

CAPÍTULO 3



Bases Patológicas das Neoplasias

Profa. Dra. Katia Ramos Moreira Leite

Professora Associada da Disciplina de Urologia do
Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo.



3.1 Introdução

As neoplasias são o resultado de múltiplos eventos que ocorrem em sequência e compreendem não só as células tumorais, mas também o microambiente onde elas se instalam. Hanahan e Weinberg [1] definiram dez etapas necessárias para que haja a iniciação, promoção e a progressão das neoplasias (Figura 3.1).

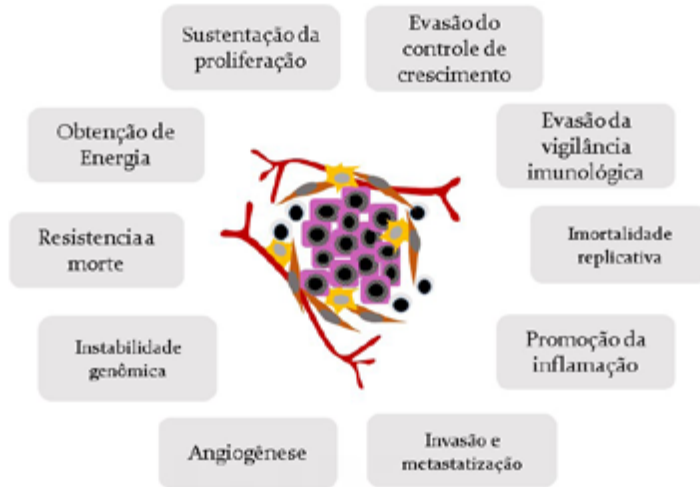


Figura 3.1: Eventos necessários para o desenvolvimento e progressão de tumores segundo Hanahan e Weinberg [1].

A célula normal tem mecanismos de controles rígidos sobre a proliferação, reparo e morte através da expressão de dezenas de genes. Os fenômenos que resultam na alteração da expressão desses genes é que serão causadores de neoplasias, por isso o câncer é definido como uma doença genética.

As etapas para o desenvolvimento de tumores são a iniciação, a expansão, que consiste na manutenção de um crescimento sustentável e a invasão e disseminação quando se estabelece a doença metastática.

Alguns elementos são necessários para que o processo se inicie. O primeiro é a predisposição a neoplasias. A herança de um gene mutado, mais frequentemente os genes supressores de tumor acontece entre 5 a 10% dos casos de câncer e se caracterizam por afetar vários indivíduos de uma mesma família em gerações sucessivas. A mutação dos genes de reparo de recombinação homologa como o BRCA1 por exemplo predispõe ao desenvolvimento de câncer de mama, ovário e trompa uterina com penetrância de 95%, o que significa que quase a totalidade das mulheres que herdaram essa mutação serão acometidas pela doença. A identificação desses grupos familiares é fundamental para o diagnóstico precoce e para intervenções que evitem o aparecimento de neoplasias. O segundo elemento é

o ambiente. A exposição a elementos carcinogênicos como a radiação ultravioleta resultará em mutações nas células escamosas da pele ou em melanócitos, disparando os mecanismos necessários para o desenvolvimento dos tumores. E o terceiro é o efeito denominado R, que é a chance de uma célula sofrer mutação. Esse fenômeno se relaciona com o número de vezes que a célula se divide, quanto maior, maior a chance de mutações.

A genética do câncer parece um fenômeno complexo com grande número de genes sendo descritos dia a dia. Os estudos envolvendo um grande número de técnicas de grandes séries de tumores humanos mostra, entretanto que as mutações ditas “Drivers” representam um número reduzido de alterações genéticas, sendo essas responsáveis pela patogênese dos tumores. As demais mutações são denominadas “Passengers” e refletem o processo de instabilidade cromossômica instalado durante a progressão da doença.

Esse conceito é importante, pois apesar da identificação do envolvimento de uma série de genes no processo neoplásico, poucos são realmente importantes e podem ser alvo de terapias específicas, fato esse que mudou o diagnóstico e o tratamento oncológico nas últimas décadas.

3.2 Proto-oncogenes

Proto-oncogenes são genes normais responsáveis pela proliferação, sobrevivência celular, angiogênese etc., importantes para a manutenção da integridade dos órgãos e tecidos[2]. A subversão de suas funções é fundamental para o processo de carcinogênese, sendo nessas ocasiões denominados oncogenes (Figura 3.2).

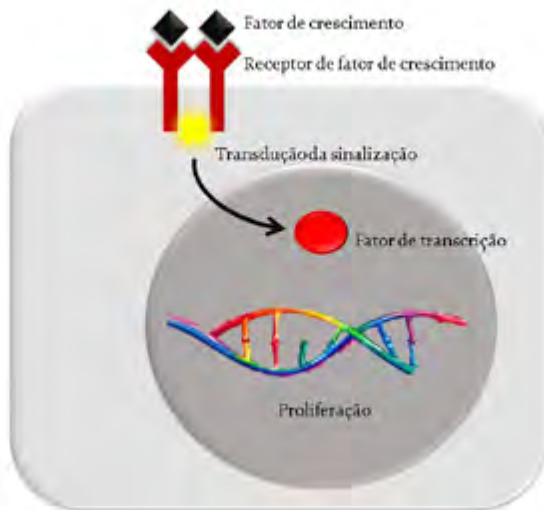


Figura 3.2: Proto-oncogenes são genes importantes para o funcionamento, integridade e homeostase dos tecidos que quando subvertidos por mutações, translocações, amplificações etc. são responsáveis pela promoção e progressão dos tumores.

