

# Carcinogênese e carcinogênese alimentar

Patologia Geral

MPT0206

# Condições Pré-neoplásicas

- Replicação regenerativa persistente
  - Ferida cutânea crônica não curada, fígado cirrótico
- Hiperplasias e displasias
- Gastrite crônica atrófica
  - Infecção por *H. pylori*
- Colite ulcerativa crônica
- Leucoplaquia/leucoplasia
  - Uso de tabaco, álcool, infecção por HPV ou por *C. albicans*
- Adenoma viloso de cólon



# Predisposição Hereditária para câncer

- Síndromes de câncer hereditário (autossômicas dominantes): retinoblastoma, Sínd Li-Fraumeni, neoplasias endócrinas múltiplas
- Cânceres familiares: cancer de mama, câncer de ovário, câncer pancreático
- Síndromes autossômicas recessivas de defeitos de reparo de DNA: xeroderma pigmentoso, ataxia telangiectasia, Sínd Bloom, anemia de Fanconi

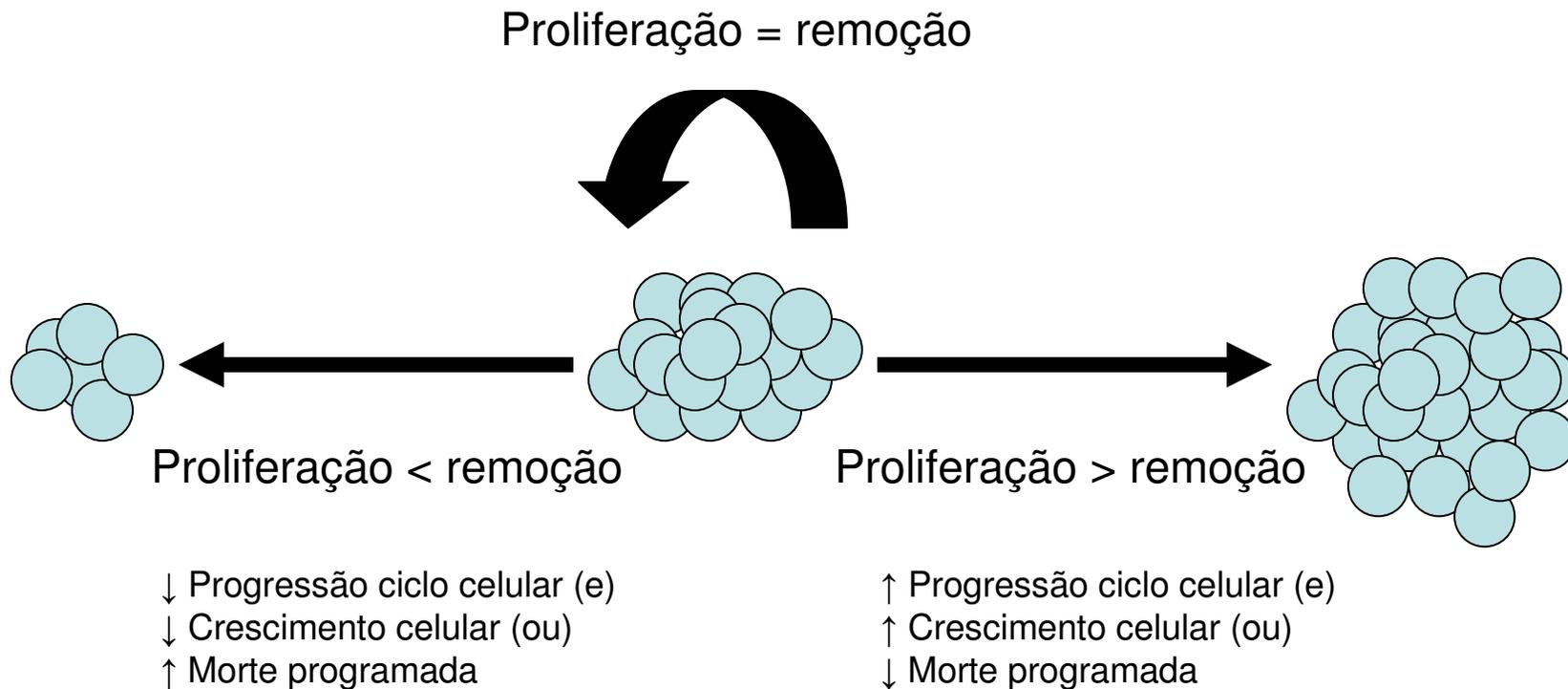
# Câncer: Alterações Genéticas

- Predisposição genética
- Correlação entre reparo de DNA e ocorrência de câncer
- Associação entre carcinogênese e mutagênese
- Anormalidades cromossômicas nas células neoplásicas

