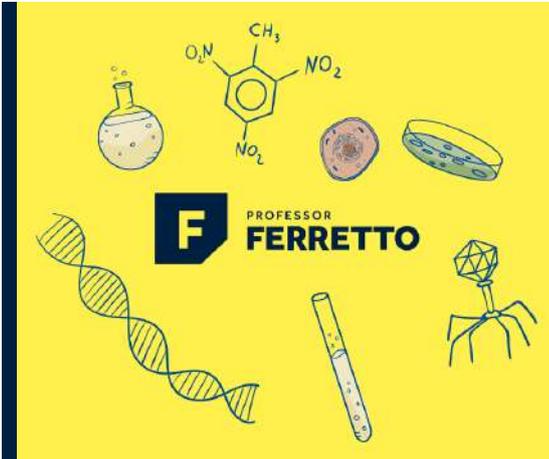


Biologia

PROFESSOR FLÁVIO LANDIM

CICLO CELULAR E CÂNCER



ASSUNTOS DA AULA.

Clique no assunto desejado e seja direcionado para o tema.

- [Ciclo Celular e Câncer](#)
- [Fases do ciclo celular](#)
- [Câncer](#)
- [Tumores benignos e malignos](#)
- [Fatores de risco](#)
- [Telômeros, telomerase e câncer](#)

"Toda célula se origina de uma célula pré existente". Com essa afirmação, contida na Teoria Celular, o biólogo Virchow procurava esclarecer que a reprodução está baseada na divisão de células, gerando novas células.

Assim, a divisão celular é o processo pelo qual uma célula origina novas células, e está relacionada a importantes funções dos seres vivos:

- reprodução;
- crescimento;
- regeneração.

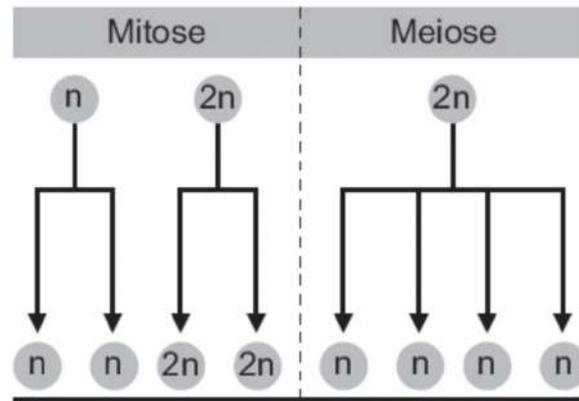
Em organismos multicelulares, o processo de divisão celular em si origina as várias células que compõem seu corpo a partir de uma única célula inicial.

Essas células, de maneira geral, podem ser divididas em dois grupos. Como já visto, há as células somáticas, que formam o corpo, e as células sexuais ou gametas, que são responsáveis pela reprodução.

Células somáticas são diploides ($2n$), possuindo seus cromossomos aos pares de homólogos, e células sexuais são haploides (n), possuindo apenas um cromossomo de cada par.

Células somáticas são formadas por um processo de divisão celular denominado mitose, onde uma célula (célula-mãe) se divide originando duas células idênticas à inicial (células-filhas). Assim, células somáticas ($2n$) sofrem mitose e formam novas células somáticas ($2n$ também). Isso ocorre no crescimento, regeneração etc.

Células sexuais são formadas por um processo diferente de divisão, denominado meiose. Na meiose, células especiais, ditas células germinativas ($2n$) se dividem originando quatro células, cada qual com metade dos cromossomos da célula inicial, que são as células sexuais (n).



Na espécie humana, o número de cromossomos na célula somática é 46. Nas células sexuais, apenas 23. Isso é importante, uma vez que somos formados a partir de duas células sexuais, uma paterna (espermatozoide) e uma materna (óvulo) que se fundem através da fecundação para formar um zigoto. Se cada uma delas tivesse o mesmo número de cromossomos das células somáticas, 46, o zigoto teria 92 cromossomos. E na próxima geração 184. E daí por diante, dobrando o número de cromossomos a cada geração.

Assim, a mitose e a meiose vão ter funções diferentes, mas igualmente importantes.

