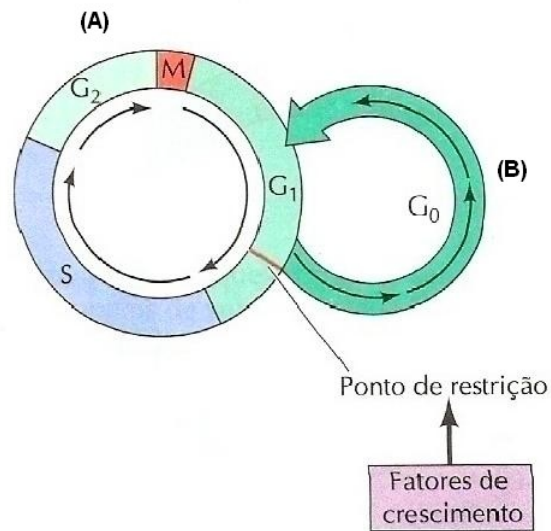
A fase G_1 é a mais duradora de todas as etapas pelas quais a célula passa durante o ciclo celular (COOPER; HAUSMAN, 2007). Nesta fase, a célula realiza apenas sua biossíntese, ou seja, metaboliza substâncias que são necessárias para o seu desenvolvimento, crescimento, e a continuação do ciclo celular (NORMAN; LODWICK, 2007).

Porém se a quantidade de nutrientes na célula for insuficiente para a progressão do ciclo ou se essas células forem estimuladas por fatores antiproliferativos, a célula poderá estagnar seu ciclo no estágio G_1 , ou ainda, entrar no estágio G_0 (POLLARD e EARNSHAW, 2006). Nesse estágio, as células se encontram numa espécie de um estágio de repouso, sendo denominadas quiescentes (NORMAN; LODWICK, 2007).

Geralmente, as células que normalmente entram nesse estágio são as que possuem um nível de proliferação muito baixo, como as células nervosas, ou células pertencentes a tecidos que somente proliferam quando necessário, isto é, no caso da reposição de células perdidas por ferimento ou morte celular (COOPER; HAUSMAN, 2007). Apesar disso a fase G_0 não é uma fase de dormência celular, uma vez que nesta fase as células se encontram ativamente envolvidas em alguns de seus processos normais, como o de síntese e secreção de proteínas. A célula nesta fase não duplica seu material genético e deixa de se reproduzir, porém este pode não ser um estágio permanente (POLLARD; EARNSHAW, 2006). Estas células podem voltar ao ciclo celular normal (figura 3), encerrando-o com sua duplicação, se forem estimuladas por mitógenos¹, que ativarão a expressão de genes ligados a progressão celular, aumentando a produção de fatores de crescimento apropriados (NORMAN; LODWICK, 2007).

¹ Mitógenos são substâncias extracelulares de natureza proteica que estimulam a proliferação celular desencadeando a mitose

Figura 3: Etapas do ciclo celular. **A.** Quando o ambiente é estável, a célula percorre as etapas de seu ciclo na devida ordem. **B.** A falta de nutrientes é um dos fatores que torna o ambiente instável e induz a célula a estagnar na fase G_1 ou entrar em G_0 .



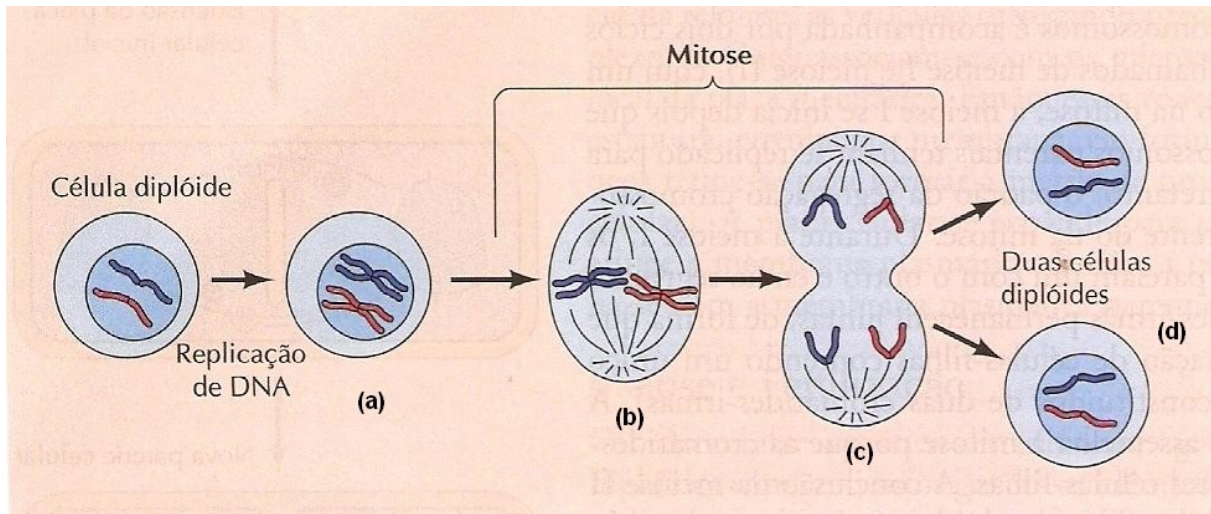
Fonte: COOPER; HAUSMAN, 2007

Com isso, essas células avançarão com o ciclo celular além da fase G_1 , até um ponto de restrição. Neste ponto há a verificação dos fatores de crescimento que regulam a proliferação celular, que se for positiva, as células quiescentes continuarão com o ciclo celular mesmo sem a presença posterior desses fatores de crescimento, dando origem a duas células idênticas ao final do processo (NORMAN; LODWICK, 2007).

Posterior a fase G_1 há a fase S, onde ocorre a replicação do material genético a ser repassado para as células-filhas. Como o cromossomo dos eucariotos superiores, no caso, o do ser humano é muito extenso (cerca de 150×10^6 pares de base), sua replicação ocorre em vários sítios diferentes de modo simultâneo. No término dessa fase se inicia a etapa G_2 , onde a célula dá prosseguimento ao crescimento celular e à produção de proteínas para o seu desenvolvimento (POLLARD; EARNSHAW, 2006).

Já a última fase é a mitose (fase M), onde a célula dividirá o material do núcleo e o seu citoplasma através da citocinese, gerando células geneticamente iguais. Esta fase é dividida ainda em mais quatro etapas: prófase, metáfase, anáfase e telófase, representadas na figura 4.

Figura 4: Etapas do processo de mitose, divididas em prófase (a), metáfase (b), anáfase (c) e telófase (d).



Fonte: ALBERTS et al, 2004

2.4 REGULAÇÃO DO CICLO CELULAR

Como dito anteriormente, há a necessidade de uma regulação rígida para que não ocorra nenhuma alteração no material genético da célula ao decorrer da progressão de seu ciclo. Esta regulação é feita durante etapas do ciclo celular através de uma seqüência de cascatas enzimáticas que produzem diferentes estados bioquímicos no citoplasma (POLLARD; EARNSHAW, 2006).

2.4.1 Pontos de Checagem

Os pontos de checagem funcionam como reguladores do ciclo celular na medida em que eles checam a quantidade de nutrientes e fatores de crescimento disponíveis, e ainda, alguma possível alteração do DNA. Com isso, impede que a célula continue com seu ciclo sem as substâncias necessárias a seu desenvolvimento, e impede também que a célula passe através de seu genoma alguma característica danosa às células filhas (NORMAN; LODWICK, 2007).

Estes pontos assumem certa importância porque permitem que as etapas do ciclo celular ocorram de forma coordenada e sucessiva, onde a célula somente avançará para o próximo estágio se os eventos do estágio anterior foram realizados com êxito. Por exemplo: para que ocorra a divisão celular é necessário que a célula duplique seu material genético antes que ocorra a citocinese², ou seja, a célula deverá passar pelo estágio S antes de realizar o estágio M. Caso contrário, o material genético a ser herdado pela célula-filha seria incompleto (NORMAN; LODWICK, 2007).

