

Alterações Genéticas no Câncer

O câncer origina-se quando o DNA de uma célula normal é danificado ou mutado. Essas **mutações** podem ocorrer em células germinativas, assim sendo hereditária (10% do número absoluto de Câncer) ou podem ocorrer em células somáticas de forma esporádica, ficando restrito a um ser humano.

Uma **mutação** normalmente ocasiona-se a partir de erros durante a replicação do DNA ou de outros tipos de danos ao DNA. Algumas mutações são apenas de um único nucleotídeo, chamadas **mutações de ponto** (do inglês *point mutations*), ou de pequenas sequências de nucleotídeos que incluem **deleções, duplicações** ou **inserções** de novos nucleotídeos.

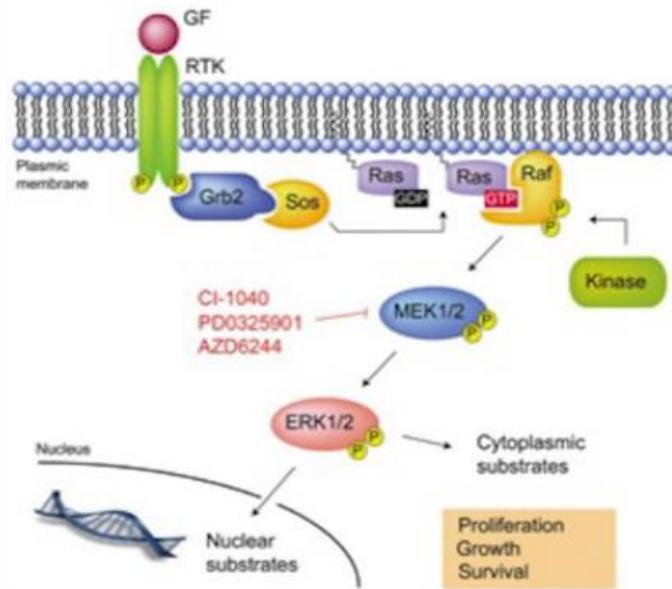
De forma geral podemos dividir as Alterações enéticas em dois tipos: **1) Grande Escala (numéricas como aneuploidias e euploidias) e as (Estruturais como deleção, duplicação, inversão e translocação) e 2) Pequenas Escala (pontuais e Indles)**

Dentre as Alterações genéticas, temos o Polimorfismo que é quando a frequência da alteração atinge mais que 1% da população, podem ocorrer em qualquer posição do genoma, podem estar associadas ao metabolismo de nutrientes e resposta a drogas. Esses indivíduos possuem maior predisposição para desenvolvimento de doenças complexas como o câncer.

Possuimos genes que regulam a divisão e multiplicação celular, são chamados oncogenes e genes supressores tumorais. O desequilíbrio entre os **Proto-Oncogenes** e os **genes supressores tumorais** são o cerne para o gatilho da proliferação celular. De forma geral, os primeiros (proto-oncogenes) são genes responsáveis por informar a célula a se dividir e multiplicarem, especialmente quando ativos, esses aumentam a taxa de crescimento celular. Porém, quando ocorre mutação no proto-oncogene ele se torna hiperativo funcionando como um gatilho de proliferação constante, levando ao crescimento de todas as células que crescem a partir delas desordenadamente e contínua, o que contribui para a carcinogênese.

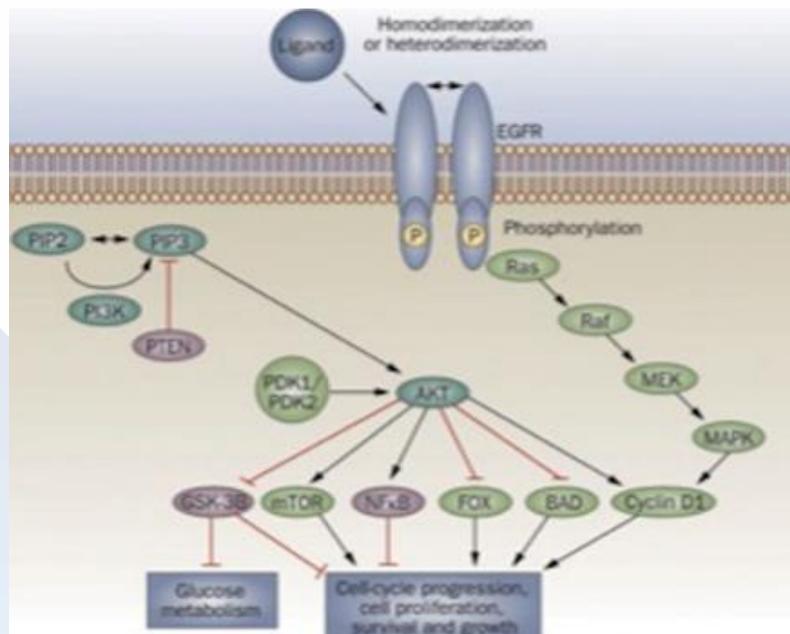
ONCOGENES:

- 1) FAMILIA RAS (N-RAS, K-RAS E H-RAS):



2) AMPLIFICAÇÃO GÊNICA DO EGFR:

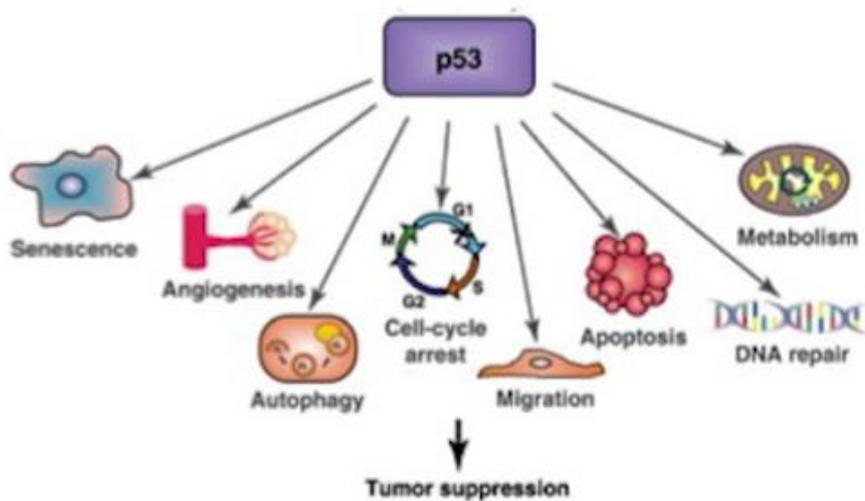
- ERBB1 Resultando em aumento da expressão e ativação constitutiva da atividade de tirosina-quinase. Levando a progressão do ciclo celular, sobrevivência e crescimento.



Em equilíbrio, os **genes supressores de tumor**, regulam negativamente a multiplicação celular e, se forem mutados, podem fazer com que as células não entendam mais o sinal de freio de crescimento, multiplicando-se de forma acelerada e dando origem ao câncer.

Genes Supressores de Tumor

O gene p53, presente em mais de 50% das lesões neoplásicas.



Existem os **Genes de Reparo de DNA** são responsáveis por corrigir imediatamente qualquer dano gerado ao DNA, sem efeitos nocivos. Qualquer dano nesses genes, os erros irão se acumular ao longo do tempo e contribuem para a carcinogênese. Ex: EGFR, TP53 e BRCA.

A soma de alterações dos Genes de Reparo de DNA, Oncogenes e Genes supressores tumorais ocasionam os Câncer esporádico que são responsáveis por mais de 90% de todas as Neoplasias Malignas.

Abaixo, alterações genéticas mais frequentes nos tumores.

Câncer	Genes									
Endométrio	PTEN	41%	ARID1A	32%	PIK3R1	31%	PIK3CA	24%	TP53	23%
Esôfago	TP53	41%	CDKN2A	15%	NOTCH	11%	NFE2L2	9%	ARID1A	10%
Estômago	TP53	32%	CDH1	14%	ARID1A	15%	APC	13%	PIK3CA	9%
Fígado	TP53	30%	CTNNB1	24%	HNF1A	11%	ARID1A	10%	ARID2	9%
Intestino	TP53	44%	APC	42%	KRAS	35%	ATM	25%	NF1	19%
Mama	PIK3CA	26%	TP53	23%	CDH1	12%	GATA3	8%	MLL3	7%
Melanoma	BRAF	43%	CDKN2A	20%	NRAS	18%	TERT	16%	TP53	13%
Ovário	TP53	47%	FOXL2	21%	KRAS	12%	ARID1A	12%	PIK3CA	10%
Pâncreas	KRAS	59%	TP53	38%	SMAD4	16%	CDKN2A	16%	GNAS	15%
Próstata	TP53	17%	PTEN	10%	KRAS	5%	MLL3	6%	EGFR	4%
Pulmão	TP53	36%	EGFR	28%	KRAS	17%	MLL3	15%	CDKN2	10%
Rim	VHL	40%	PBRM1	32%	BAP1	11%	CTNNB1	10%	SETD2	9%
SNC	IDH1	32%	TERT	26%	TP53	22%	PTEN	15%	CDKN2A	15%

Dados provenientes do COSMIC (Catalogue of Somatic Mutation in Cancer) 04/08/2014

Com base no estudo de sequenciamento genético e identificação das alterações é possível desenvolver a terapêutica alvo moleculares específicas. A ciência avança de maneira promissora na oncologia molecular e cada vez mais conseguimos individualizar o tratamento contra o câncer.

por *Franklein Vieira Maia*

Médico Oncologista Clínico

FONTE:

<https://www.oncologiabrasil.com.br/cancer-uma-doenca-genetica/>

<https://p53.fr/tp53-information>

<http://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=6779>.

<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>