FASES DO CICLO CELULAR

No **ciclo celular**, o ciclo de vida de uma célula, deve se considerar dois momentos: a **intérfase** e a **divisão celular**.

O período de intérfase é o mais longo, e a célula passa maior parte do tempo neste estado. A estrutura do citoplasma e do núcleo descritas anteriormente está relacionada ao período de intérfase. Na divisão celular, a célula passa por profundas mudanças, e muito do que foi descrito passa a não mais valer.

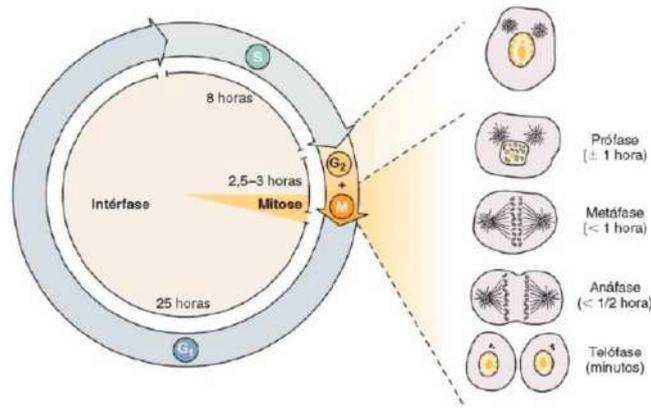
INTÉRFASE

A intérfase é o período do ciclo celular em que a célula não se encontra em divisão. Ela é dividida em três fases, nessa ordem: G1, S e G2. Após G2, a célula entra em divisão celular para completar seu ciclo.

O **período S** (do inglês *synthesis*, 'síntese') é o período da intérfase onde ocorre a autoduplicação ou replicação do DNA, ou seja, "síntese" de DNA. Nesse período, os cromossomos na forma de cromatina passam a apresentar duas cromátides ao invés de uma, passando à forma de cromossomos duplos (cada cromossomo com duas cromátides-irmãs).

Os **períodos G1** e **G2** (do inglês *gap*, 'intervalo') não apresentam autoduplicação de DNA. Entretanto, a atividade metabólica nesta etapa é altíssima, uma vez que nesta etapa ocorre uma intensa síntese de RNA e de proteínas. Nesta fase, inclusive, ocorre a maior parte do metabolismo celular.

Tome nota:



Fases do ciclo celular. A duração da fase G1 (pré-síntese) varia muito, dependendo de diversos fatores, como a duração total do ciclo. O tecido ósseo em formação, G1 dura 25 horas. A fase S (síntese de DNA) dura aproximadamente 8 horas e G2, cerca de 2,5 a 3 horas.

Fala-se em período **G0** (“Gê zero”) para células que estão fora do ciclo celular, ou seja, que não se dividem, como fibrócitos. Substâncias químicas denominadas de **fatores de crescimento**, de várias origens possíveis, podem agir sobre algumas células em G0, fazendo-as voltar ao ciclo celular para retomar a divisão celular, como ocorre com fibrócitos que voltam a ser fibroblastos. Algumas células estão permanentemente em G0, como ocorre com neurônios e fibras musculares estriadas, sendo incapazes de se dividir.

Regulação do ciclo celular

A progressão de uma célula ao longo do ciclo celular, isto é, sua passagem pelas fase G1, S, G2 e divisão, depende de fatores externos e internos à célula. Em geral, as células precisam ser estimuladas a se dividir por substâncias denominadas **fatores de crescimento celular**. Mesmo na presença desses fatores, certas células só duplicam o DNA quando atingem um tamanho mínimo necessário à produção de células-filhas viáveis. Mesmo que essa duas condições sejam atendidas, o ciclo celular pode ainda ser interrompido em determinados pontos, caso ocorram danos nas moléculas de DNA. Os pontos específicos do ciclo celular em que a célula “decide” se completa a divisão ou se interrompe o processo por algum tempo são chamados **pontos de checagem** (figura).