O ponto de checagem em G_1 é chamado de ponto de restrição. Nesse ponto há a verificação do tamanho e estado fisiológico da célula, além de sua interação com a matriz extracelular, que se forem normais a célula avançará sem problemas para a próxima fase do ciclo. Caso a célula não receba estímulos de crescimento adequados, não avança para a próxima fase do ciclo, estagnando nesse ponto de checagem e podendo iniciar o processo de apoptose³ (POLLARD; ERANSHAW, 2006).

Já o ponto de checagem de danos no DNA, que se encontra ao final da etapa S, irá monitorar a integridade do DNA celular. Caso esse DNA esteja parcialmente replicado ou apresente algum dano, a célula interrompe seu ciclo estagnando neste ponto, e assim como no ponto de checagem de G_1 , pode iniciar o processo de apoptose (POLLARD; ERNSHAW, 2006).

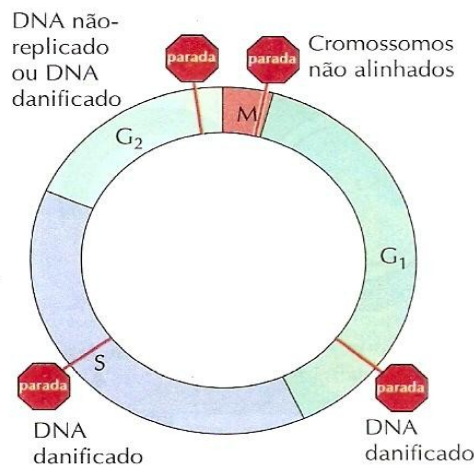
Quando o DNA é danificado, há proteínas específicas que se ligam nas partes alteradas no material genético, e uma vez fixadas nessas regiões sinalizam esses danos. Após essa sinalização há a interrupção do ciclo celular e o início do processo de reparação do DNA, que quando não é bem sucedido, essas mesmas proteínas induzem a célula a uma morte programada (NORMAN; LODWICK, 2007).

Outro ponto de checagem se encontra ao final da fase G_2 e é chamado de ponto de checagem da metáfase. Esse ponto retarda a segregação das cromátides-irmãs até que os cromossomos estejam ligados adequadamente ao fuso mitótico. A partir do momento em que essa ligação ocorre, a célula realiza a última etapa do ciclo celular (figura 5) (POLLARD; EARNSHAW, 2006).

² Separação do citoplasma da célula mãe em dois, um para cada célula-filha.

³ Apoptose é o processo de "autodestruição celular" que ocorre de forma ordenada e demanda energia para a sua execução.

Figura 5: Pontos de verificação do ciclo celular. Estes impedem o progresso do ciclo celular caso haja algum erro ou falta de nutrientes em alguma das etapas.



Fonte: COOPER; HAUSMAN, 2007

A transição de uma fase à outra (incluindo a passagem pelos pontos de checagem) é mediada por meio da ativação ou degradação de enzimas características do estágio em que a célula se encontra e da expressão ou ativação de outro conjunto de atividades (POLLARD; EARNSHAW, 2007). Esse processo ocorre por meio de proteínas quinases dependentes de ciclinas (CDK), onde o aumento de suas atividades induz atuação de proteínas específicas para a progressão de cada etapa do ciclo celular. Essa ativação de proteínas ligadas a progressão do ciclo celular se dá através da fosforilação que ocorrerá em cascata CDK específica (NORMAN; LODWICK, 2007).

Os níveis de CDK são constantes durante todo o ciclo celular, e estes são regulados pela ligação de uma ciclina específica. As ciclinas apresentam níveis diferenciados durante o ciclo celular, onde hora um tipo de ciclina se encontra em taxas baixas, enquanto outra se encontra em altas taxas e vice-versa. Esses diferentes níveis de ciclinas específicas promoverão a ativação temporária de CDKs também específicas. Uma ciclina **X** quando estiver em altas taxas estimulará a ativação de uma CDK **Y**, que cessará sua ativação quando o nível da ciclina **X** decair (COOPER; HAUSMAN, 2007).

2.4.2 Restrição da replicação do DNA

Além dos pontos de verificação (ou checagem) que não permitem que moléculas danificadas ou parcialmente replicadas sejam repassadas para as células-filhas é importante também haver um mecanismo que assegure que a replicação do genoma ocorra apenas uma vez por ciclo celular, ou seja, se o genoma é duplicado na fase S, esse mecanismo deve garantir que o material genético se replique apenas após a célula completar o ciclo celular e realizar a mitose (COOPER; HAUSMAN, 2007).

O mecanismo que restringe a replicação do genoma em apenas uma vez a cada ciclo celular é mediado por uma família de proteínas específicas chamadas de proteínas MCM. Essas proteínas se ligam ao início de vários sítios que serão replicados juntamente com as proteínas do complexo de replicação (que sinalizarão as regiões a serem duplicadas), permitindo que a replicação seja iniciada. As ligações dessa família de proteínas com os sítios de DNA a serem duplicados são mediadas de forma que, a duplicação só ocorra durante a fase S do ciclo celular. Porém, após o início da replicação do genoma as proteínas MCM são deslocadas dessas origens de replicação pelas proteoquinases, que impedem a ligação das MCMs ao DNA durante as etapas restantes do ciclo celular (KARP, 2005).

2.5 REPLICAÇÃO DO MATERIAL GENÉTICO

2.5.1 Estrutura do DNA

O DNA (ácido desoxirribonucleico) é um tipo de ácido nucléico formado por um encadeamento de nucleotídeos compostos por uma base nitrogenada, um açúcar de cinco carbonos (pentose) e um radical ácido fosfórico (fosfato). O DNA tem por função o armazenamento de todas as informações referentes a um indivíduo (PINHO, 2005). Estes nucleotídeos se encontram ligados formando uma grande cadeia, onde dela se projetam as bases nitrogenadas, que no caso do DNA podem ser 4: adenina (A), guanina (G), citosina (C) e Timina (T). A molécula de DNA é composta por duas fitas que interagem entre si dando origem a uma estrutura denominada dupla-hélice. A ligação entre as duas fitas se dá através das bases nitrogenadas unidas por ligações de hidrogênio (LINHARES; GEWANDSZNAJDER, 2004) (figura 6).

Figura 6 – Molécula de DNA, onde a dupla fita é unida através da combinação das bases nitrogenadas.



Fonte: EMILY, 2010.

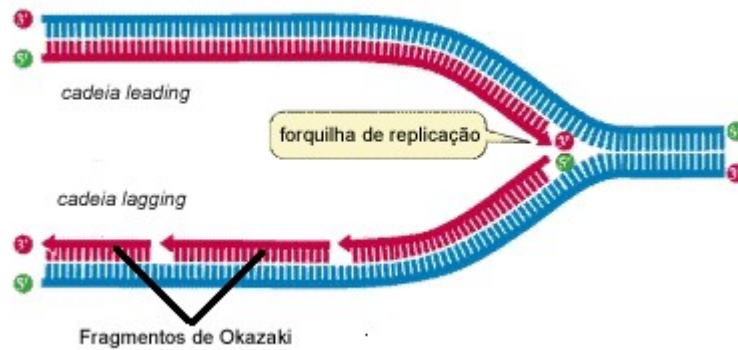
2.5.2 Replicação do DNA

A replicação do DNA é orientada por uma série de enzimas que atuam na molécula separando as duas fitas, pareando os novos nucleotídeos à fita molde e corrigindo eventuais erros de duplicação (LINHARES; GEWANDSZNAJDER, 2004).

Antes do processo de replicação, as ligações de hidrogênio são quebradas e as duas fitas separadas pela ação de uma enzima chamada helicase, formando as forquilhas de replicação (PINHO, 2005). Essas forquilhas são formadas simultaneamente em várias partes da molécula e ocorre tanto no sentido 3'5' como no contrário. Em cada filamento exposto, a DNA polimerase age pareando e unindo os novos nucleotídeos que se encontram dissolvidos no nucleoplasma⁴ com as fitas moldes (figura 6) (PINHO, 2005).

Figura 7 – Forquilha de replicação. As forquilhas de replicação se iniciam no momento de duplicação do DNA e estas percorrem as fitas no sentido 3'5' e no sentido contrário.

⁴ Também designado carioplasma, é o conteúdo fundamental do núcleo de uma célula. O nucleoplasma está rodeado pela membrana nuclear, a qual o separa do citoplasma.