# Carcinogênese: princípios

- Centro da carcinogênese: lesão genética não-letal
  - Mutação germinativa ou ação de agentes ambientais (substâncias químicas, radiação, vírus)
- “Mutações motoristas” e “mutações passageiros”
- Fatores que promovem proliferação sem ser mutagênico direto
  - Aumentam a “janela” de susceptibilidade a agentes carcinogênicos
  - Muitas vezes ligados ao estilo de vida
- Processo de múltiplas etapas
  - Iniciação → promoção
  - Transformação → progressão
- Câncer: constituintes celulares heterogêneos

# Genes envolvidos na carcinogênese



Protooncogenes: promotores de crescimento

**Mutações ativadoras**

Supressores tumorais: inibidores de crescimento

**Mutações inativadoras**

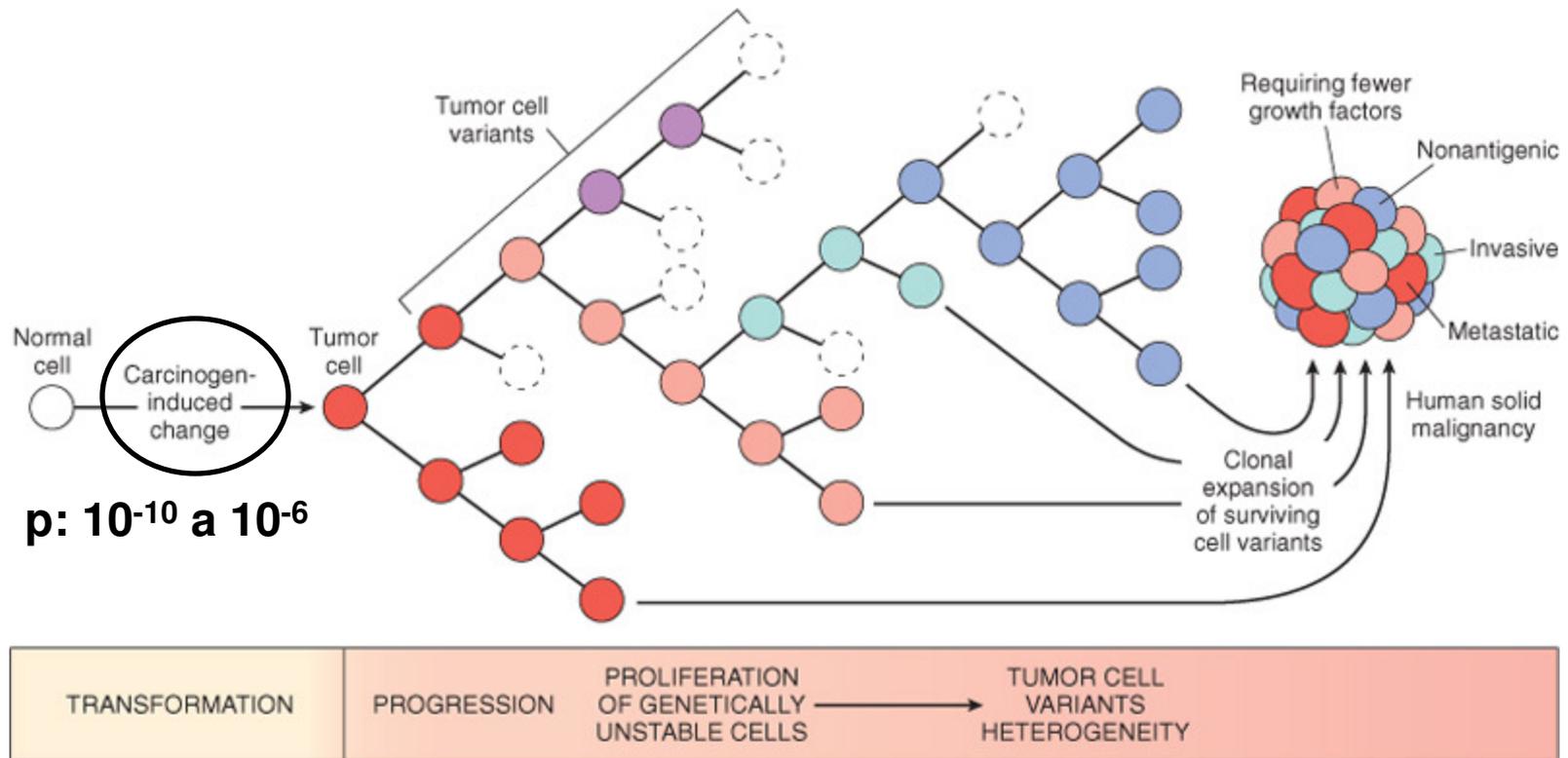
Genes que regulam morte celular programa