O principal ponto de checagem do ciclo celular ocorre no final da fase G1. Se nesse momento do ciclo não existirem os fatores de crescimento necessários, a célula entrará em G0 em vez de entrar em S, e poderá permanecer longo tempo nesse estágio, sem se dividir. A maioria de nossas células nervosas permanece na fase G0 por toda a vida. Um tipo especial de célula de nossa pele, o fibroblasto, permanece em G0 até ser estimulado a reparar danos reparados por um ferimento. A proliferação dos fibroblastos da pele é estimulada por uma fator de crescimento liberado durante a coagulação do sangue por fragmentos celulares denominados plaquetas. O fator de crescimento celular liberado pelas plaquetas atinge os fibroblastos da vizinhança da lesão, levando-os a duplicar seu DNA e a se dividir, originando novas células para cicatrizar o ferimento.

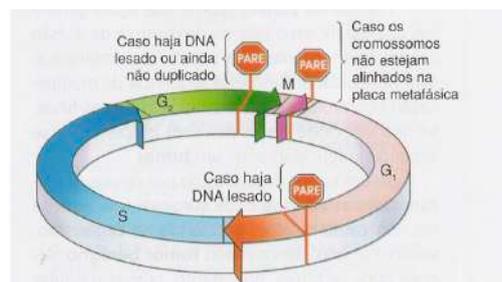


Gráfico do ciclo celular com alguns pontos de checagem. O principal ponto de checagem do ciclo celular ocorre no final da fase G1. Se nesse momento não existirem as condições mínimas necessárias à divisão celular, a célula entra em fase G0, em vez de seguir para a fase S. Outro ponto de checagem é no final da fase G2, quando a célula “decide” se entra ou não em mitose.

Além do ponto de checagem para o início da fase S, há outros mecanismos sinalizadores que fazem com que os eventos do ciclo ocorram em uma sequência definida e coordenada. Por exemplo, é fundamental que a célula só comece a se dividir depois de ter completado a duplicação dos cromossomos. Se isso não ocorresse, as células-filhas receberiam cópias incompletas dos cromossomos da célula-mãe.

Quando uma célula em fase S é submetida a agentes mutagênicos, como certos tipos de radiações e de substâncias, podem ocorrer danos no DNA. Esses danos são detectados no ponto de checagem de G2 e, então, o início da mitose é retardado até que a célula realize os devidos reparos. Eventuais lesões nas moléculas de DNA podem ainda ser detectadas no ponto de checagem de G1 e, nesse caso também, a progressão do ciclo celular é interrompida antes do início da fase S. Essas interrupções são estratégicas, pois permitem que sejam feitos os reparos no DNA antes de as células iniciarem a sua duplicação, evitando que moléculas lesadas sejam duplicadas e transmitidas para as células-filhas. Se os reparos necessários nas moléculas de DNA não são possíveis, é desencadeado um processo que leva a célula danificada ao suicídio. Essa morte programada de uma célula é denominada **apoptose**.

Recentemente descobriu-se, em células de mamíferos, uma proteína denominada p53, que participa da interrupção do ciclo celular e é produzida em larga escala sempre que moléculas de DNA são danificadas. Se os danos forem muito grandes, essa proteína ativa a apoptose da célula danificada. Se a proteína p53 não funcionar corretamente, células com o DNA danificado podem se multiplicar, eventualmente transformando-se em células cancerosas. O câncer não é mais frequente graças à proteína p53, que desencadeia a apoptose das células portadoras de DNA lesado, as quais poderiam originar tumores malignos.

Extraído de Amabis & Martho, Biologia das células

O **gene p53** codifica uma proteína nuclear fosforilada com propriedades de ligação ao DNA. Ela age como um fator de transcrição e interage com vários outros genes, sendo que alguns deles produzem proteínas que interrompem o ciclo celular na fase G1, caso ocorra DNA danificado, antes que ocorra sua replicação. Se o p53 estiver mutado, as células podem replicar o DNA danificado. Além disso, o p53 está envolvido na morte programada (apoptose) de células anormais ou danificadas.