A mitose é um fenômeno bem conhecido. Regulando a liberação de fatores de crescimento de modo autócrino ou parácrino ou através do aumento do número de receptores de fator de crescimento, a neoplasia mantém a sinalização para uma proliferação sustentada. Como alternativa, a célula tumoral mantém a proliferação regulando positivamente qualquer ponto da via de sinalização, contornando a via clássica. Um desses exemplos é a sustentação de sinal do RAS independente da atividade do fator ou do receptor de fator de crescimento.

Mutações que ocorrem em genes ditos oncogênicos ativam circuitos relacionados a proliferação celular. Mutações em RAS ou B-RAF ativam constitutivamente a via MAP-quinase, mantendo a sinalização de proliferação mesmo sem a atividade do fator de crescimento ou de seu receptor. RAS opera como um controlador da sinalização enviando sinais de feedback negativo através de sua atividade GTPase, que se perde quando de sua mutação. PTEN promove a degradação de fosfatidilinositol trifosfato (PIP3), produto de PI3-quinase, e a perda de função de PTEN, geralmente por metilação, libera a atividade mitogênica.

3.3 Genes supressores

O controle da proliferação também é exercido por poderosos controladores da proliferação celular, que atuam como genes supressores tumorais. Os exemplos mais importantes desse grupo de genes são o gene do retinoblastoma (RB) e o TP53 (Figura 3.3)[3].

RB é um controlador central do ciclo celular, mantém-se acoplado ao fator de transcrição E2F, e o libera quando fosforilado. A sua inativação através da ligação com a proteína E7 produzida pelo papiloma vírus humano (HPV) de alto risco, mantém a célula em estado proliferativo, promovendo o desenvolvimento do carcinoma do colo uterino.

A proteína P53 é um regulador chave de uma série de genes que controlam a proliferação, a integridade do genoma, a sobrevivência e a morte celular. A perda de sua função ocorre na maioria dos tumores humanos e a herança de sua mutação está relacionada a síndrome de Li-Fraumeni que predispõe ao desenvolvimento de uma série de tumores, entre eles do SNC, sarcomas, carcinomas de suprarenal, entre outros.



Figura 3.3: Dois genes supressores clássicos, P53 e RB. P53 tem importante papel na indução da transcrição de genes relacionados a parada do ciclo celular, diferenciação, apoptose, autofagia, reparo do DNA e indução a senescência. RB controla o ciclo celular através de sua ligação com o fator de transcrição E2F. A fosforilação de RB induzida pelo complexo ciclina CDK leva a liberação de E2F que promoverá a entrada no ciclo celular. A proteína E7 produzida pelo papiloma vírus humano (HPV) se liga ao RB impedindo sua atividade regulatória de E2F e consequentemente sobre o ciclo celular.

3.4 Sustentação da proliferação

Um dos primeiros fenômenos necessários para o desenvolvimento de tumores é a sustentação da atividade proliferativa. A proliferação de células normais ocorre através da produção de fatores de crescimento que se ligam a seus receptores que induzem a entrada no ciclo celular que compreende as fases de síntese do DNA, crescimento e divisão celular ou mitose. A proliferação é essencial para a manutenção da integridade dos tecidos e para a sua função. Esses mesmos fenômenos influenciam a sobrevivência das células e seu metabolismo energético.

Essa regulação é intrincada e não totalmente conhecida, mas depende de sinais parácrinos, ou seja, emitidos no próprio ambiente celular de acordo com o número de células e sua posição dentro do tecido. Sabe-se que também existe uma série de fatores de crescimento sequestrados em meio a matriz extracelular que é uma reguladora da biodisponibilidade desses e depende de um mecanismo complexo de controle.

3.5 Telômero e Telomerase

A manutenção da proliferação não é suficiente para o sucesso da neoplasia. Na verdade, a atividade mitogênica contínua leva a senescência e a morte celular por apoptose. Para suplantar essa deficiência há a necessidade de se manter o telômero. Presente na por-

ção terminal dos cromossomos, é caracterizado por seqüências repetitivas de nucleotídeos, TTAGGG em humanos, tem como finalidade a proteção da molécula de DNA (Figura 3.4). A cada ciclo celular, parte da extremidade da molécula de DNA se perde. Quando existe um desgaste dessa extremidade após diversos ciclos de replicação a célula entra em estado chamado senescência, não podendo mais haver divisão celular. Se houver um fenômeno que induza a mais um ciclo de proliferação, essa proteção mecânica é perdida, expondo porção da molécula de DNA que tenderá a se fundir com os demais cromossomos, provocando uma situação de instabilidade cromossômica que leva a célula ao estado denominado crise, provocando a sua morte por apoptose[4]E. H.