Fonte: DUCLOS, 2012.

Durante o pareamento dos nucleotídeos na fita sintetizada, a combinação de bases nitrogenadas T-A e C-G é obedecida rigorosamente, e devido a isso a seqüência de bases da fita molde determina a seqüência que a fita sintetizada apresentará após o término da replicação (LINHARES; GEWANDSZNAJDER, 2004). Porém, enquanto uma das fitas é formada contínua (fita leading) a outra é formada por pequenos fragmentos chamados de fragmentos de Okazaki (fita lagging) (PROSDOCINI, 2003). Ao final deste processo cada molécula de DNA formada é composta por uma fita proveniente da molécula de DNA original e por outra recém-formada. E é por isso que chamamos a replicação do DNA de semiconservativa (LINHARES; GEWANDSZNAJDER, 2004).

Para que a duplicação ocorra é necessário que uma enzima chamada primase se ligue à molécula de DNA e realize de forma eficiente sua função. Esta enzima sintetiza um pequeno primer⁵ de RNA que será ligado à molécula de DNA, e é a partir desse primer que a DNA polimerase consegue iniciar de fato a duplicação das fitas de DNA (PINHO, 2005).

Porém, nas extremidades cromossômicas, uma das fitas é copiada por completo, enquanto, na outra, há uma pequena região onde a primase não consegue se ligar para formar o primer, e por conseqüência, a DNA polimerase não consegue parear os nucleotídeos que irão compor a fita que será formada. Ainda se fosse possível a presença do primer iniciador na extremidade final da fita lagging, ele deveria ser substituído por DNA pela DNA polimerase, e assim a fita seria replicada totalmente. Mas para que esta enzima aja sobre a molécula de DNA, é necessário que haja uma extremidade 3'OH livre. Como isso não ocorre, a cada replicação do DNA, o pedaço final no DNA tende a ficar mais curto. Essa região do material

⁵ Os primers são segmentos de ácidos nucleicos complementares a fita de DNA necessários para o início da replicação do material genético.

genético que não é duplicada denomina-se telômero e possui várias funções de muita importância para o bom funcionamento do organismo, como será descrito no capítulo posterior.

3 TELÔMEROS

3.1 ESTRUTURA E FUNÇÕES

Os cromossomos são compostos por uma única molécula de DNA condensada. As extremidades dessa molécula são compostas por uma seqüência repetida de nucleotídeos chamada telômeros (KARP, 2005). O DNA telomérico que recobre as pontas dos cromossomos é composto por uma seqüência de DNA não codificante que varia de espécie para espécie. Nos humanos e em outros vertebrados, os nucleotídeos que se repetem são TTAGGG⁶. Assim como a seqüência, o tamanho dessas estruturas também varia com o tipo de espécie. O tamanho dos telômeros nos cromossomos humanos chega a ser de 8-14 pares de kilobase (kbp), já em alguns ciliados seu tamanho chega a ser de 36 pares de bases (DAHSE; FIEDLER; ERNST, 1997).

Os telômeros, apesar de não codificarem proteínas importantes para nosso organismo desempenham funções muito importantes para o funcionamento saudável do corpo humano. Algumas funções descritas destas estruturas são: a manutenção da integridade cromossômica, a garantia da replicação completa dos terminais dos cromossomos e o estabelecimento da estrutura do núcleo (PARSONS, 2003).

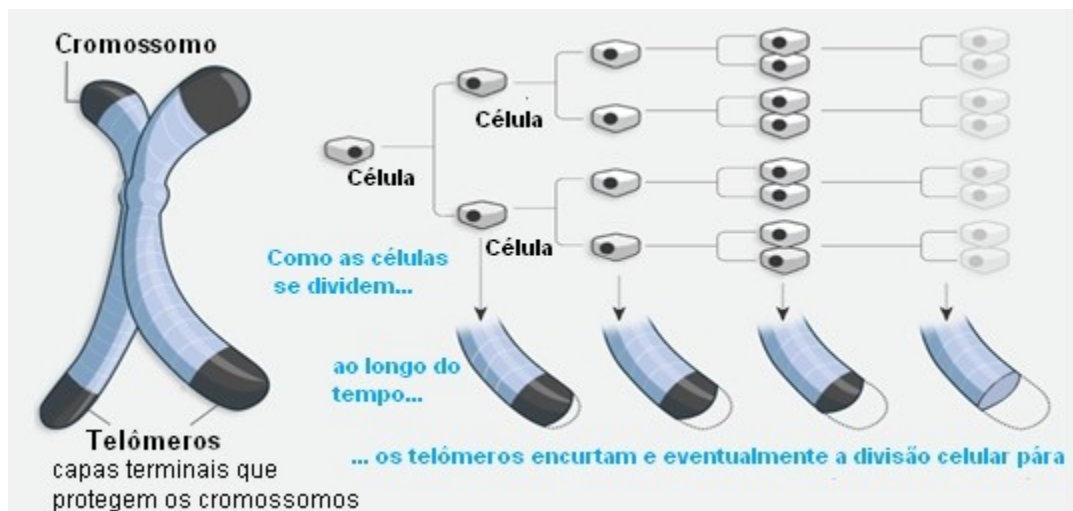
A manutenção da integridade dos cromossomos é promovida pelos telômeros por estes envolverem as pontas dos cromossomos impedindo eventos recombinatórios ou até mesmo a própria degradação do material genético pelas nucleases. Já a replicação completa é garantida através da região telomérica, pois ela é o sítio de ligação de uma enzima chamada telomerase que quando ligada a esta região, promove o fim da replicação dos cromossomos em células tumorais e germinativas (DAHSE; FIELDER; ERNST, 1997). O estabelecimento da estrutura tridimensional do núcleo é garantido pelos telômeros, pois eles se ligam à membrana nuclear, ancorando os cromossomos à ela e garantindo uma distribuição regular dos cromossomos pelo espaço nuclear (PARSONS, 2003).

Além destas funções, os telômeros funcionam como uma espécie de “relógio biológico”, indicando o fim do período de replicação e o início da senescência replicativa. Este controle é feito a cada divisão celular. Como a DNA polimerase não possui sítios de ligação por toda a molécula de DNA, uma parte dos telômeros é perdida (KARP, 2005). Após certo número de divisões, uma série de sinalizações intracelulares ocorre de modo a indicar

⁶ Sequência de bases nitrogenadas. T: timina, A: adenina, G: guanina.

que a continuidade das divisões fará com que esta célula perca parte do material genético que codifique proteínas importantes ao seu desenvolvimento. Neste momento as células normais reconhecem estes sinais e cessam os sinais proliferativos entrando em um estágio de senescência celular (figura 7) (PARSONS, 2003).

Figura 8: Representação da perda dos telômeros. De acordo com o número de divisões celulares que se sucedem, uma parcela dos telômeros é perdida até que o tamanho destes se encontre em uma situação crítica, obrigando a célula a entrar no estágio de senescência.



Fonte: REVISTA DE COSMETOLOGIA, 2011.

A relação entre encurtamento dos telômeros e o envelhecimento celular foi evidenciada em 1988 em um estudo que comparou células que apresentavam telomerase ativa e células com telomerase inativa durante certo período de tempo. Segundo este estudo as células que apresentavam a telomerase ativa continuaram a replicar e não apresentaram sinais de envelhecimento, ao contrário das células pertencentes ao outro grupo, que morreram após certo número de divisões (KARP, 2005). Porém isso não garante que as células que permaneceram “jovens” funcionavam em condições ótimas, pois a atividade exacerbada da telomerase pode causar uma grande instabilidade celular (KARP, 2005).

3.1.1 Telomerase

A telomerase é uma enzima conhecida por realizar a síntese dos telômeros. Ela é responsável por adicionar várias seqüência de pares de bases na extremidade 3' da fita DNA molde, permitindo a replicação completa do material genético. Esta enzima é uma transcriptase reversa⁷ composta por duas subunidades, sendo uma delas de natureza proteica (hTERT) e outra um RNA mensageiro (hTRC ou hTERC) (HESS; HIGHSMITH, 2002).

