



## Câncer colorretal esporádico: modelo para compreensão da carcinogênese

Fábio de Oliveira Ferreira

O câncer colorretal foi um dos primeiros tumores a ter um modelo de carcinogênese identificado. Isto se deve, principalmente, a observação de lesões invasivas oriundas de pólipos adenomatosos, a elevada incidência de adenomas em pacientes com câncer colorretal e ao conhecimento sobre a evolução da polipose adenomatosa familiar.

Em 1988, Vogelstein e Fearon propuseram modelo que explica a seqüência adenoma-carcinoma. Neste número são discutidas algumas características do câncer colorretal esporádico que podem ser aplicadas na compreensão do processo de carcinogênese.

Apresentaremos nas linhas abaixo um resumo dos principais eventos moleculares envolvidos na carcinogênese do CCR esporádico. Alguns aspectos relevantes na compreensão das bases genéticas do câncer colorretal são:

- 1 - Ativação de oncogenes associada à inativação de genes supressores.
- 2 - Mutações em 4 a 5 genes são necessárias para originar um tumor maligno.
- 3 - Ainda que as alterações genéticas ocorram preferencialmente em uma seqüência, o acúmulo de alterações, mais do que a seqüência, é responsável pelo comportamento biológico do tumor.
- 4 - Algumas vezes, mutações em genes supressores parecem exercer efeito sobre o fenótipo, mesmo em heterozigose.

Quando se compara tecido neoplásico de CCR com tecido colônico normal, observa-se que os primeiros são de composição monoclonal (expansão clonal a partir de um nicho de stem cells – teorias mutacionais) e o epitélio colônico é de composição policlonal (diferenciação aberrante). O modelo de expansão clonal possibilita o estudo das alterações somáticas em diferentes estágios da carcinogênese, além de permitir a identificação da alteração presente nas células tumorais em cada estágio.

Câncer Colorretal  
Esporádico:  
modelo para  
compreensão da  
carcinogênese  
pgs 1-6

Artigo de revisão:  
Papel da Cicloxige-  
nase 2 na prevenção e  
tratamento do câncer  
pg 7

Sugestão:  
Artigo sobre  
Melanoma  
pg 7



**GRUPO  
BRASILEIRO DE  
ESTUDOS DE  
TUMORES  
HEREDITÁRIOS**

## **GBETH Newsletter**

*É uma publicação semanal distribuída aos sócios do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários.*

### **Sede**

R José Getúlio, 579 cjs 42/43  
Aclimação São Paulo - SP  
CEP 01503-001

### **E-mail**

gbeth2003@yahoo.com.br

### **Grupo de Discussão**

<http://br.yahoo.groups>

### **Editor**

Erika Maria M Santos

### **Diretoria**

#### **Presidente**

Benedito Mauro Rossi

#### **Vice-Presidente**

Gilles Landman

#### **Diretor Científico**

Jose Cláudio C da Rocha

#### **Secretário Geral**

Fábio de Oliveira Ferreira

#### **Primeira Secretária**

Erika Maria M Santos

#### **Tesoureiro**

Wilson T Nakagawa

### **Conselho Científico**

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

### **Conselho Fiscal**

#### **Titulares**

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

#### **Suplentes**

Fábio José Hadad

Mariana Morais C Tiozzi

Milena J S F L Santos

## **Continuação - Câncer colorretal: modelo para a compreensão da carcinogênese**

A ocorrência de mutação em uma célula pode determinar uma vantagem de crescimento sobre as demais, o que acarretará um predomínio de células filhas semelhantes à célula que contém a mutação dentre a população de células tumorais. Estas mutações são geralmente fruto de alterações de genes supressores e proto-oncogênes. No CCR, os mecanismos de ativação de proto-oncogênes são geralmente fruto de deleções ou mutações pontuais (proteína hiperativa em quantidades anormais) ou, em alguns casos, de amplificação gênica (c-myc, c-myb, neu - superprodução de proteínas normais).

A determinação da frequência e especificação da alteração genética em cada passo do modelo adenoma-carcinoma nos permite inferir a seqüência de eventos moleculares até a transformação em carcinoma invasivo.