</author></authors></contributors><titles><title>Structure and function of telomeres</title><secondary-title>Nature</secondary-title></titles><periodical><full-title>Nature</full-title><abbr-1>Nature</abbr-1></periodical><pages>569-73</pages><volume>350</volume><number>6319</number><keywords><keyword>Animals</keyword><keyword>Base Sequence</keyword><keyword>Chromosomes/*physiology/ultrastructure</keyword><keyword>DNA/*genetics</keyword><keyword>DNA Nucleotidyltransferase/metabolism</keyword><keyword>Molecular Sequence Data</keyword><keyword>RNA/genetics</keyword></keywords><dates><year>1991</year><pub-dates><date>Apr 18</date></pub-dates></dates><isbn>0028-0836 (Print.

Por isso, para manter o estado de proliferação, é necessária a reativação da atividade de Telomerase, enzima que tem a capacidade de alongar o telômero e mantê-lo a um comprimento que permite a célula se dividir infinitamente. Esse fenômeno ocorre na quase totalidade dos tumores humanos.

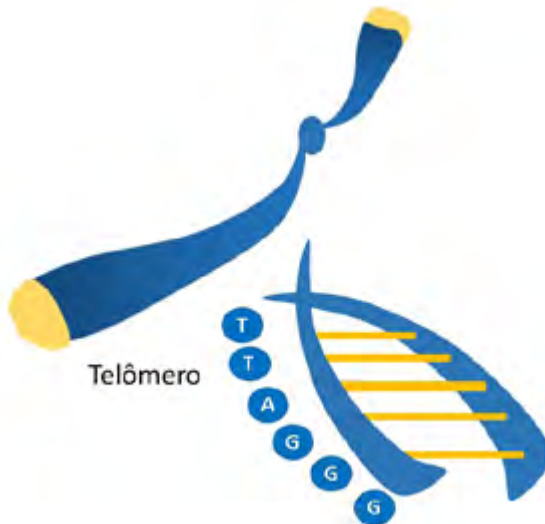


Figura 3.4: Telômero é constituído por uma seqüência repetitiva de nucleotídeos, TTAGGG em humanos que se encontram nas extremidades dos cromossomos, servindo como uma capa protetora. A cada ciclo celular, parte dessa estrutura se perde até um comprimento crítico, quando a células entra em estado de senescência. Esse fenômeno está relacionado com o envelhecimento e com a progressão de tumores. Para que haja uma proliferação indefinida essa seqüência deve ser refeita pela ação da telomerase.

3.6 Moléculas de adesão

De modo interessante, estudos de culturas celulares mostram que quando existe um crescimento de células a um ponto que permita um contato célula-célula, essa confluência inibe o crescimento celular, garantindo a homeostase do tecido. Um dos genes envolvidos nesse processo é o gene NF2 que promove o acoplamento da molécula de superfície E-caderina ao receptor de fator de crescimento epidérmico (EGF) aumentando a adesão célula-célula, sequestrando receptores de fator de crescimento, impedindo a emissão de sinais mitogênicos.

Apoptose ou morte celular programada

Apoptose, ou morte celular programada é um fenômeno fundamental de controle da homeostase tecidual[5]. O stress fisiológico por que passa a célula tumoral, ou mesmo aqueles induzidos por tratamentos, levam a célula tumoral a apoptose. A alta atividade proliferativa induz um dano fatal a molécula de DNA, impossível de ser corrigido pelos sistemas de reparo, impedindo a sua sobrevivência. Para a manutenção das células tumorais com tais características a célula deve ter a capacidade de resistir aos sinais de indução da apoptose, o que resultará na progressão da neoplasia a status de maior grau de agressividade e resistência a terapia.

Resistência celular a morte

Para a progressão de tumores é necessário que a célula encontre mecanismos de escape a apoptose, resultado do estado de hiperproliferação e decorrente dano a molécula de DNA (Figura 3.5).

Existem dois circuitos responsáveis pela recepção de sinais e indução dos processos que levam a apoptose. O primeiro, chamado extrínseco recebe e processa sinais extracelulares indutores da morte, como a ativação do Receptor Fas pelo seu ligante FasL. A ligação de Fas ao FasL ativa proteases latentes, chamadas caspases, 8 no caso da via extrínseca, que iniciarão um processo de proteólise promovendo um desmonte das células que será na sua maior parte absorvida pelas células vizinhas ou macrófagos especializados.

A apoptose é controlada por genes pró e anti-apoptóticos. Bcl-2 por exemplo é uma proteína antiapoptótica, que se liga a proteínas pró-apoptóticas Bax e Bak, que estão junto a membrana mitocondrial, impedindo a ação dessas. Uma vez liberadas pelo Bcl2 rompem a integridade da membrana interna da mitocôndria, iniciando o processo de sinalização para que ocorra a apoptose, através da liberação do citocromo c.