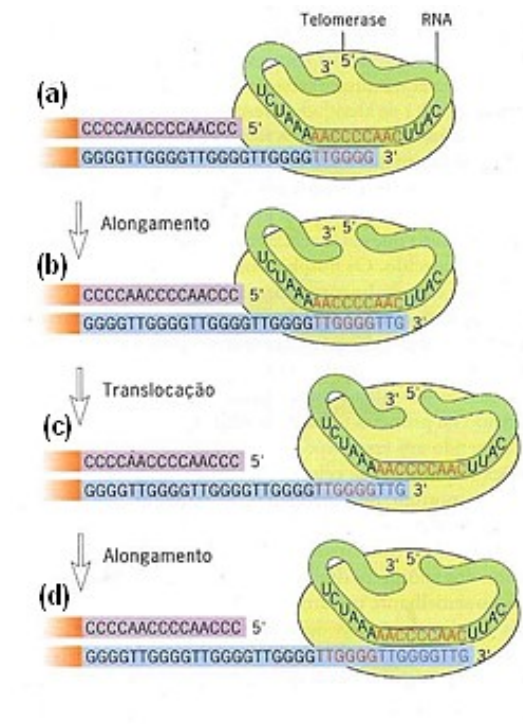
Em células normais a telomerase se encontra inativa, o que causa a progressiva diminuição dos telômeros até que as células entrem em senescência. A telomerase somente se encontra ativa em células germinativas, pluripotentes e em células cancerosas. No caso das células tumorais, a enzima é ativada através de algum mecanismo (DAHSE; FIEDLER; ERNST, 1997). Primeiramente esta ativação somente impede o encurtamento dos telômeros coma progressiva divisão celular, porém posteriormente a telomerase atua aumentando e estabilizando o tamanho dos telômeros, favorecendo a desenvolvimento do tumor (TELOMERASE, 2011).

A DNA polimerase não consegue se ligar em qualquer sítio da molécula de DNA. A região telomérica é uma região de fita simples em que a DNA polimerase não atua, porém é nesta região que a Telomerase possui uma afinidade, e através de seu RNA complementar a sequêcia telomérica se liga à extremidade da fita e acrescenta nuncleotídeos, alongando os telômeros. (figura 8) (PARSONS, 2003).

Figura 9 - Síntese dos telômeros. Esta síntese é basicamente dividida em quatro etapas, onde em **(a)** a enzima telomerase anela-se com a sequêcia telomérica; em **(b)** há o acréscimo de bases nitrogenadas que constituirão

⁷ As transcriptases reversas polimerizam moléculas de DNA a partir de moléculas de RNA, exatamente o oposto do que geralmente ocorre nas células, nas quais é produzido RNA a partir de DNA.

parte do telômero; em (c) onde a enzima percorre a fita complementar; e em (d) que é quando a telomerase volta a acrescentar sequências teloméricas ao fim do cromossomo.



Fonte: ALBERTS et al, 2004

O surgimento desta enzima soluciona o chamado “problema dos terminais”, onde o DNA não é replicado por completo e perde parte dos telômeros a cada replicação. Esta associação da telomerase como solução do problema serviu como um incentivo para o desenvolvimento de pesquisas que investiguem sua relação com a imortalidade neoplásica. Na verdade, desde 1971, quando Olovnikov e Watson demonstraram que os cromossomos jamais duplicam completamente seus terminais (a não ser em células pluripotentes e germinativas), essas regiões vêm sendo relacionadas com a evolução dos cânceres (PARSONS, 2003).

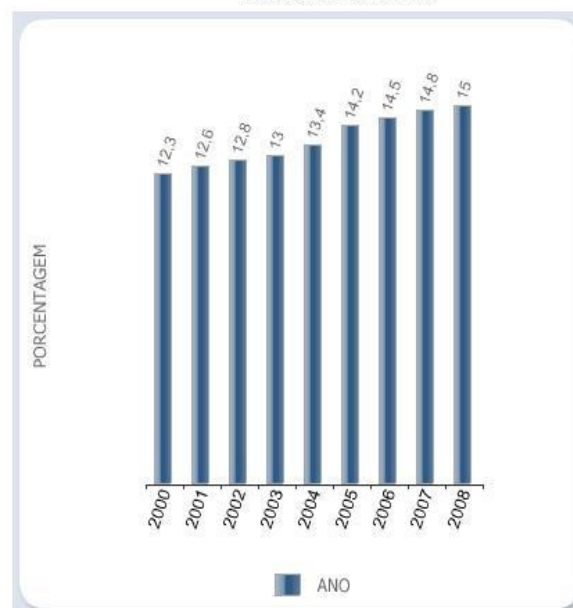
4 CÂNCER

O câncer, ou neoplasia, é o nome dado para uma série de doenças que acometem várias partes do corpo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011). Esta doença é o resultado de uma quebra dos mecanismos de regulação que controlam o ciclo celular, o que levará as células cancerosas a crescerem e se dividirem de maneira exacerbada, podendo inclusive se espalhar para outras partes do organismo (COOPER; HAUSMAN, 2007). Porém o processo de carcinogênese não é algo tão simples. Para que uma célula se torne cancerosa é necessário que ela adquira uma série de mutações acumulativas que deem a ela características de uma célula neoplásica (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011).

De acordo com alguns dados epidemiológicos, o câncer é uma das principais causas de mortes no mundo, matando aproximadamente 7,6 milhões de pessoas (cerca de 13% de todas as mortes) em 2008 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011). No Brasil, a taxa de mortalidade por câncer cresceu de 12,3 % em 2000 para 15% em 2008 segundo o gráfico da figura 9:

Figura 10 - Gráfico de mortalidade por câncer no Brasil que mostra o acréscimo de casos de morte devido ao câncer desde o ano 2000 até 2008.

Mortalidade proporcional não ajustada por câncer, Brasil, homens e mulheres, entre 2000 e 2008.



Fonte: INCA, 2011.

Uma das possíveis causas para este aumento na taxa de mortalidade por câncer no Brasil e no mundo é devido à alta incidência do uso de tabaco, álcool, uma dieta ineficiente, infecções crônicas de hepatite B e C (HBV e HCV, respectivamente), além de alguns tipos de Papiloma Vírus Humano (HPV) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011). Além desses fatores, o envelhecimento é algo que aumenta as chances do desenvolvimento de carcinomas. Isso porque nos idosos as células já sofreram um grande número de divisões e logo, uma maior perda do tamanho dos telômeros. Essa disfunção telomérica que ocorre no decorrer dos anos pode provocar a instabilidade genética necessária para o início do desenvolvimento do câncer. Porém essa instabilidade pode ser revertida e a estabilidade será retomada com a ativação da telomerase, que permitirá o desenvolvimento do tumor (PARSONS, 2003). E como muitos países (Estados Unidos, Alemanha, França e Brasil) já se encontram com seus perfis de transição epidemiológica⁸ e demográfica⁹ completos (ou em fase final), é esperado este aumento na taxa de incidência de câncer (PRATA, 1992).

4.1 CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO TIPO DE CÂNCER

Uma célula cancerosa é caracterizada basicamente por duas propriedades: (1) tanto ela quanto suas descendentes possuem a capacidade de reproduzirem desobedecendo aos limites normais da divisão celular, (2) migram do órgão de origem, invadem e colonizam regiões normalmente de outras células em diferentes partes do organismo (ALBERTS et al, 2004). A combinação dessas duas propriedades é que determina o perigo que o câncer traz ao organismo. Isso porque se uma célula anormal não se multiplicar além de sua vizinhança, esta não causará um grande dano ao corpo. Porém se sua proliferação ocorrer de forma desordenada e fora de controle esta célula dará início ao processo de formação de um tumor (neoplasia) (ALBERTS et al, 2004).

⁸ Entende-se por perfil de transição epidemiológica uma evolução progressiva de um perfil marcado por uma alta taxa de mortalidade de doenças infecciosas para outro caracterizado por óbito devido a doenças cardiovasculares, neoplasias e causas externas, ou seja, fatores mais ligados ao tipo de vida proporcionado nos grandes centros.

⁶ Transição demográfica é definida pela mudança nas taxas de natalidade, fecundidade, migração e mortalidade ao longo dos anos. A última fase desta transição é caracterizada por uma baixa taxa de natalidade e um grande número de idosos.