### **Evidências clínicas do modelo adenoma-carcinoma**

- ▶ a maior parte dos Carcinomas tem início em Adenomas
- ▶ maior risco de Carcinomas quando Adenomas não são removidos
- ▶ menor risco de Carcinomas quando Adenomas são removidos
- ▶ focos de Carcinoma são encontrados em Adenomas
- ▶ focos de Adenomas são encontrados em Carcinomas
- ▶ presença dos diferentes estágios da progressão na Polipose Adenomatosa Familiar

Evidências da participação de K-RAS no modelo adenoma-carcinoma são: mutações de K-RAS promovem o crescimento de pequenos adenomas em adenomas maiores, mantém o fenótipo neoplásico em carcinomas avançados e interferem com o crescimento de células tumorais de carcinoma .

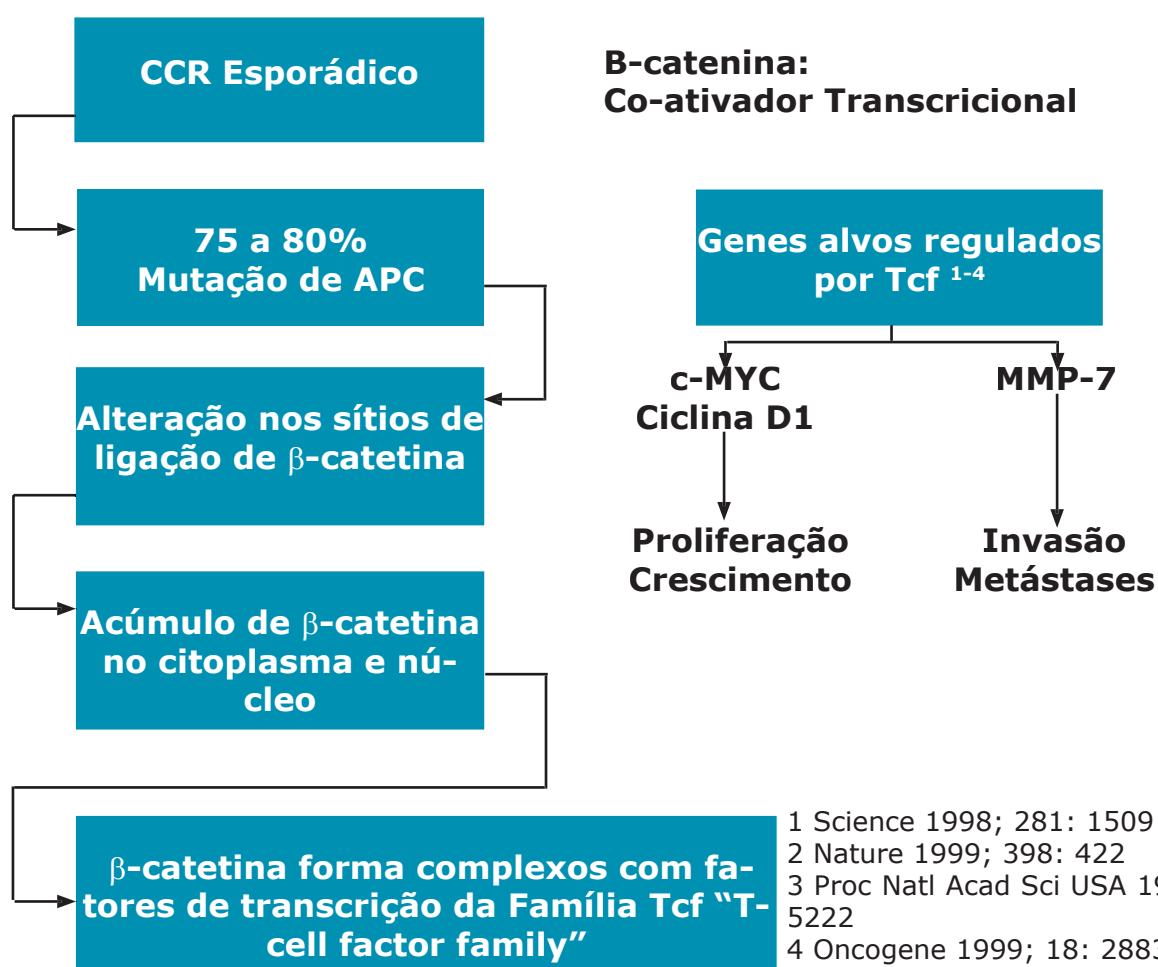
Além das alterações em oncogenes, outros fenômenos relacionados à gênese do CCR esporádico são as perdas de alelos, o que sugere que a região afetada contém genes supressores de tumor. Geralmente, a perda envolve apenas 1 dos 2 cromossomos parentais.