A via intrínseca da apoptose é desencadeada por dano a molécula de DNA por qualquer agente físico, mecânico ou mesmo pela oxidação. O gene TP53 detecta a lesão e induz o seu reparo por genes especializados. Um dano não reparado levará a TP53 a promover a transcrição de outro grupo de genes como Noxa, Puma e BH3 que induzirão a apoptose através da ativação da pró-caspase 9.

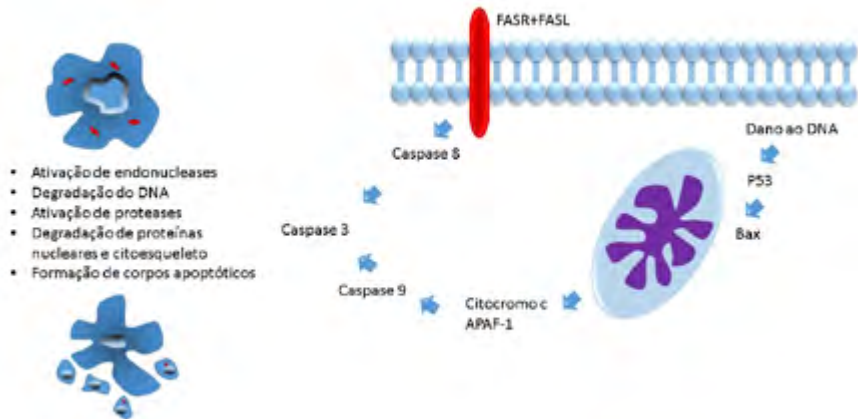


Figura 3.5: Vias extrínseca e intrínseca da apoptose.

3.7 Autofagia

A autofagia é um processo fisiológico induzido por stress celular grave, sendo o mais importante a deficiência de nutriente. O programa de autofagia se caracteriza pela quebra de organelas permitindo a reciclagem de catabólitos que serão utilizados para biossíntese e energia metabólica. Regulando esse processo existem componentes efetores e regulatórios, muitos desses comuns a apoptose. A via de sinalização PI3K, AKT e mTOR bloqueia a apoptose e autofagia, porém quando as condições de sobrevivência celular são inapropriadas acontece um rebaixamento da atividade de PI3K e a promoção da apoptose e autofagia. Outras situações de stress celular também promovem a tradução de proteínas Bid, Bad, PUMA entre outras que também induzirão tanto a apoptose quanto a autofagia. A resistência a apoptose e autofagia são fenômenos relacionados a carcinogênese e devem ser superados para o sucesso da neoplasia.

3.8 Necrose

Diferente da apoptose, que é um processo silente, a necrose resulta da ruptura celular com liberação de seu conteúdo em meio as células vizinhas e no microambiente tissular, liberando sinais pró-inflamatórios que recrutam células do sistema imune que se dedicam a manutenção da sobrevivência do tecido e eliminação dos debris necróticos. Sabe-se que no contexto neoplásico as células inflamatórias têm uma função de promoção tumoral induzindo a angiogênese, proliferação celular e invasão tumoral.

3.9 Angiogênese

O tumor necessita de nutrientes e oxigênio, para isso, deve ocorrer a formação de uma neovasculatura associada a neoplasia[6]. O processo de crescimento das células endoteliais, formação de uma estrutura tubular e ramificação da rede vascular ocorre durante a embriogênese e se mantém mais ou menos quiescente no tecido adulto. Será reativada transitoriamente, para a reparação de um tecido lesado e durante o ciclo reprodutivo das mulheres, por exemplo.

Durante a progressão tumoral o processo de angiogênese deverá ser reativado para que haja o crescimento tumoral. Ocorre precocemente durante a carcinogênese e pode ser identificada já em processos pré-malignos. VEGF é um indutor de angiogênese. Em condições de hipóxia ocorre a transcrição de VEGF que se liga a três receptores do tipo tirosina quinase (VEGFR1, 2 e 3) induzindo a angiogênese. De modo alternativo, VEGF se encontra em estado latente em meio a matriz extracelular, sendo ativado por proteases que degradam a matriz como a metaloproteinase 9 (MMP9).

3.10 Invasão e metastatização

A progressão das neoplasias necessita que os tecidos sejam invadidos localmente e que haja a disseminação metastática. Um dos fatores importantes em neoplasias epiteliais é a perda da adesão célula-célula promovida por moléculas como a E-caderina. A perda ou baixa expressão de E-caderina permite que a célula se desprenda de suas vizinhas e infiltre os tecidos. Os níveis de expressão de outro grupo de moléculas que mantém a adesão célula-matriz extracelular (MEC) também devem ser alterados. N-caderina, por exemplo, é expressa durante a organogênese e está relacionada a migração de neurônios e células mesenquimais. Durante a carcinogênese ocorre uma superexpressão dessas moléculas que garantirão um fenótipo infiltrativo. Após a infiltração do tecido ocorre o intravasamento, que é o trânsito de células tumorais para o interior dos vasos linfáticos e hematogênicos, a sobrevivência na circulação e o extravasamento e crescimento tumoral no órgão distante, fenômeno conhecido como colonização[7].