Depois de um grande número de replicações, quando células tumorais se encontram muito agregadas formando uma massa única e permanecem em apenas uma região do corpo (não realizando a metástase¹⁰), este tumor é classificado como benigno (COOPER; HAUSMAN, 2007). Neste caso o tumor não é classificado como um câncer, podendo ser curado totalmente após uma remoção cirúrgica (ALBERTS et al, 2004).

Um tumor apenas é considerado câncer se for maligno (COOPER; HAUSMAN, 2007). Essa classificação é dada caso as células deste tumor possuam a capacidade de se desagregarem e penetrarem na corrente sanguínea ou em vasos linfáticos onde conseguem chegar até outros tecidos e os invadir, gerando tumores secundários em outros locais do corpo (ALBERTS et al, 2004). Este processo de progressão do câncer pelo corpo é denominado metástase, e quando ocorre aumenta-se a dificuldade de recuperação da doença. (CANDURI, 2009).

Dentre os tumores malignos há uma classificação de acordo com o tecido no qual se originam (COOPER; HAUSMAN, 2007). Os cânceres que se originam de células epiteliais são chamados de carcinomas, já aqueles originados do tecido conjuntivo ou de células musculares são denominados sarcomas. Também existem os cânceres que não se enquadram em sarcomas e carcinomas, pois se originam de células hematopoiéticas ou nervosas, estes tipos de cânceres são chamados de leucemias (ALBERTS et al, 2004).

4.2 CAUSAS DO CÂNCER

Em 1775, Percival Pott, um cirurgião britânico, foi o primeiro a relacionar o desenvolvimento do câncer com fatores ambientais, sugerindo que a alta incidência de câncer na cavidade nasal e na pele do escroto dos limpadores de chaminé era decorrente da exposição contínua destes indivíduos à fuligem (KARP, 2005). Hoje em dia já se sabe que além de alguns componentes da fuligem, existe uma série de outras substâncias capazes de induzir o câncer. Algumas delas são os carcinógenos químicos, alguns tipos de vírus e várias formas de radiação como as ionizantes e os raios ultravioletas (ALBERTS et al, 2004).

Essas substâncias são chamadas de carcinogênicas e possuem a capacidade de alterar o genoma da célula (KARP, 2005). As substâncias carcinogênicas geralmente são mutagênicas,

¹⁰

isto é, promovem mutações no DNA celular. Entretanto, quando estas substâncias não são consideradas capazes de causarem mutações diretamente, após serem metabolizadas pelo organismo geram outros componentes capazes de promover tais mutações (KARP, 2005).

A oncogênese química pode ser dividida em duas etapas: a de iniciação e a de promoção. Na etapa de iniciação, a célula é exposta a alguma substância que promoverá uma mutação ou dano celular. Porém após sofrer esse dano/mutação, esta célula entra em um estado de latência e somente se transforma em uma célula cancerosa se for exposta a outro fator que atuará diretamente no ciclo celular, causando um descontrole na replicação das células, que leva à progressão do tumor. Já a segunda etapa, de promoção, ocorre quando a célula transformada é induzida à multiplicação por alguma substância, que diferentemente das que participam da etapa de iniciação, não causam dano ou mutação ao material genético celular (INCA, 2002).

No caso dos vírus, estes exercem um potencial carcinógeno por carregarem genes que serão introduzidos ao material genético da célula, alterando sua conformidade (KARP, 2005). A recombinação do material genético da célula com o viral pode induzir a produção de proteínas virais que atuem na inativação dos genes supressores de tumor (proto-oncogenes), que possuem um papel fundamental na manutenção da integridade genética, uma vez que estes são responsáveis por corrigir danos no DNA e por regular o ciclo celular (SCAPIN, 2011) Além disso, essas mesmas proteínas virais também podem causar a ativação de oncogenes humanos ou virais. Os oncogenes são proto-oncogenes alterados e por isso exerce uma função oposta, contribuindo fortemente para o descontrole da proliferação e a disseminação de danos no material genético (INCA, 2002).

Além dos vírus e dos carcinógenos químicos, o processo de oncogênese pode ser desencadeado por carcinógenos físicos, onde os principais são: a energia solar, radiante e a ionizante, que atuarão de forma muito semelhante no processo de oncogênese. Todas estas radiações promovem uma mutação celular direta ou indireta. Isso porque esta alteração celular pode ser promovida pela própria energia radiante ou pela produção de radicais livres, intermediada por esta energia (INCA, 2002).

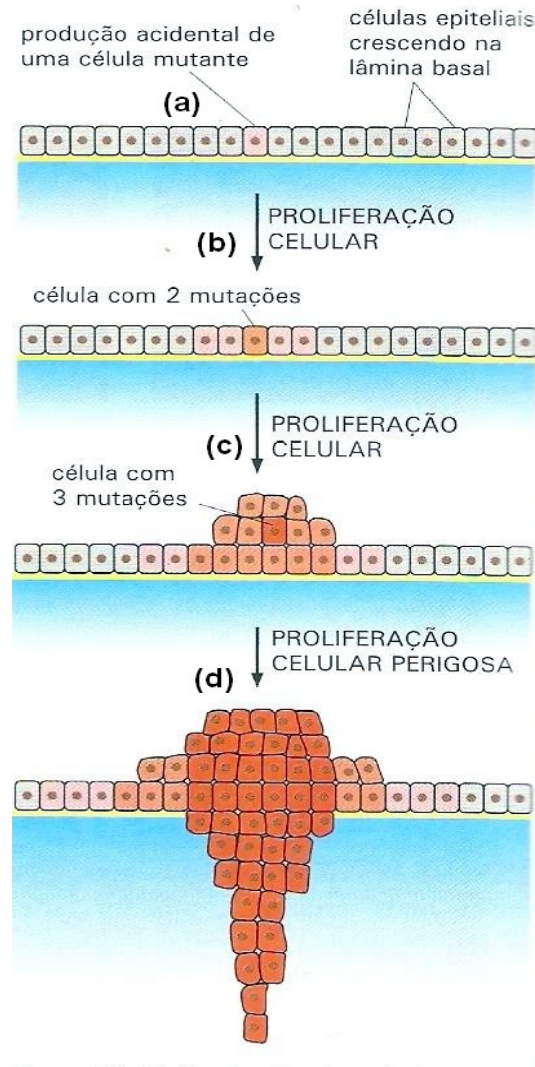
4.3 DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER

O câncer se desenvolve a partir da proliferação de apenas uma célula instável, que a partir de várias divisões dá origem a massa tumoral. Porém, na maioria dos cânceres, o processo de desenvolvimento da doença não ocorre de uma hora para outra, mas sim ao longo de anos, ou seja, após um tempo necessário para que uma célula adquira mutações o suficiente para ser considerada cancerosa (ALBERTS et al, 2004).

Em nosso corpo, nossas células proliferam frequentemente e estão sujeitas a alguns fatores que podem causar mutações no DNA celular. O motivo para que todas as células mutadas não se tornem em cancerosas é que esta doença exige mais do que apenas uma mutação para que ela possa se desenvolver. Para o desenvolvimento do tumor maligno é necessário que as alterações genéticas sejam passadas para as células filhas e o resto de sua linhagem, tornando estas cada vez menos capazes de responderem aos sinais de controle celular, e mais aptas a invadir células vizinhas (KARP, 2005).

O câncer surge a partir da replicação de uma célula levemente mutada que gerará uma linhagem cada vez mais anormal (Figura 10) (ALBERTS et al, 2004). Isso, porque na medida em que multiplica, uma célula adquire uma mutação que lhe confere uma vantagem seletiva em relação às células vizinhas, tornando-a mais apta a sobreviver naquele ambiente (KARP, 2005). Esta célula melhor adaptada ao meio continua sua proliferação gerando uma linhagem de células muito bem adaptadas que após certo tempo passam a ser maioria no tumor, se tornando então o clone dominante da lesão em desenvolvimento. Quando isto ocorre, o tumor torna-se melhor adaptado ao ambiente e continua sua progressão adquirindo outras mutações que podem favorecer cada vez mais seu crescimento no organismo (ALBERTS et al, 2004).