Tome nota:

Apoptose é a morte celular pela ativação de endonucleases endógenas, não-lisossômicas, que fragmentam o DNA. Ela é erroneamente conhecida como "morte celular programada", sendo a definição correta "morte celular não seguida de autólise"; é um tipo de "auto-destruição celular" que ocorre de forma ordenada e demanda energia para a sua execução, diferentemente da necrose.

A mitocôndria age como um eixo central de decisão em muitos tipos de respostas apoptóticas: ela libera fatores letais de seu espaço intermembranoso para o citosol e ainda produz ATP. Um dos fatores liberados pela mitocôndria durante a apoptose é o citocromo c, que normalmente manda elétrons entre complexos protéicos da cadeia respiratória. Uma vez liberado no citosol, o citocromo c liga-se a outras proteínas para formar um complexo chamado de apoptossomo, que leva a célula a ser desmantelada. A apoptose, inclusive, depende de ATP. E assim, se as mitocôndrias apresentam perdas e falham em produzir inicialmente o ATP durante a apoptose, o apoptossomo não é capaz de se formar, e as células morrem através de outro processo, a necrose.

A permeabilidade da membrana mitocondrial externa é controlada por algumas substâncias, sendo que os fatores anti-apoptóticos inibem a liberação de fatores apoptóticos mitocondriais e os fatores pró-apoptóticos, normalmente localizados no citosol, desencadeiam estas liberações.

CÂNCER

O **câncer** ou **neoplasia** é uma proliferação desordenada de células assumindo um formato **tumoral**, sendo decorrente de **mutações em células somáticas**. O nome do processo que converte uma célula normal em uma célula cancerosa é **transformação** ou **carcinogênese**. Na transformação, mutações afetam dois tipos principais de genes: **oncogenes** e **genes supressores de tumores**.

Os **oncogenes** analisam os pontos de checagem para bloquear a divisão de células defeituosas e permitir a divisão de células normais. Mutações neles podem permitir que células alteradas se reproduzam.

Os **genes supressores de tumores** que controlam a produção de proteínas como a p53, que impedem a progressão do ciclo celular quando há danos na célula, através da indução da apoptose. Mutações neles permitem que células defeituosas se dividam indefinidamente, originando o câncer.

Para o câncer surgir, são necessárias entre 3 e 20 mutações nesses conjuntos de genes. O câncer é uma doença típica da velhice porque é necessário muito tempo para que se acumulem essa quantidade de mutações e o tumor apareça.

OUTROS FATORES QUE INFLUENCIAM NO CÂNCER

As **chalonas** são produzidas pelas células e inibem a multiplicação das células de mesmo tipo presentes naquela área. Nos tecidos cancerosos, também há alterações nas chalonas, que deixam de ter este papel de inibição, permitindo a proliferação desordenada das células tumorais.

O glicocálix é uma camada de glicoproteínas e glicolipídios localizados externamente à membrana celular de células animais, estando relacionados a atividades como o reconhecimento celular. Essa atividade apresenta uma importante consequência, na forma do processo de **inibição por contato**; nele, as células que se reconhecem mutuamente não se dividem para evitar a competição de recursos nutrientes entre elas. Nos tecidos cancerosos, entretanto, ocorrem alterações no glicocálix, de modo que as células não mais se reconhecem, passando a se multiplicar sem controle.

Esse mesmo glicocálix está relacionado à adesão entre células vizinhas, de modo que as modificações no glicocálix das células cancerosas levam a uma diminuição na adesividade, favorecendo o destacamento de metástases.

TUMORES BENIGNOS E MALIGNOS

O **câncer** ou **neoplasia** ou **tumor maligno** apresenta **células profundamente modificadas** em relação ao tecido original, que inclusive podem produzir substâncias tóxicas para eliminar células saudáveis e ganhar mais espaço. Além disso, o câncer tem um **crescimento invasivo**, não se restringindo ao tecido em que surge e invadindo tecidos vizinhos através de projeções celulares denominadas **metástases**, o que justifica o termo câncer (do grego *kancer*, 'caranguejo'; o tumor original seria o corpo do animal e as metástases seriam suas patas). Células metastáticas derivadas do tumor inicial podem se espalhar por todo o corpo através da circulação sanguínea. Assim, por mais que o tumor inicial seja removido, ele pode recidivar em outro local graças às metástases. O crescimento do tumor maligno é tão intenso que acaba por consumir nutrientes demais do portador, causando magreza intensa e interrupção do funcionamento normal dos vários órgãos corporais, levando à morte por **falência generalizada (múltipla) dos órgãos**.