3.11 Transição epitélio mesenquimal

O termo transição epitélio mesenquimal (TEM) se refere a transformação das células epiteliais que adquirem a capacidade de invadir, resistir a apoptose e se disseminar. Esse processo envolve mecanismos relacionados a morfogênese embrionária e cicatrização que capacitam a célula tumoral a invasão e metastatização. Um grupo de genes como, Snail, Slug, Twist, Zeb1 e 2 são responsáveis pela migração de células durante a embriogênese e são reativados durante o processo de reprogramação celular propiciando a invasão e disseminação. Induzem a alteração do formato celular de poligonal/epitelial a fusiforme/mesenquimal, promovem a expressão de enzimas de degradação da matriz, induzem a motilidade e aumentam a resistência a apoptose.

Esse processo é reversível quando da instalação da neoplasia no sítio metastático e denomina-se transição mesenquimal-epitelial (TME).

O processo inflamatório que circunda a neoplasia tem sido mencionado como facilitador do processo de invasão, produzindo enzimas de degradação da matriz e outros fatores que permitem o crescimento tumoral.

Uma vez na circulação as células tumorais colonizarão os sítios a distância e para isso é necessário um processo de adaptação. A disseminação por si não é suficiente para o sucesso do processo de metastatização, sendo necessários outros fenômenos para o crescimento tumoral no sítio de metástase.

3.12 Instabilidade genômica

As muitas capacidades necessárias para o desenvolvimento e progressão de tumores descritas acima dependem de mutações que conferem vantagem seletiva e permitem a sobrevivência e o crescimento de subclones[8]. Os sistemas de reparo do DNA são altamente eficientes e impedem o acúmulo de mutações necessárias para a carcinogênese. Alterações em genes protetores como o TP53, também conhecido como o guardião do genoma e em outro grupo de genes chamado de “care takers” irão conferir um estado de instabilidade genômica necessário para o sucesso do processo neoplásico. Essa instabilidade genômica permite que ocorram mutações, ampliações, translocações e perdas cromossômicas que alteram todos os sistemas de controle de proliferação, sobrevivência e morte celular.

3.13 Fenômenos epigenéticos

As alterações de expressão de genes podem acontecer também por mecanismos ditos epigenéticos, onde não existe uma alteração na molécula de DNA e sim um controle inadequado de sua expressão. A metilação de regiões promotoras impede a transcrição de genes supressores de tumor, assim como as modificações nas histonas, importantes para o empacotamento da molécula de DNA, podem facilitar ou dificultar o acesso de fatores de transcrição às regiões promotoras, modificando a expressão dos genes[9].

3.14 Inflamação

A presença de inflamação é já muito conhecida por patologistas e reflete uma resposta do sistema imunológico as proteínas anômalas produzidas pelas células tumorais.

A inflamação pode auxiliar o processo neoplásico fornecendo fatores de crescimento que sustentam a proliferação e sobrevivência celular, promovem a angiogênese e modificam enzimas presentes na MEC e ativam a TEM permitindo a invasão e metastatização. A liberação de espécies reativas de oxigênio pelas células inflamatórias também pode promover a lesão a molécula de DNA das células vizinhas, acelerando o processo de mutagenicidade.

Por outro lado, o reconhecimento de peptídes “não-self” ativa o sistema de vigilância imunológica que tem como função deter neoplasias incipientes. Esse sistema deve ser contornado para o desenvolvimento da neoplasia. Deficiência de células T, CD8+, CD4+,

linfócitos T citotóxicos (CTL) e células natural killer (NK) predisõem ao desenvolvimento de tumores. Tumores com mutação no sistema de reparo de DNA, predominantemente o “mismatch repair” produzem uma grande quantidade de neoantígenos relacionado a alta taxa de mutação e têm, caracteristicamente um denso infiltrado inflamatório com grande número de células CTL e NK, sendo esses tumores de melhor prognóstico.

As células T são ativadas através da ligação de receptores de superfície com complexos maiores de histocompatibilidade (MHC) e pela co-estimulação por CD28 e seu ligante CD80 (também conhecido como B7-1) ou CD86 (B7-2) presentes na superfície das células apresentadoras de antígeno (APC). Assim que ativadas, como controle para a não eliminação de células self, as células T iniciam a produção de receptores inibitórios, particularmente CTLA4, PD1 e PD-L1. As células tumorais produzem PDL1 que tem como função a regulação negativa da vigilância imunológica. O uso terapêutico de anticorpos anti PD1, PD-L1 e CTLA4 tem revolucionado o tratamento oncológico, revigorando a atividade do sistema imune no sítio tumoral (Figura 3.6)[10].



Figura 3.6: Mecanismos imunológicos envolvidos no reconhecimento de neoantígenos por células T e a expressão de inibidores desse sistema pelas células tumorais. O conhecimento desse processo propiciou o desenvolvimento de terapia com anticorpos que desbloqueiam as células imunes, permitindo que elas reconheçam os neoantígenos produzidos pelas células tumorais, eliminando-as.