Figura 11 - Evolução clonal que se inicia a partir de uma única mutação em uma das células de certo tecido **(a)**. Esta célula ao dividir-se passa esta mutação para sua linhagem **(b)** e **(c)**. Porém a cada divisão, a linhagem celular acumulará mutações que atuam na transformação dessa massa de células em um tumor **(d)**.



Fonte: ALBERTS et al, 2004

4.3.1 Fenótipos malignos

Para que uma célula seja considerada neoplásica é necessário que além de algumas mutações, ela apresente uma série de fenótipos (CANDURI, 2009). Um deles é a auto-suficiência em sinais proliferativos, onde para entrar no estágio de proliferação e multiplicarem, células normais necessitam de certos estímulos, como os sinais proliferativos (COOPER; HAUSMAN, 2007) No caso das células cancerígenas, por algum motivo, estas células passam a ser auto-suficientes quanto à produção destes sinais e acabam produzindo

seus próprios fatores de crescimento, dando continuidade à sua replicação ou até mesmo proliferando sem a presença deles (ALBERTS et al, 2004). Outro fenótipo que caracterizará uma célula cancerosa é a insensibilidade aos fatores antiproliferativos, ou seja, as células neoplásicas que apresentam este fenótipo ignoram os sinais celulares que indicam o fim do período de proliferação celular e continuam a multiplicar descontroladamente (CANDURI, 2009). Porém este evento não ocorre em células normais, pois estas possuem um período para sua replicação, que quando terminado faz com que a célula entre em um estágio de senescência (COOPER; HAUSMAN, 2007).

Somados a estes dois eventos, uma célula tumoral também necessita adquirir a capacidade de escape ao processo de apoptose, pois quando há alguma modificação no material genético celular há uma cascata de sinalizações que fazem com que esta célula cause sua própria morte, chamada de morte programada ou apoptose. No caso das células tumorais, estas não respondem aos estímulos apoptóticos causando a perpetuação da mutação na linhagem das células tumorais (KARP, 2005). Entretanto, um potencial replicativo ilimitado também é de grande importância para as células tumorais, que neste caso, ocorrerá com a ativação da telomerase após o início do processo de oncogênese, que repondo os telômeros perdidos a cada divisão contribui para a estabilidade que auxiliará o desenvolvimento do tumor (PARSONS, 2007).

Para que o desenvolvimento do tumor de fato ocorra, além da retomada da estabilidade da célula é necessário que ocorra a angiogênese¹¹, visto que a partir de certo tempo o tumor alcança um tamanho em que sua nutrição se torna mais difícil. Os vasos formados por este processo facilitarão tal nutrição, propiciando um maior crescimento desta massa celular (CANDURI, 2009).

Esses fenótipos isoladamente ocorrem em células normais como os macrófagos que possuem capacidade de invasão (migração para locais onde ocorre inflamação) e células-tronco que possuem capacidade proliferativa ilimitada. Porém estas células não são cancerígenas. Isto ocorre porque para que uma célula se transforme em neoplásica é necessária que todos os fenótipos malignos se apresentem simultaneamente numa célula. (CANDURI, 2009). Estes fenótipos malignos são adquiridos através de interações específicas

¹¹⁷ Metástase é o termo utilizado em oncologia para designar a instalação de um ou mais focos do tumor distante do local em que ele se originou.

[?] Processo de formação de vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos preexistentes.

entre os genes induzidas por substâncias presentes no próprio corpo humano ou por carcinógenos externos ao organismo. De alguma forma específica, essas interações podem causar o aparecimento de cada um dos fatores anteriormente citados, porém não de uma só vez, ou seja, todos esses fenótipos que caracterizam uma célula neoplásica não são fruto de apenas uma interação gênica, mas sim de várias que ocorrem com o passar do tempo, e ainda, com o acúmulo de mutações a cada proliferação celular (CANDURI, 2009).

Para que estas alterações no genoma da célula ocorram, é necessário que esta se encontre num estado que facilite essas mutações, ou seja, é preciso que os cromossomos da célula se encontrem instáveis, pois assim são mais susceptíveis as mutações (ALBERTS et al, 2004). Essa instabilidade pode ocorrer de várias formas. Uma das formas é quando uma célula sofre alguma mutação que torne a reparação de danos locais no DNA inviável, o que torna esta célula mais propensa a acumular um número maior de mutações em seu material genético do que uma célula normal. Outra forma é quando alguma célula possui problemas em manter a integridade de seus cromossomos, que podem sofrer translocações ou fusões (ALBERTS et al, 2004).

A instabilidade genética promove a formação do câncer na medida em que esta aumenta a probabilidade de mutações que podem ocorrer no DNA da célula levando-a a malignidade (ALBERTS et al, 2004). Porém esta instabilidade por si só não oferece vantagens às células neoplásicas, uma vez que quando ocorre prejudica o bom funcionamento da célula. Uma célula cancerosa somente será favorecida se além da instabilidade genética, possuir alguma característica que lhe dê vantagem sobre as outras células em relação à permanência no ambiente. Na verdade existe um limite ótimo para a instabilidade genética nas células cancerosas. Essa instabilidade precisa ser o suficiente para a promoção de mutações, porém não pode ser tão elevada para não causar a morte das células (ALBERTS et al, 2004).

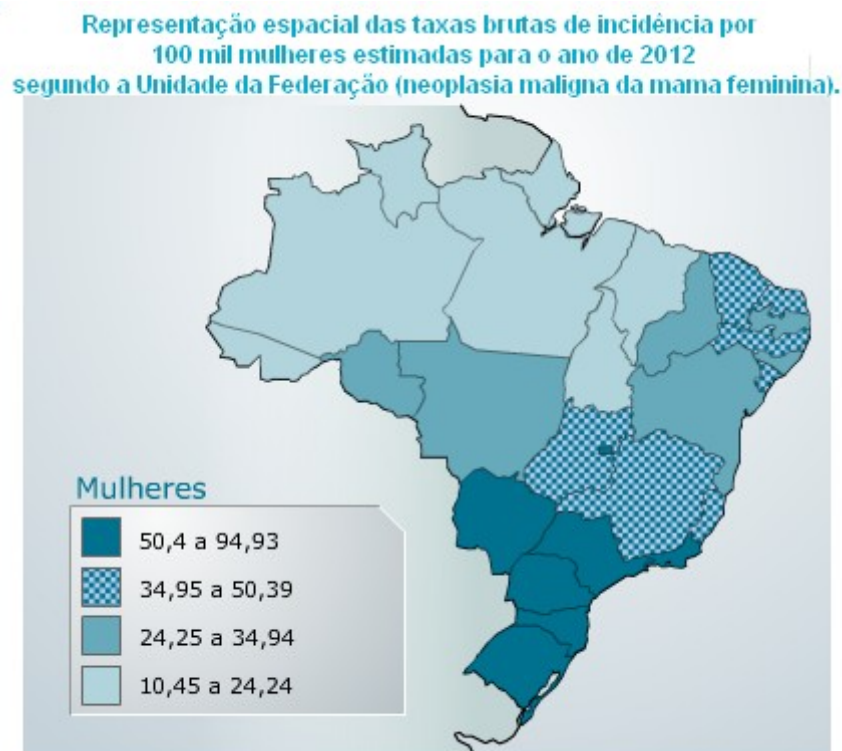
Este processo que leva a célula à malignidade ocorre em todos os tipos de cânceres, conclusão que pode ser tirada pelo fato dos autores utilizados neste trabalho, quando discutem sobre o processo de tumorigênese, tratarem do câncer no geral, sem especificações. Porém nota-se que um dos cânceres que mais afeta a população em todo mundo é o câncer de mama, sendo o segundo tipo de câncer mais freqüente (INCA, 2011).

5. CÂNCER DE MAMA

5.1 EPIDEMIOLOGIA

Dentre os vários tipos de cânceres existentes, o câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo. Cerca de 1,4 milhões de casos novos dessa neoplasia foram esperados para o ano de 2008 em todo o mundo, o que representa 23% de todos os tipos de câncer. No Brasil, a previsão para 2012 é de 52.680 novos casos de câncer de mama (INCA, 2011). Apesar do grande número de casos estarem relacionado às mulheres, este tipo de câncer também acomete os indivíduos do sexo masculino, porém numa proporção muito menor (LIMA, 2008) (Figura 12).