**Mutações inativadoras**

Genes de reparo de DNA

**Mutações inativadoras**

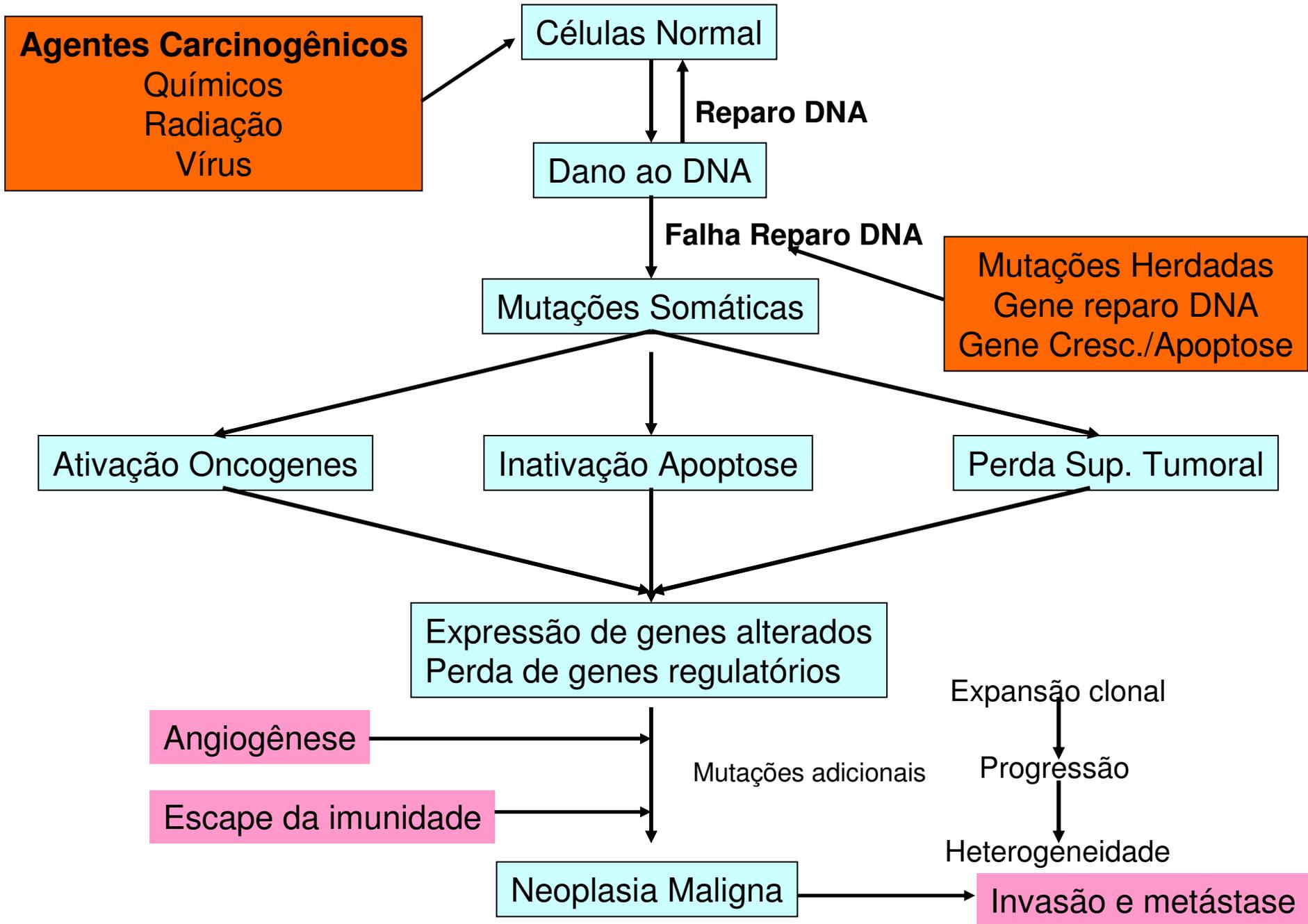
# Massa tumoral: expansão clonal de uma célula progenitora