3.15 Reprogramação do processo de energia

A alta taxa de proliferação celular necessita de um ajuste no metabolismo energético e a troca do mecanismo aeróbico para o anaeróbico. As células tumorais reprogramam o metabolismo da glicose e a produção de energia para um estado de glicólise anaeróbica denominado de fenômeno Warburg. Esse mecanismo suporta as condições de hipóxia característica do crescimento tumoral. Essa condição é facilitada por oncogenes como RAS e MYC, pela perda de genes supressores como o TP53 e de genes específicos principalmente

o fator induzido pela hipóxia 1 e 2 (HIF1a e HIF2a). De modo interessante, dentro do ambiente tumoral existem grupos de células em simbiose. Um deles depende de glicose secreta lactato enquanto células vizinhas utilizam o lactato para a produção de energia através do ciclo do ácido cítrico (Figura 3.7)[11].

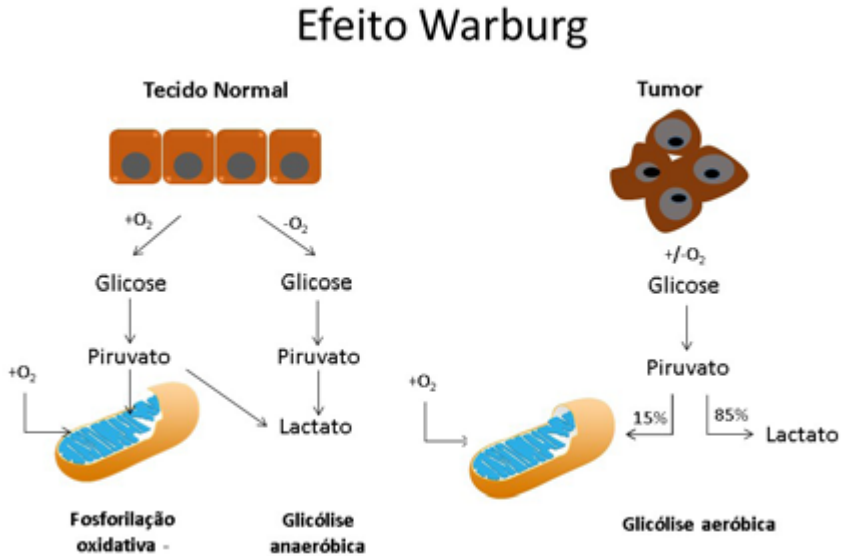


Figura 3.7: Efeito Warburg que descreve a troca de obtenção de energia para a glicólise anaeróbica, resultado do sistema hipóxico que as células tumorais se encontram.

3.16 Heterogeneidade intratumoral

A progressão tumoral gera subpopulações que sofrem uma seleção do tipo Darwiniana, privilegiando clones com maior capacidade de proliferação e sobrevivência. Esse fenômeno ocorre naturalmente ou pode ser induzido por tratamentos que eliminam clones susceptíveis, sobrevivendo aqueles que desenvolvem meios de resistência a atividade específica das drogas. Essa diversidade pode ser identificada pela histologia que exhibe áreas de maior ou menor diferenciação e pelo perfil de alterações genéticas.

3.17 Panorama genômico

Os tumores sólidos têm em média 33 a 66 mutações somáticas que alteram o produto proteico. A maioria das mutações são substituições de uma única base resultando a mutação missense, nonsense ou alterando sítios de splicing. As demais são deleções e inserções (Figura 3.8)[12].

Quanto mais potente o agente mutagênico, maior o número de mutações. Isso pode ser exemplificado pelo maior número de mutações encontradas em tumores de pulmão ou melanoma, resultado da exposição ao tabaco e a radiação ultravioleta. Outro grupo seriam aqueles resultados de mutações em genes de reparo que facilitam a ocorrência de uma grande quantidade de mutações. Os tumores pediátricos e as leucemias e linfomas por outro lado tem um número reduzido de mutações.

As mutações devem ocorrer em genes chave (Gatekeepers) que permitirão uma expansão clonal sobre a qual advirão outras permitindo o crescimento tumoral e a possibilidade de invasão e disseminação metastática. As mutações que permitem o aparecimento de clones com vantagem seletiva são chamadas “Drivers”. A maioria das mutações, entretanto, ocorre durante a reposição normal das células dos órgãos, na chamada fase pré-neoplásica e não têm efeito sobre o processo neoplásico, sendo chamadas de “Passengers”.

Desde que sabemos que as mutações se sobrepoem desde o tecido normal, passando a uma fase de neoplasia benigna e desta a um tumor maligno, seria interessante identificarmos as mutações que levam ao estado metastático que é aquele que leva o doente a morte. Porém, não são conhecidos esses passos-chave e talvez eles nem existam. Sabe-se que durante a fase de tumor localizado existem células tumorais circulantes, sem que isso denote em disseminação metastática. São necessárias outras condições para que a célula encontre condições favoráveis de sobrevivência e crescimento para o desenvolvimento de metástases sem que isso esteja relacionado a um evento mutacional específico.