Figura 12 - Estimativa de 2012 para casos de câncer de mama feminino no Brasil, onde as maiores incidências se encontram na região Sul, Sudeste, em parte do Centro-Oeste e Nordeste.



Fonte: INCA, 2011.

Como dito no capítulo anterior, para que um tumor seja considerado câncer este deve possuir fenótipos malignos, logo, um tumor maligno originário na mama é chamado de câncer de mama. E este pode se disseminar para outras partes do corpo como linfonodos, cérebro e pulmões, órgãos mais comuns associados à metástase do câncer de mama (LIMA, 2008).

O fator de risco mais significativa para esta doença é a idade (INCA, 2011). A incidência de câncer em mulheres com menos de 35 anos é muito baixa. Porém esse índice aumenta em mulheres na faixa dos 35 anos e apresenta um pico entre os 45 e 50 anos, um dos motivos para os exames de diagnósticos se tornarem mais freqüentes ao longo da idade (ÁVILA et al, 2000). Contudo, há também outros fatores que irão influenciar no surgimento do câncer, e são estes fatores que determinam o grupo de risco da doença. Mulheres que apresentem menarca¹² precoce, nuliparidade¹³, idade da primeira gestação acima dos 30 anos, menopausa tardia, história familiar de câncer da mama, que utilizem anticoncepcionais orais, e façam terapia de reposição hormonal se encontram dentro do grupo de risco, pois são mais susceptíveis a doença. Além desses, a exposição à radiação ionizante também é considerada um fator de risco, particularmente durante a puberdade (INCA, 2011).

Assim como outros tipos de cânceres, no câncer de mama, quanto mais cedo for dado o diagnóstico ao paciente, maiores são as chances de impedir que a doença se dissemine para outras partes do corpo assim como o processo de cura se torna mais eficiente (LIMA, 2008). Como principais estratégias de diagnóstico, há o exame clínico anual das mamas a partir dos 40 anos e um exame mamográfico, a cada dois anos, para mulheres de 50 a 69 anos. Porém para as mulheres que se encontram dentro do grupo de risco, o recomendado é o exame clínico da mama e a mamografia, anualmente a partir dos 35 anos (INCA, 2011).

Apesar do grande número dos casos relatados, o câncer de mama não é um dos tipos de cânceres mais graves, pois possuem um bom prognóstico. Além disso, cerca de 70% dos tumores diagnosticados são benignos, o que facilita o tratamento (LIMA, 2008). O fato que dificulta a cura da doença e que aumenta os índices de mortalidade é o diagnóstico tardio, geralmente quando o tumor se encontra em um estágio bem avançado (INCA, 2011).

5.2 ASPECTOS CLÍNICOS

O sintoma principal da doença é a presença do tumor em uma das mamas, que na maioria das vezes é descoberto pelas próprias pacientes. Geralmente o quadro clínico não é acompanhado por dor (somente cerca de 5% ou 10%) (ÁVILA et al, 2000). Juntamente com a presença do tumor vem a alteração no tamanho ou formato da mama, escorrimento de sangue

¹² A menarca é a primeira menstruação.

¹³ Nunca ter tido filhos.

ou líquido transparente pelo mamilo, mudança na sensibilidade ou aparência da pele da região, desvio da posição do mamilo e dores mamárias fora do período menstrual (LIMA, 2008).

5.3 BIOLOGIA MOLECULAR ASSOCIADA AO CÂNCER DE MAMA

O surgimento de qualquer tipo de câncer, inclusive o de mama, se dá através de um processo dividido em três etapas: iniciação, promoção e progressão. A primeira delas é caracterizada por uma lesão no material genético, seja ela adquirida a partir de fatores externos (modo de vida, exposição a carcinógenos) ou internos (hereditariedade e controle hormonal). Esta alteração do DNA faz com que o organismo perca a capacidade de regular de forma eficiente o ritmo de multiplicação celular, gerando células danificadas. Já na etapa de promoção há o desenvolvimento das células danificadas que passam a desenvolver fenótipos malignos e dar origem ao tumor. No último estágio, o de progressão, as células tumorais iniciam um processo de migração, onde vão penetrando o tecido da mama e se espalhando. Quando isto ocorre o tumor será considerado invasor, do contrário ele é considerado “in situ” (LIMA, 2008).

Naturalmente nosso organismo possui mecanismos de defesa que protege as células e o corpo no geral de possíveis mutações. Porém é somente quando esses mecanismos falham é que de fato ocorre a mutação. Os mecanismos utilizados para o controle da proliferação celular são os proto-oncogenes, que atuam na regulação negativa do ciclo celular e são divididos em dois grupos: *Gatekeepers* (genes protetores) e *Caretakers* (genes de manutenção) (, 2010). Os genes pertencentes ao primeiro grupo são responsáveis por atuar de forma direta no ciclo celular. O gene p53, localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1), é classificado como um *Gatekeeper* e atua interrompendo o ciclo celular na etapa G₁ quando há alguma alteração no material genético para que o dano seja reparado. Caso este reparo não seja realizado com êxito a célula é induzida à apoptose. Quando este gene é mutado sua função se altera e faz com que o ciclo células prossiga mesmo com a seqüência de DNA danificada, passando a alteração para outras células e dando origem ao processo neoplásico (SCAPIN, 2011)

Já os genes *Caretakers* são responsáveis por manter a integridade cromossômica e genética reparando eventuais erros no DNA. Neste grupo existem dois genes que quando

sofrerem mutações estão relacionados ao câncer de mama, são eles o BRCA1 (*Breast Cancer 1*) e BRCA2 (*Breast Cancer 2*), que se encontram no braço longo do cromossomo 17 (17q21) e no braço curto do cromossomo 13 (13q12), respectivamente (ÁVILA et al, 2000) Tanto o BRCA1 quanto o 2 atuam na resposta celular às quebras que podem ocorrer no material genético durante recombinações e quando há danos na estrutura do DNA. Ambos os genes estão relacionados com a manutenção da integridade genômica, uma vez que atuam impedindo a disseminação de erros na seqüência de DNA (BALLAL, 2009). Apesar de sua grande importância, uma mutação somente nestes genes não é capaz de gerar um evento neoplásico, uma vez que alterações nestas regiões não atribuem vantagem seletiva à célula, porém, facilitam a ocorrência de mutações em genes que regulam diretamente o ciclo celular (SCAPIN, 2011). Exercendo suas funções normais, estes genes produzem proteínas que previnem o acúmulo de mutações, o que de certa forma impede o desenvolvimento do câncer (ÁVILA et al, 2000).

Segundo autores como LIMA (2008) E BALLAL (2009), o gene BRCA1 está relacionado com a manutenção do tamanho dos telômeros por diferentes mecanismos. Isso porque segundo alguns estudos, na maioria dos cânceres de mama – e de próstata, a presença do BRCA 1 aumenta a expressão do hTERT através de algum mecanismo ainda não explícito. E como vimos no capítulo referente aos telômeros, a telomerase é formada por uma subunidade catalítica chamada hTERT, que adiciona seqüências teloméricas ao fim do DNA; e uma componente de RNA chamado hTR – ou TERC que serve como molde para a síntese dos telômeros. Porém apesar de aumentar a expressão de um dos componentes constituintes da telomerase, o gene que codifica o BRCA1 não aumenta a expressão do hTR, mas ainda sim é notado um aumento no tamanhos dos telômeros. Isso indica que o BRCA, neste caso, alonga os telômeros através de outro mecanismo que não seja a telomerase (ÁVILA et al, 2000). Porém quando é acrescentado a um meio sozinho, o BRCA1 além de aumentar o comprimento dos telômeros ele aumenta também a atividade da enzima telomerase, demonstrando que este acréscimo de seqüências teloméricas é realizado por um mecanismo telomerase-dependente (ÁVILA et al, 2000). Porém, o mecanismo por quais estes eventos ocorrem ainda não está completamente desvendado, uma vez que apesar do BRCA estar associado ao aumento da atividade da telomerase, que promove a multiplicação infinita das células cancerígenas; ao aumento dos telômeros, que promovem uma estabilidade para a progressão tumoral; e ao aumento da expressão do componente catalítico da telomerase, ele

não se encontra envolvido no aumento da expressão proteica da enzima (hTR) ou de outras proteínas associadas aos telômeros (ÁVILA et al, 2000).