### **APC**

Mutações do APC fazem parte do processo de carcinogênese. Cerca de 80% das mutações somáticas inativam o APC em adenomas e carcinomas colorretais esporádicos e o tipo e a distribuição das mutações são similares às mutações germinativas encontradas na FAP , que determinam precocemente uma proteína truncada.

A função da proteína APC esta ligada aos processos de adesão celular, migração celular, apoptose e regulação da Beta-catenina. Em 75 a 80% dos casos de CCR o APC encontra-se mutado e incapaz de regular  $\beta$ -catenina, por alteração nos sítios de ligação da molécula. Isto gera acúmulo de  $\beta$ -catenina no citoplasma, com migração para o núcleo e conseqüente formação de complexos com fatores de transcrição da Família Tcf ("T-cell factor family"), e posterior ativação de genes alvos (c-MYC, Ciclina D1

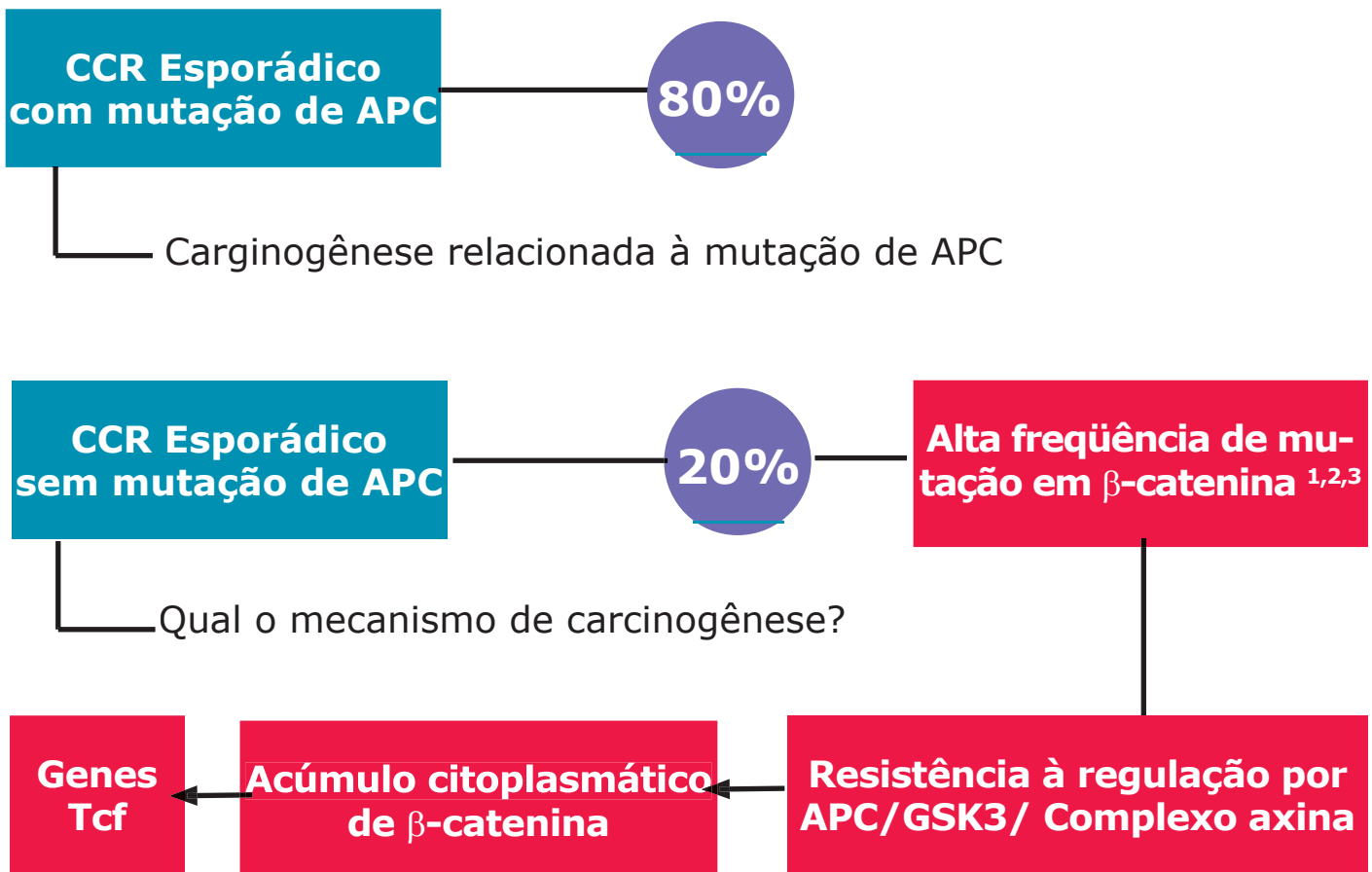
- relacionados a proliferação e crescimento celular; MMP-7; relacionado aos mecanismos de invasão e metástases). Nos demais 20 a 25% onde não se observa mutação do APC, nota-se alta freqüência de mutação no gene da beta-catenina, o que confere resistência à regulação por APC, GSK3 e complexo axina, levando a acúmulo citoplasmático de beta-catenina com conseqüente migração nuclear, associação com proteínas de genes da família Tcf e ativação dos genes alvos acima mencionados.