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Transformação: evento de iniciação tumoral ⇒ células iniciadas ⇒ expansão clonal

Progressão: transformações subseqüentes (requer  $10^6$  para acumular novo evento)



## **Carcinogênese viral**

- “Pirataria” e transferência de genes celulares (proto-oncogenes).
- Ativação ilegítima de proto-oncogenes.
- Usurpação dos mecanismos de controle de ciclo celular

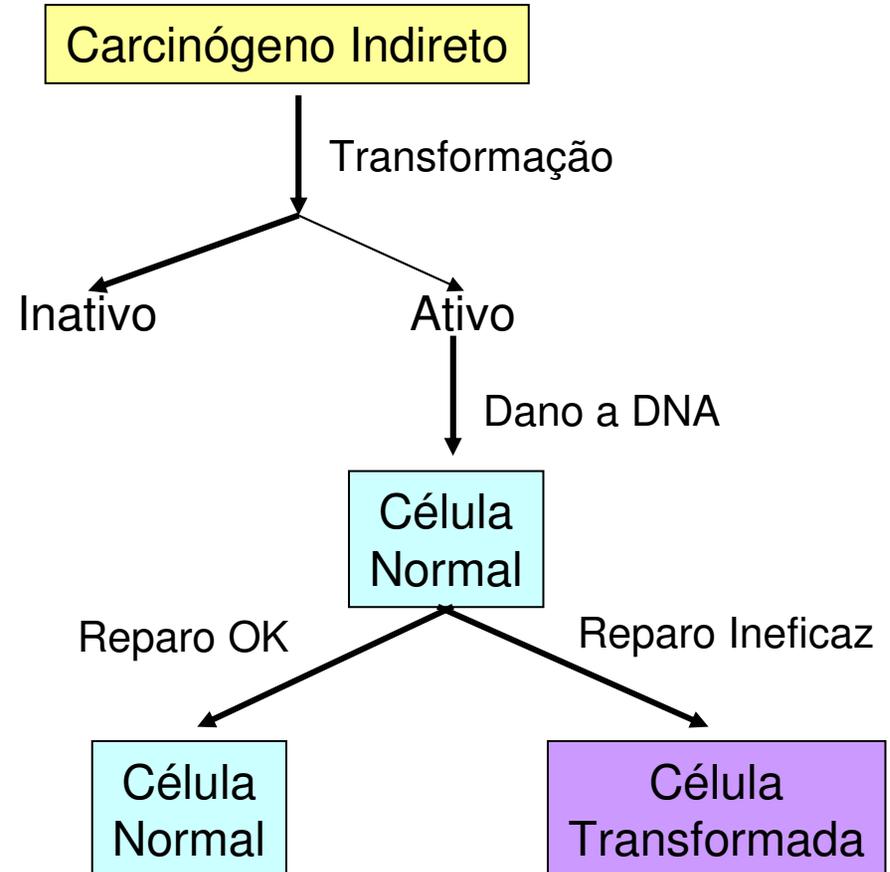
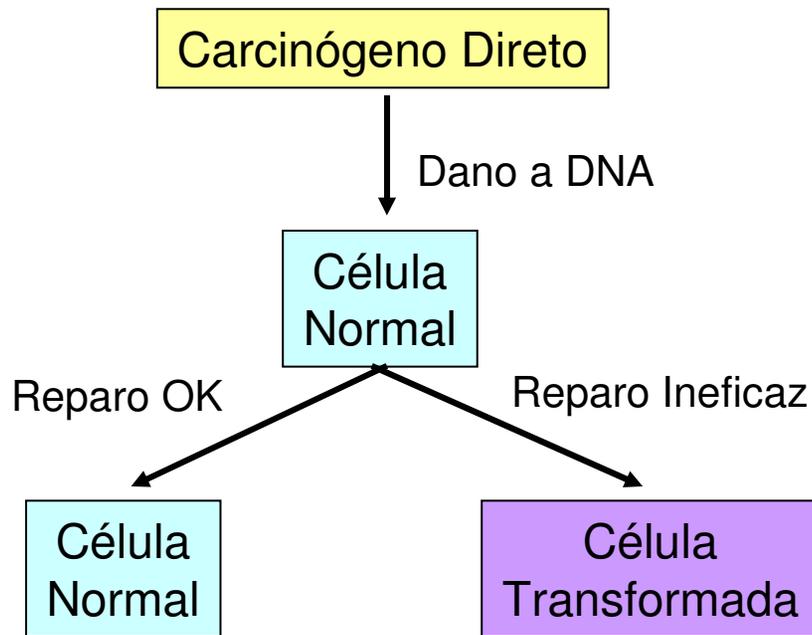
## **Radiação ionizante e Carcinogênese**

- Carcinogênio universal
- Quebras cromossômicas, deleções translocações
- Carcinogênio fraco
- Dano dependente da dose

# Vírus humanos oncogênicos

<b>Família</b>	<b>Relação estabelecida</b>	<b>Potencial</b>
Hepadnaviridae	HBV	
Herpesviridae	EBV	HHV-8 (KSHV)
Papovaviridae	HPV (alto risco)	HPV (outros) SV40, BKV, JCV
Poxviridae		MCV
Retroviridae	HTLV-1	HIV
Flaviviridae	HCV	

# Carcinogênese Química



# Carcinógenos químicos

- Diretos:
  - Agentes alquilantes ( $C_n H_{2n+1}$ ) e acilantes (RCO-)
- Indiretos
  - Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
    - Produzido durante cozimento de carne: presença em carnes defumadas e peixes
    - Benzapireno/benzopireno: queima da folha de tabaco
  - Aminas aromáticas e corantes aminoazo
    - Câncer de bexiga e fígado
  - Aflatoxina
    - Aspergillus: grãos e amendoins
    - Câncer de fígado

# Estilo de vida e carcinogênese

- Condições de higiene e hábitos sexuais:
  - Exposição a agentes infecciosos – *H pylori*, HPV
- Obesidade e inatividade física:
  - Resistência insulina, hiper-insulinemia
  - Metabolismo de esteróides sexuais
  - Início de maturação sexual
- Carne e peixe processados: nitrosaminas
- Vegetais e frutas: antioxidantes(?), fibras, ácido fólico
- Álcool:
  - irritação direta
  - ↓ ingestão ácido fólico?

	Peso	Atividade e física	Gordura animal	Carne vermelha	Vegetais e frutas	Antioxidantes	Cafeína	Tabaco	Alcool	Vit D e Ca <sup>2+</sup>	Conservas
Mama	↑ risco	Protege	?	↑ risco	Soja?	?	↔	?	↑ risco	?	
Endométrio	↑ risco	?					↓		?		
Esôfago	↑ risco (AC)			↑ risco		Selênio ↓ Zinco ↓		↑ risco (AC)	?		↑ risco nitrosos
Próstata	↑ agressiv	↓ agressiv	↑ risco		↓ risco soja?	↓?			?	↑?	
Estômago	↑ risco			↑ processad	↓ risco fibras			↑ risco	↔		Sal nitrosos
Pâncreas	↑ risco	↓ risco	↑ risco	↑ risco			?	↑ risco	?		
Cólon	↑ risco	↓ risco		↑ risco	↓ risco			↑ risco	↑ risco	↓ risco	