A partir desses achados, o que se pode afirmar é que um dos principais genes relacionados ao câncer de mama (BRCA1) está relacionado com a reparação de danos ao DNA e a transcrição de certas proteínas. Porém quando mutado, suas funções são exercidas de maneira a favorecer o surgimento e progressão do câncer no organismo, através do aumento dos telômeros por mecanismos dependentes de telomerase ou não, e até mesmo pela ativação da mesma, uma vez que este gene aumenta a expressão de uma das subunidades que constituem a enzima (LIMA, 2008).

6 CONCLUSÃO

Apesar de estarem relacionados com o reparo de erros do material genético da célula, através de estudos citados, nota-se que um dos mais importantes genes relacionados ao câncer de mama também atua de certa forma com o potencial de replicação infinita das células mutadas nesta doença. Isto porque quando mutado, este gene produz substâncias que induzem o aumento do tamanho dos telômeros das células alteradas através da telomerase ou através de outros mecanismos não explícitos.

De acordo com estes achados e devido à grande incidência e mortalidade deste câncer, que a cada ano aumentam segundo dados do INCA e da OMS, pode-se pensar em alternativas que sejam menos invasivas e mais eficazes no tratamento desta doença. Hoje em dia os tratamentos aplicados a outros tipos de câncer, inclusive o de mama, são métodos que agridem não só as células doentes, como também as células saudáveis (INCA, 2011). Porém, esses métodos ainda são utilizados porque a maioria das células afetadas pelo tratamento são as cancerígenas, e ainda, porque hoje em dia, outros métodos que seriam mais eficazes, como os baseados na inibição da telomerase, ainda estão apenas em fase de estudo.

Entretanto, no caso do câncer de mama, outro tipo de tratamento que se baseasse na inibição da telomerase poderia não ser o suficiente para um tratamento eficaz da doença uma vez que a progressão tumoral e a multiplicação das células malignas podem ser realizadas com o auxílio ou não da telomerase. Mesmo que esta fosse inibida, o gene BRCA1 continuaria codificando proteínas que atuassem no alongamento dos telômeros através de mecanismos que independessem da telomerase.

Logo, hoje em dia, mais importante do que um método de cura para este tipo de câncer, deve ser difundida a importância da realização de exames de rotina como o auto-exame ou a mamografia para que se descubra o câncer ainda em sua fase inicial. Isso porque de acordo com os achados, quando se diagnostica um câncer em fase inicial, há maiores chances de uma cura. Esta maior chance de cura através do diagnóstico precoce ocorre principalmente no câncer de mama que em sua maioria das vezes não apresenta caráter maligno.

REFERÊNCIAS

- ALBERTS, Bruce. et al. Câncer. In: _____. **Biologia Molecular da Célula**. Tradução de Carlos Termignoni. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p.1312-1362.
- ÀVILA, Karen; VARGAS, Leticia; MACHADO, Lisiane; et al. **Câncer de mama**. Porto Alegre: [s.n.], 2000. Disponível em: <<http://genetica.ufcspa.edu.br/seminarios/%20textos/CAdeMama.pdf>> Acesso em: 2 dez. 2011.
- BARRETO, Andrea. **Célula eucarionte**. Disponível em: <<http://dicasdeciencias.com/2008/02/26/eucariontes-e-procariontes/>> Acesso em: 23 nov. 2011.
- BALLAL, Rahul; SAHA, Tapas; FAN, Saijun; et al. BRCA1 Localization to the Telomere and its Loss from the Telomere in response to DNA Damage. **The journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 52. p. 36083-36098, 2009.
- CANDURI, Fernanda. **Biologia Molecular do Câncer**. 2009. Disponível em: <<http://spgr.iqsc.usp.br/files/Biologia-Molecular-do-Cancer.pdf>> Acesso em: 1 set. 2011.
- Mecanismo da Formação de Rugas: O Mais Proeminente Sinal do Envelhecimento Cutâneo. **Revista de Cosmetologia**. Disponível em: <<http://www.revistadecosmetologia.com/chromosome.jpg>>. Acesso em: 23 nov. 2011.
- COOPER, Geoffrey; HAUSMAN, Robert. O ciclo celular. In: _____. **A célula: Uma abordagem molecular**. Tradução de Maria Regina Borges-Osório. 3. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 584-589
- DAHSE, Regine; FIEDLER, Wolfgang; ERNST, Günther. Telomeres and telomerase: biological and clinical importance. **Clinical Chemistry**, v.43, n.5, p.708-714, 1997.
- DUCLOS, Carla. **Replicação do DNA**. Disponível em: <<http://www.biomol.org/replicacao/sentido.shtml>> Acesso em: 10 jan. 2012.
- EMILY. Dna. Disponível em: <<http://foodfashionscience.blogspot.com/2010/08/dna-nanobots-and-origami.html>> Acesso em: 23 nov. 2011.
- HESS, Jennifer; HIGHSMITH, Edward. Telomerase Detection in Body Fluids. **Clinical Chemistry**, v.48, n.1, p.18-24, 2002.
- INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Fisiopatologia do câncer. In: _____. **Ações de Enfermagem para o controle do Câncer**. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2002. p. 55-81.
- INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Síntese de resultados e comentários. In: _____. **Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2011. p 33-34.
- INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER . **Mortalidade proporcional não ajustada por câncer, Brasil, homens e mulheres, entre 2000 e 2008**. Disponível em:

<<http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/prepararModelo00.action>> Acesso em: 23 nov. 2011.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Quimioterapia**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101> Acesso em: 10 dez. 2011.

KARP, Gerald. Câncer. In: _____. **Biologia celular e molecular**. 3.ed. São Paulo: Manole, 2005, p.671-695.

KRUKEMBERGHE, Fonseca. **Células procariontes**. Disponível em: <<http://www.brasilecola.com/biologia/celulas-procariontes.htm>> Acesso em: 23 nov. 2011.

LIMA, Raquel. **Revisão Literária do câncer de mama**. 2008. 19f. Trabalho de Conclusão de Curso- Escola de Educação Profissional do Hospital da Cidade de Passo Fundo, RS, 2008. Disponível em: <<http://pt.scribd.com/doc/11534647/Revisao-Literaria-Do-Cancer-de-Mama>>. Acesso em: 2 dez. 2011.

LINHARES, Sérgio; GEWANDSZNAJDER, Fernando. Núcleo e ácidos nucléicos. In: _____. **Biologia**: Programa completo. 18. ed. São Paulo: ática, 2004, p.87-89.

LOPES, Fábio. **Célula**. Disponível em: <<http://flaviobiologo.blogspot.com/2011/06/o-que-diz-teoria-celular.html>> Acesso em 23 nov. 2011.

NORMAN, Robert; LODWICK, David. O ciclo celular. In: _____. **Biologia Celular, Série carne e osso**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, p. 146-15

PARSONS, Henrique.. Telômeros, telomerase e câncer. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, São Paulo, v.5, n.1, p. 54-59, 2003.

PAULINO, Wilson Roberto. Citologia e Histologia. In: _____. **Biologia**. São Paulo: Ática, 2003. p. 56-82

PINHO, Mauro. **Biologia molecular co câncer**: fundamentos para a prática médica. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Cancer**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 1 set. 2011.

POLLARD, Thomas; EARNSHAW, William. Introdução ao ciclo celular. In: _____. **Biologia Celular**, Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 661-665.

PRATA, Pedro. The Epidemiologic Transition in Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, p.168-175, abr./jun., 1992.

SCAPIN, Flávia. **Genética e câncer**. Disponível em: <<http://genetica.ufcspa.edu.br/biomedic/conteudo/genetica%20e%20cancer/geneticaecancer.PDF>>. Acesso em: 3 dez. 2011.

TELOMERASE: Funções, bases genéticas e moleculares e suas implicações nas neoplasias. Disponível em: <<http://genetica.ufcspa.edu.br/Telomerase.pdf>> . Acesso em: 20 dez. 2011