### **Atenção**

**Na próxima terça-feira dia 25 de março não haverá reunião científica.**

## Mecanismos de Carcinogênese em CCR esporádico



1 Science 1997; 275: 1787; 2 Câncer Res 1998; 58:1130; 3 Curr Opin Genet Dev 1999; 9:15

## p53

Outro gene que participa da carcinogênese do CCR esporádico é p53. A mutação de p53 é um evento raro em adenomas, mas ocorre em cerca de 70-75% dos carcinomas, sendo que a maioria apresenta perda da heterozigose do 17p associada à mutação de p53, mas existe uma minoria de tumores onde se observa mutação de p53 sem perda da heterozigose do 17p. É interessante o fato de que algumas vezes a mutação de um único alelo é capaz de conferir uma vantagem seletiva de crescimento e, portanto, ocorre progressão tumoral mesmo na presença de um alelo selvagem, facilitando a transformação adenoma-carcinoma. No entanto, a mutação do alelo rema

nescente amplifica a vantagem de crescimento celular e o comportamento biológico pode se tornar mais agressivo. O gene p53 também participa do mecanismo de carcinogênese por interferir com as vias de apoptose. Em situações de "somatória" de estresse celular (lesão do DNA, carência de fatores de crescimento, hipoxia, etc) pode ocorrer inativação de p53 com conseqüente facilitação do crescimento e aquisição de propriedades invasivas.

## **Perda de heterozigose do 18q**

A perda da heterozigose do 18q é outro evento molecular relacionado. É um fenômeno raro nos adenomas, mas ocorre em 60-70% dos carcinomas e está presente em até 90-100% das lesões metastáticas. O 18q abriga o gene DCC, que está relacionado a uma regulação negativa de crescimento. A expressão da proteína na superfície celular interfere com os mecanismos de adesão celular. A mutação de um alelo é capaz de gerar diminuição da expressão e conseqüentemente há comprometimento do controle do crescimento por alteração da adesão celular, o que facilita a expansão clonal e progressão tumoral, mesmo na presença de um alelo selvagem. A este fato se atribui o maior risco de metástases e óbito, independentemente

do estadiamento, nas situações de LOH do 18q. Outras bandas do 18q relacionadas ao CCR são o DPC-4 e o "DPC4-related" SMAD2. Estes interferem com a via de transmissão de sinal intermediadas por TGF-beta, que determina efeito inibitório sobre as células do epitélio colônico. Em situações de alteração funcional do DPC-4 e SMAD2, há perda do mecanismo mediado por TGF-beta com conseqüente perda da inibição e favorecimento do crescimento.

Como vimos, as perdas de alelos são eventos moleculares freqüentes na carcinogênese do CCR esporádico: 5q (APC), 17q (p53), 18q (DCC), dentre outras. Há relatos de que quanto maior o número de perdas (> 4), pior será o prognóstico.

## **Perda de radicais metil**

Outro fenômeno molecular observado é a perda de radicais metil (-CH<sub>3</sub>). Geralmente a ocorrência é em fases iniciais da carcinogênese. As perdas ocorrem em cerca de 1/3 das regiões de DNA estudadas em adenomas quando comparado à mucosa normal, e os CCR são globalmente hipometilados (algumas regiões

específicas podem ser hipermetiladas).