Além das mutações puntiformes, as neoplasias exibem uma alta taxa de alteração do número de cromossomos chamada de aneuploidia, resultado de deleções, inversões, translocações e ampliações. As deleções podem promover a perda de um único gene supressor funcionante, as translocações são responsáveis pela codificação de proteínas truncadas, sem função ou transcritas com maior frequência quando junto a um promotor mais ativo, mas na maioria das vezes essas alterações grosseiras são mais “passengers” e sobrevivem graças a perda de atividade de genes importantes como o TP53, que, se ativo, condenaria a célula a morte programada.

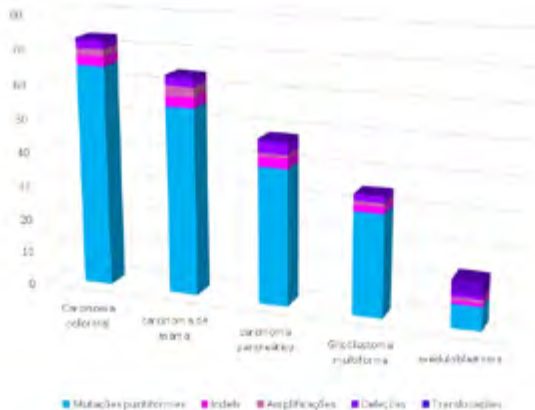


Figura 3.8: Alterações genômicas identificadas em tumores segundo Vogelstein et al. [12]

3.18 Alvos terapêuticos

O conhecimento das alterações moleculares envolvidas na progressão das neoplasias foi responsável pelo desenvolvimento de um grande número de drogas que tem como alvo as alterações moleculares específicas (Figura 3.9). A patologia e a oncologia sofreram uma revolução rápida e definitiva. A primeira tendo que identificar as alterações moleculares características de cada tipo de tumor em cada órgão e a segunda tendo um armamentário mais eficaz e com menor efeito colateral, desde que as drogas atuam em mecanismos moleculares específicos, deixando de alterar o funcionamento dos tecidos normais.

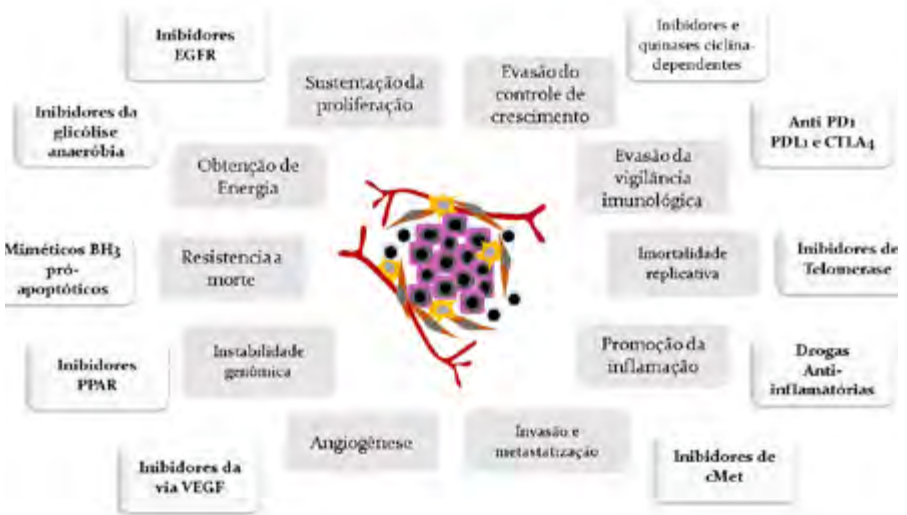


Figura 3.9: Terapias alvo para todos os eventos relacionados ao desenvolvimento e progressão das neoplasias [1].

Um dos alvos preferenciais são os receptores tirosina quinase que são constituídos por um receptor extracelular, um domínio de membrana e um domínio quinase citoplasmático. O domínio extracelular é diferente entre os membros da família o que permite uma especificidade em seu bloqueio. Após a ligação do receptor com seu ligante, as proteínas sofrem uma dimerização (homo ou heterodímeros) promovendo a fosforilação do resíduo tirosina, ativando sinais via RAS/RAF/mitogen-activated kinase (MAP), PI3K/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR), PLC- γ /protein kinase C e Janus kinase (JAK)/STAT que são responsáveis pela indução da proliferação, inibição da apoptose, promoção da angiogênese e ativação da motilidade celular (Figura 3.9).

A família EGFR é uma das maiores. É constituída por EGFR, HER2, HER3 e HER4, que têm numerosos ligantes como EGF, TGF- α , amfiregulina, betacellulina, HB-EGF, epregulina e neuregulina. No câncer de pulmão, por exemplo, a deleção do exon 19 (dels746-750) ou a substituição de leucina por arginina no códon 858 no exon 21 (L858R) do gene EGFR estão presentes em até 80% dos carcinomas do tipo não pequenas células, aumentam a atividade do receptor e são alvos de inibidores de tirosina quinase (TKI). Gefitinib e erlotinib são

drogas de administração oral que foram avaliadas em grandes estudos clínicos com altas taxas de resposta, variáveis entre 65 e 90% [13].