A **neoplasia** ou **tumor benigno** apresenta células idênticas ao tecido que o originou. Além disso, possui um **crescimento expansivo, restrito** ao tecido de origem, não invadindo tecidos vizinhos (não apresenta metástases). O grande problema do tumor benigno é que este pode comprimir vasos sanguíneos próximos durante seu crescimento, obstruindo a passagem de sangue e gerando isquemia (falta de sangue) e hipóxia (falta de oxigênio), que dependendo do tecido (nervoso, por exemplo), pode ter sérias consequências.

TUMORES BENIGNOS E MALIGNOS

Os tumores malignos são classificados em dois grupos quanto à origem: **sarcomas** e **carcinomas**. **Sarcomas** são tumores provenientes de células originadas do **mesoderma** do embrião. **Carcinomas** são tumores provenientes de células originadas do **ectoderma** ou do **endoderma** do embrião. A leucemia é um tipo especial de sarcoma que atinge as células sanguíneas.

FATORES DE RISCO

Para que ocorra o câncer, uma série de fatores de risco devem ser levados em consideração:

Predisposição genética

O câncer é decorrente de **mutações em células somáticas**, que não participam diretamente dos processos reprodutivos, como ocorre com as células sexuais (gametas). A maioria dessas mutações ocorre por erros no processo de replicação do DNA durante o ciclo celular, sendo esses erros corrigidos por intermédio de **enzimas de restrição**. Estas enzimas removem o segmento de DNA com falha e preenchem a falha com um segmento com a sequência correta de nucleotídeos. Os oncogenes que agem na regulação do ciclo celular controlam a produção dessas enzimas, proporcionando a correção dos defeitos antes da divisão celular, ou seja, impedindo a divisão de células defeituosas. Mutações nesses genes podem permitir que células alteradas se reproduzam, e essas mutações podem ser herdadas, aumentando a predisposição a novos erros que podem culminar num quadro de câncer. É importante lembrar que o câncer surge através do acúmulo de várias mutações. Genes relacionados ao câncer podem ser herdados já com mutações, facilitando o surgimento de tumores. Assim, não se deve afirmar que o câncer é hereditário, mas sim que a propensão ao câncer é hereditária, uma vez que esses genes que facilitam o surgimento de tumores podem ser transmitidos geneticamente.

De modo simplificado, pode-se afirmar que apenas mutações que se dão em células germinativas e/ou sexuais podem ser transmitidas à descendência, sendo que, como no câncer de pele as mutações ocorrem em células somáticas, não podem ser transmitidas aos descendentes.

Observação:

Autores antigos costumavam utilizar o termo **proto-oncogenes** para descrever os genes funcionais na regulação do ciclo célula, e o termo **oncogenes** para descrever os genes alterados (mutantes) que levam à desregulação no ciclo celular. Entretanto, a tendência entre os autores atuais é a utilização somente do termo oncogenes para a descrição dos genes relacionados à regulação dos ciclos celulares, podendo eles estar ou não alterados.

Fumo

O cigarro contém uma série de substâncias cancerígenas, dentre elas alcatrão e hidrocarbonetos. Estas substâncias podem gerar radicais livres que promovem alterações moleculares no DNA conduzindo ao câncer. É interessante lembrar que o cigarro promove na traquéia uma situação denominada **metaplasia**, que é uma transformação patológica do tecido normalmente presente, o epitélio pseudoestratificado prismático ciliado em epitélio estratificado pavimentoso. Esta metaplasia pode possivelmente evoluir para uma neoplasia.