A perda dos radicais Metil está relacionada à inibição da condensação cromossômica levando à não disjunção mitótica, o que determina perda ou ganho de cromossomos (fenômeno epigenético), criando uma instabilidade genética no genoma das células tumorais.

## **Gene COX2**

Outro gene envolvido e mais recentemente estudado é COX2. Observa-se elevação da expressão de COX2 em até 40% dos adenomas e 90% dos CCR e a inibição de COX2 é capaz de reduzir o volume de adenomas e CCR. No cólon normal, os níveis não se encontram elevados mas seu aumento é verificado na FAP.

A deleção de COX2 é capaz de reduzir a formação de pólipos e vários estudos têm

mostrado benefício clínico do uso de inibidores de COX com esta finalidade. O mecanismo de participação de COX na carcinogênese envolve a ação sobre prostaglandinas com reflexo sobre a apoptose, além de interferir com mecanismos de angiogênese.

## Instabilidade microssatélite

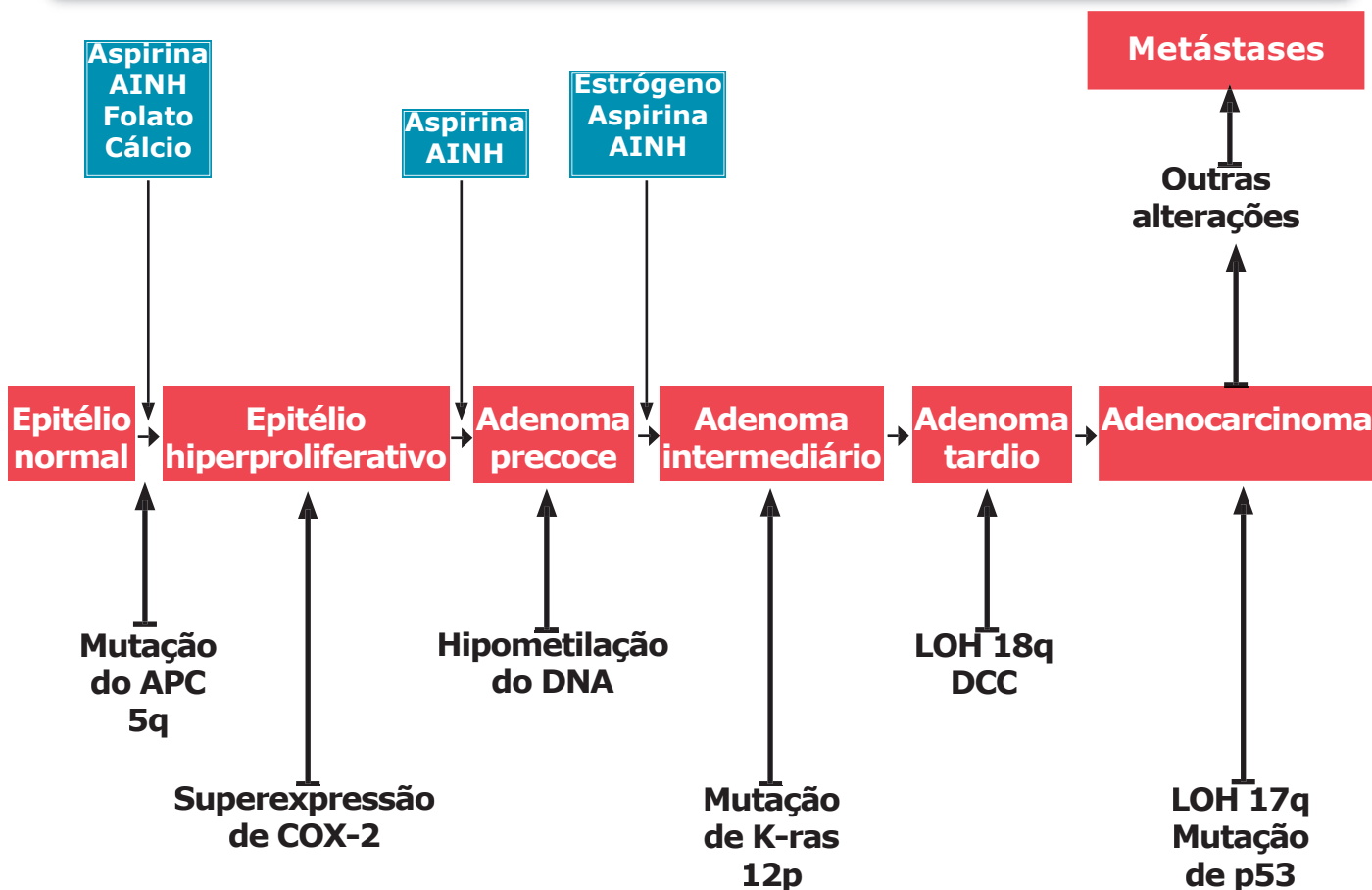
A instabilidade microssatélite é característica do CCR hereditário, no entanto se observa 15% do fenótipo MI/RER+ em tumores esporádicos.

Este fato é atribuído a altas taxas de mutações localizadas (mutações pontuais, pequenas deleções e inserções), o que é responsável por tumores geralmente diplóides, com poucas alterações cromossômicas. Nos 85% onde o fenótipo MI/RER é negativo, geralmente se

observam muitas alterações cromossômicas. Talvez esta diferença justifique em parte o prognóstico diverso dos pacientes em cada situação, com tendência a melhor evolução nos casos de fenótipo MI/RER +.

Utilizando-se as informações acima, confecciona-se o seguinte modelo:

## Seqüência Adenoma-Carcinoma



No modelo de progressão adenoma-carcinoma, é importante observar que o número de alterações moleculares aumenta progressivamente das fases mais iniciais até ao aparecimento de carcinoma invasivo, confirmando a idéia de que geralmente são

necessárias algumas alterações moleculares até a transformação e que mais importante do que a seqüência de eventos moleculares é o número de alterações, que fatalmente estará relacionado ao comportamento biológico e maior agressividade.

---

## Artigo de revisão: Papel da Cicloxigenase 2 na prevenção e tratamento do câncer

---

Subbaramaiah K, Dannenberg A J. Cyclooxygenase 2: a molecular target for cancer prevention and treatment. **Trend Pharm Sci** 2003; 24(2): 96-102

Cyclooxygenase2 (COX-2), an inducible prostaglandin G/H synthase, is overexpressed in several human cancers. Here, the potential utility of selective COX-2 inhibitors in the prevention and treatment of cancer is considered. The mechanisms by which COX-2 levels increase in cancers, key data that indicate a causal link between increased COX-2 activity and tumorigenesis, and possible mechanisms of action of COX-2 are discussed. In a proof-of-principle clinical trial, treatment with the selective COX-2 inhibitor celecoxib reduced the number of colorectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. Selective COX-2 inhibitors appear to be sufficiently safe to permit large-scale clinical testing and numerous clinical trials are currently under way to determine whether selective inhibitors of COX-2 are effective in the prevention and treatment of cancer.

---

## Sugestão: Artigo sobre Melanoma

---

Tucker et al A Natural History of Melanomas and dysplastic nevi- an atlas of lesions melanoma-prone families. **Cancer** 2002; 94:3192-3209.

**BACKGROUND:** Few long-term clinical and histologic data for melanocytic lesions have been available based on the mutation status of families at an increased risk of melanoma. In the current study, the authors describe the clinical and histologic features of dysplastic nevi and melanoma over time in families at an increased risk of melanoma with differing germline mutations in CDKN2A, CDK4, or not yet identified genes. **METHODS:** Thirty-three families with > 2 living members with invasive melanoma were evaluated clinically and followed prospectively for up to 25 years. All the participants were evaluated by the same study team at the Clinical Center of the National Institutes of Health or in local clinics. After informed consent was obtained, family members (n = 844) were examined and photographed. Blood was obtained for genetic studies; genotyping for CDKN2A and CDK4 was performed. Sequential photographs of melanocytic lesions were taken as part of the clinical evaluations. When melanocytic lesions were removed, the histology was reviewed. Representative photographs and photomicrographs were selected for six classes of lesions and three mutation groups. **RESULTS:** All the families were found to have members with dysplastic nevi and melanoma; 17 had mutations in CDKN2A, 2 had mutations in CDK4, and 14 had no mutations in either gene identified. The majority of dysplastic nevi either remain stable or regress; few change in a manner that should cause concern for melanoma. With careful surveillance, melanomas can be found early. **CONCLUSIONS:** The melanomas and dysplastic nevi that were found to occur in the study families did not appear to vary by the type of mutation identified in the families.