As alterações envolvendo HER2 foi uma das primeiras a serem observadas em aproximadamente 20% das mulheres com câncer de mama e o uso de trastuzumab trouxe uma melhora significativa nas taxas de cura para pacientes com câncer de mama HER2+ avaliada por imuno-histoquímica ou FISH (Figura 3.10).

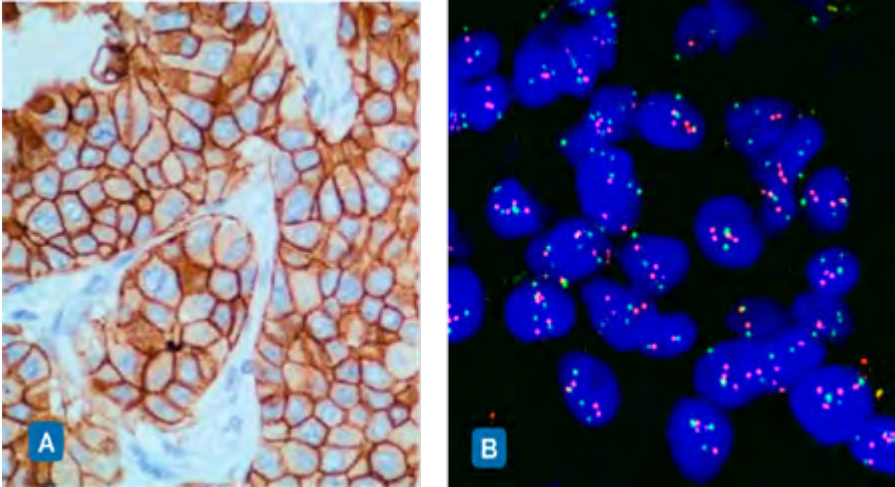


Figura 3.10: Determinação dos tumores que tem como fenômeno fundamental para o seu desenvolvimento a superexpressão de HER2 resultado da amplificação gênica. (A) Identificação da superexpressão proteica por imuno-histoquímica e (B) Identificação da amplificação do gene através da técnica de FISH.

Interessante notar que a superexpressão de HER2 também ocorre em tumores da transição esôfago gástrica, pâncreas e bexiga e esses pacientes também podem se beneficiar do mesmo tratamento. Ou seja, não importa a histogênese, o que importa são as anormalidades genéticas que foram responsáveis pela promoção e progressão da neoplasia.

A seleção dos pacientes para a indicação do tratamento alvo é fundamental e é feita através de testes moleculares, citogenéticos ou imuno-histoquímicos. A execução desses testes é de responsabilidade do patologista e são obrigatórios para a prescrição do tratamento, sendo denominados de “companion diagnostic tests”.

Um exemplo de teste preditivo de resposta é a identificação da mutação de KRAS em câncer colo-retal, que contra-indica o uso de cetuximab, um anticorpo monoclonal anti-EGFR. Desde que a mutação de KRAS é responsável pela perpetuação da sinalização pró-proliferativa, sendo o bloqueio do receptor tirosina quinase inócuo.

Referências Bibliográficas

1. D. Hanahan, R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation, *Cell* 144(5) (2011) 646-74.
2. B. Vogelstein, K.W. Kinzler, Cancer genes and the pathways they control, *Nature medicine* 10(8) (2004) 789-99.
3. S.R. Payne, C.J. Kemp, Tumor suppressor genetics, *Carcinogenesis* 26(12) (2005) 2031-45.
4. E.H. Blackburn, Structure and function of telomeres, *Nature* 350(6319) (1991) 569-73.
5. Z. Su, Z. Yang, Y. Xu, Y. Chen, Q. Yu, Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis, *Molecular cancer* 14 (2015) 48.
6. J. Folkman, Angiogenesis, *Annual review of medicine* 57 (2006) 1-18.
7. J.E. Talmadge, I.J. Fidler, AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective, *Cancer research* 70(14) (2010) 5649-69.
8. H.T. Lynch, K. Kaul, Microsatellite instability, clinical implications, and new methodologies, *Journal of the National Cancer Institute* 92(7) (2000) 511-2.
9. A. Nebbioso, F.P. Tambaro, C. Dell'Aversana, L. Altucci, Cancer epigenetics: Moving forward, *PLoS Genet* 14(6) (2018) e1007362.
10. J.J. Havel, D. Chowell, T.A. Chan, The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy, *Nature reviews. Cancer* 19(3) (2019) 133-150.
11. L. Schwartz, C.T. Supuran, K.O. Alfarouk, The Warburg Effect and the Hallmarks of Cancer, *Anticancer Agents Med Chem* 17(2) (2017) 164-170.
12. B. Vogelstein, N. Papadopoulos, V.E. Velculescu, S. Zhou, L.A. Diaz, Jr., K.W. Kinzler, Cancer genome landscapes, *Science* 339(6127) (2013) 1546-58.
13. T. Yamaoka, S. Kusumoto, K. Ando, M. Ohba, T. Ohmori, Receptor Tyrosine Kinase-Targeted Cancer Therapy, *International journal of molecular sciences* 19(11) (2018).