Alimentação inadequada

Substâncias químicas contidas nos alimentos, principalmente conservantes, acidulantes e outros, podem levar à produção de radicais livres e câncer. Uma das principais substâncias enquadradas neste grupo são as **nitrosamidas**. A falta de consumo de fibras como a celulose na alimentação, por exemplo, pode levar a câncer de intestino, uma vez que diminui a produção de fezes e aumenta a retenção de substâncias tóxicas e cancerígenas neste intestino.

Álcool

Como um agente fortemente irritante, o álcool pode levar à destruição de células e forçar a regeneração das mesmas. Com a agressão constante, pode haver erros nas mitoses que promovem as regenerações e o aparecimento de células cancerosas.

Agressões físicas constantes

Podem levar a um ciclo de regeneração e destruição de células. Com agressões constantes e repetidas, pode haver erros nas mitoses e aparecimento de câncer.

Radiações ionizantes

Radiações de curto comprimento de onda e grande frequência são dotadas de altos níveis de energia, sendo capazes de promover a excitação dos elétrons de determinadas moléculas e promover sua ionização. Daí, radiações com essas propriedades são chamadas de radiações ionizantes, sendo importantes exemplos os **raios gama**, **os raios X** e **os raios ultravioleta**. Ao incidirem sobre a célula viva, podem promover a ionização de certas partículas e gerar radicais livres, agentes oxidantes que podem desencadear alterações no DNA (mutações) e, possivelmente, câncer.

Quando as radiações apresentam comprimento de onda mais curto, apresentam maior poder de penetração nos tecidos corporais e maior poder destrutivo devido ao maior nível energético. Assim, como os raios X têm menor comprimento de onda que os raios ultravioleta, possuem maior poder de penetração. Isso justifica a utilização de raios X em tomadas radiográficas, sendo eles capazes de atravessar a maior parte dos tecidos corporais, além de justificar que os raios ultravioleta só estão relacionados ao câncer de pele, não podendo atingir tecidos corporais mais internos.

Desse modo, a preocupação com a exposição prolongada aos raios ultravioleta do Sol é justificada por, além da possibilidade de ocorrência de queimaduras e aceleração do envelhecimento, pelo risco do surgimento de câncer de pele.

De modo geral, pode-se afirmar que, quanto maior a dose de radiação ionizante a qual uma célula é exposta, maior a quantidade de mutações acumulada nessa célula. Assim, exposição a altas doses de radiação ionizante pode levar ao acúmulo de uma certa quantidade de mutações, o que pode gerar uma célula cancerosa. Exposição a doses ainda maiores de radiação ionizante pode levar ao acúmulo de uma quantidade tão elevada de mutações que acaba por levar à morte da célula por prejuízos em seu metabolismo, o que justifica efeitos como queimaduras radioativas (morte celular por exposição a radiação excessiva) e o uso de radiação para a destruição de células cancerosas no tratamento de certos tipos de tumores (radioterapia).

Vírus oncogênicos

Alguns vírus induzem à proliferação de células cancerosas, sendo ditos vírus oncogênicos, como o HPV (vírus do papiloma humano, que causa câncer de colo uterino), o HBV (vírus da hepatite B, que pode causar câncer no fígado) e o HTLV (vírus causador da leucemia).

Tome nota:

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

No Brasil, os cânceres que mais matam são (em ordem de prevalência do maior para os menores): **câncer de pulmão, de estômago, de mama, de colo de útero, de reto, de próstata, de esôfago, de boca e de pele.**

O diagnóstico é feito através de exames como:

- **Bioquímicos:** análise de antígenos produzidos pelo câncer, como no o **PSA** (antígeno específico da próstata) no câncer de próstata.
- **Palpação:** toque para a detecção do tumor, como o **toque retal** no câncer de próstata e o **exame para câncer de mama**. Este deve ser feito próximo à menstruação, quando, devido aos hormônios femininos, ocorre retenção de líquido e fica mais fácil a distinção de nódulos nas mamas.
- **Citologia esfoliativa:** análise de células removidas da área suspeita ao microscópio, como no **exame de Papanicolaou** no câncer de colo de útero (neste exame raspa-se o colo do útero com uma espátula de madeira e analisa-se o material raspado ao microscópio).
- **Biópsia:** remoção cirúrgica de uma porção do tecido suspeito e análise ao microscópio. Em cânceres com suspeita de malignos, deve ser feito removendo a lesão inteira com uma boa margem de segurança, uma vez que, se caírem células cancerosas no sangue, poderá aparecer uma metástase.
- **Ultrassonografia:** usado para análise de tumores internos, como o de próstata.
- **Raios X:** usado para análise de cânceres como o de mama (mamografia)

O tratamento do câncer é realizado atualmente através de **cirurgias para remoção do tumor** (de valor limitado em casos de câncer maligno devido à existência das metástases), **radioterapia** (radiação controlada e concentrada no local do tumor) e **quimioterapia** (drogas que eliminam as células cancerosas). Drogas utilizadas em quimioterapia para câncer agem sobre células que apresentam grande atividade mitótica, de modo a afetar também células da epiderme e da medula óssea, trazendo efeitos colaterais como irritações cutâneas, queda de cabelos, anemia e queda de imunidade (devido à redução no número de leucócitos).

Tome nota:

TELÔMEROS, TELOMERASE E CÂNCER

Os telômeros são trechos de DNA não codificante que consistem de até 3.300 repetições da sequência TTAGGG, estando localizados na extremidade dos cromossomos, com papel de proteger essas extremidades de serem confundidos com pedaços partidos de DNA, que de outra forma seriam consertadas pelo mecanismo de reparo celular.

A enzima DNA polimerase, principal responsável pela síntese do DNA, não consegue iniciar a replicação, uma vez que só consegue adicionar novos nucleotídeos a uma cadeia de nucleotídeos pré-existente. Assim, a enzima DNA primase inicia essa síntese pela adição de um primer de RNA, que é depois removido e substituído por nucleotídeos de DNA. Entretanto, como as duas fitas de DNA são antiparalelas, sendo uma disposta em orientação 3'5' e outra na orientação 5'3', uma das fitas teria que ter seu primer substituído por nucleotídeos de DNA adicionados no sentido 3'5', o que não pode ser feito, uma vez que a enzima DNA polimerase apenas pode adicionar novos nucleotídeos na extremidade 3' de uma cadeia de polinucleotídeos, fazendo-a se alongar no sentido 5'3'.

Assim, a cada replicação, trechos dos telômeros equivalentes àqueles que se pareiam com o primer de RNA deixam de ser replicados, sendo então perdidos. A princípio, isso não implica em prejuízo algum à célula, uma vez que o telômero consiste apenas de segmentos de DNA não codificante.

Em células indiferenciadas, uma enzima denominada telomerase é então necessária para garantir a replicação completa dos telômeros, o que é possível porque ela consegue adicionar novos nucleotídeos na extremidade 5' de uma cadeia de polinucleotídeos, fazendo-a se alongar no sentido 3'5'. Assim, as células-filhas, após a divisão celular, terão telômeros de comprimento normal. Células com esse comportamento podem então se dividir de modo ilimitado.

Em células diferenciadas, entretanto, a enzimas **telomerase** é menos ativa, e não ocorre a completa replicação dos telômeros. Assim, como parte deles deixa de ser replicada a cada ciclo celular, ocorre encurtamento dos telômeros (e conseqüentemente dos cromossomos) a cada ciclo celular. Como mencionado, isso não implica em nenhum prejuízo à célula, pelo menos de início. Ao fim de um determinado número de divisões, cerca de 50, com os cromossomos progressivamente mais curtos, trechos de DNA codificante (genes) deixam de ser replicados nos ciclos celulares subseqüentes, de modo que as células acumulam defeitos genéticos, não podendo mais se dividir, e morrem. A morte celular envelhece o indivíduo.

Uma vez que a telomerase evita o encurtamento dos telômeros e possibilita a divisão da célula de modo ilimitado, estaria nela a chave para o não envelhecimento? Talvez, mas células que se dividem indefinidamente têm nome: células cancerosas... Assim como as células indiferenciadas, as células cancerosas mantêm a atividade normal de sua telomerase. Qualquer tentativa de prolongar a vida de um indivíduo através da ação da telomerase deve levar isso seriamente em conta...

Tome nota: