

**CITOLOGIA: CICLO CELULAR E CÂNCER****CONCEITOS INICIAIS**

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

Sabemos que a reprodução é uma propriedade fundamental das células. As células se reproduzem através da duplicação de seus conteúdos e posterior divisão em duas células filhas, este processo é a garantia de uma sucessão contínua de células identicamente dotadas. Em organismos unicelulares, existe uma pressão seletiva para que cada célula cresça e se divida o mais rápido possível, porque a reprodução celular é responsável pelo aumento do número de indivíduos. Nos organismos multicelulares, a produção de novas células através da duplicação permite a divisão do trabalho, no qual grupos de células tornam-se especializados em determinada função. Essa multiplicação celular, porém, tem que ser regulada porque a formação de novas células tem que compensar a perda de células pelos tecidos adultos. Um indivíduo adulto possui  $10 \times 10^{13}$ , todas derivadas de uma única célula, o óvulo fecundado. Mesmo em um organismo adulto, a multiplicação celular é um processo contínuo. O homem possui  $2,5 \times 10^{13}$  eritrócitos, cujo tempo de vida médio e de 107 segundos (120 dias) para manter esses níveis constantes são necessárias 2,5 milhões de novas células por segundo. Apesar de inúmeras variações existentes, os diferentes tipos celulares apresentam um nível de divisão tal que é ótimo para o organismo como um todo, porque o que interessa é a sobrevivência do organismo como um todo e não de uma célula individual. Como resultado as células de um organismo dividem-se em níveis diferentes. Algumas, como os neurônios nunca se dividem. Outras, como as epiteliais, dividem-se rápida e continuamente.

Existem basicamente dois tipos de divisão celular: a **mitose** e a **meiose**.

Uma célula, dividindo-se por mitose, dá origem a duas novas células com o mesmo número de cromossomos da célula inicial. A mitose é importante no crescimento dos organismos multicelulares e nos processos de regeneração de tecidos do corpo.

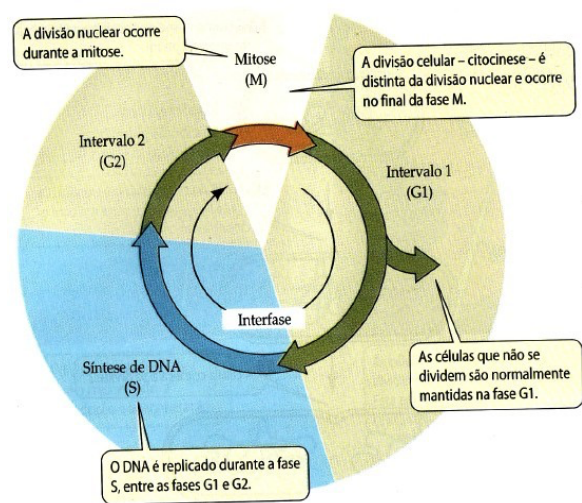
Na meiose, uma célula dá origem a quatro novas células com a metade do número de cromossomos da célula inicial. A meiose é importante para a variabilidade gênica, sendo um tipo de divisão que ocorre no processo de formação dos gametas nos indivíduos que apresentam reprodução sexual.

**CICLO CELULAR**

O ciclo é dividido em duas etapas básicas: a intérfase e a divisão. Tanto a intérfase como a divisão (mitose ou meiose) apresentam-se subdivididas em períodos ou fases. Os períodos da intérfase são: G1, S e G2. As Fases da divisão celular são: **prófase**, **metáfase**, **anáfase** e **telófase**. A intérfase é sempre a fase mais demorada do que a própria

divisão, correspondendo a 90% a 95% do tempo total gasto por uma célula durante o seu ciclo.

O ciclo celular compreende os processos que ocorrem desde a formação de uma célula até sua própria divisão em duas células filhas. A principal característica é sua natureza cíclica. O estudo clássico da divisão celular estabelece duas etapas no ciclo celular; de um lado aquela em que a célula se divide originando duas células descendentes e que é caracterizada pela divisão do núcleo (mitose) e a divisão do citoplasma (citocinese). A etapa seguinte, em que a célula não apresenta mudanças morfológicas, é compreendida no espaço entre duas divisões celulares sucessivas e foi denominada de intérfase.



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.

**INTÉRFASE**

A intérfase é o período do ciclo celular em que a célula não se encontra em divisão celular. Como já foi citado anteriormente, ocorre em três períodos, o G1, S e G2.

**PERÍODO G1** (do inglês gap, 'intervalo') - Este período se caracteriza por uma intensa síntese de RNA e proteínas, ocorrendo um marcante aumento do citoplasma da célula - filha recém- formada.

Algumas literaturas descrevem esse período como sendo o que "antecede o S". Mas, não podemos deixar de mencionar que ao mesmo tempo que antecede uma possível nova duplicação do DNA, o período G1 ocorre após uma divisão celular. E é nesta fase que se refaz o citoplasma, dividido durante a mitose. No período G1 a cromatina esta esticada e não distinguível como cromossomos individualizados ao microscópio óptico. Este é o estágio mais variável em termos de tempo. Pode durar horas, meses ou anos. Nos tecidos de rápida renovação, cujas células estão constantemente em divisão, o período G1 é curto; como exemplo, temos o epitélio que reveste o intestino delgado, que se renova a cada 3 dias. Outro tecido com proliferação intensa é a medula óssea, onde se formam hemácias e certos glóbulos

brancos do sangue. Todos estes tecidos são extremamente sensíveis aos tratamentos que afetam a replicação do DNA (drogas e radiações), razão pela qual são os primeiros a lesados nos tratamentos pela quimioterapia do câncer ou na radioterapia em geral. Outros tecidos não manifestam tão rapidamente lesões por apresentarem proliferação mais lenta, tal como ocorre na epiderme (20 dias) e no testículo (64 dias). Tecidos cujas células se reproduzem muito raramente, como a fibra muscular, ou que nunca se dividem, como os neurônios do tecido nervoso, o ciclo celular está interrompido em G1 em um ponto específico denominado G0 (Gê zero).

Fala-se em **período G0** ("Gê zero") para células que estão fora do ciclo celular, ou seja, em estado de quiescência celular, 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 cardíacas, sendo incapazes de se dividir.

**PERÍODO S** (do inglês synthesis, 'síntese') – É o período da interfase 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). Inicialmente a célula aumenta a quantidade de DNA polimerase e RNA e duplica seu DNA. As duas cadeias que constituem a dupla hélice separam-se e cada nucleotídeo serve de molde para a síntese de uma nova molécula de DNA devido a polimerização de desoxirribonucleotídeos sobre o molde da cadeia inicial, graças a atividade da DNA polimerase. Esta duplicação obedece ao pareamento de bases onde A pareia com T e C com G e como resultado teremos uma molécula filha que é a replica da molécula original. A célula agora possui o dobro de quantidade de DNA.

**PERÍODO G2** (do inglês gap, 'intervalo') - O período G2 representa um tempo adicional para o crescimento celular, de maneira que a célula possa assegurar uma completa replicação do DNA antes da mitose. Neste período ocorre uma discreta síntese de RNA e proteínas essenciais para o início da mitose. É considerado o segundo período de crescimento. A célula agora está preparada para a divisão, que é a fase final e microscopicamente visível do ciclo celular.

## REGULAÇÃO DO CICLO CELULAR

A progressão de uma célula ao longo do ciclo celular, isto é, sua passagem pelas fases 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 essas 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.

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 um 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.

## CÂNCER

O câncer ou neoplasia hoje é claramente compreendido como uma doença genética das células somáticas. No câncer, os mecanismos de segurança contra falhas que ocorrem para garantir que o número de células permaneça balanceado em relação ao organismo total estão subvertidos, e as células cancerosas proliferam descontroladamente em um formato tumoral. Para compreender como as células podem mutar para um estado canceroso, devemos primeiro compreender os mecanismos básicos que governam o controle do número de células normais.

## O PROCESSO DE PROLIFERAÇÃO CELULAR

Alguns aspectos do controle da proliferação são comuns a todos os organismos. Universalmente, o processo de multiplicação celular tem numerosos eventos que devem ocorrer sequencialmente para produzir uma prole viável de células. Além disso, o ciclo de multiplicação das células desenvolveu controles e balanceadores para evitar que um evento subsequente ocorra antes que os pré-requisitos tenham sido atingidos. Por exemplo, seria um evento letal se a mitose ocorresse antes que a replicação do DNA tivesse se completado. Foram desenvolvidos mecanismos para evitar tais desastres celulares. Vamos examinar a regulação do ciclo celular das células eucarióticas. As cinases protéicas, enzimas que fosforilam especificamente alguns aminoácidos em proteínas-alvo, e as fosfatases protéicas, enzimas que removem especificamente grupamentos fosfato de tais aminoácidos, modulam as atividades de proteínas-chave no ciclo de multiplicação celular. Estas vias de fosforilação-desfosforilação convergem para determinar que proteínas-chave são ativas para um do ciclo de multiplicação celular. Dito de outro modo as variações cíclicas nestas proteínas-chave é que determinam quais partes do ciclo celular estão atualmente sendo executadas.

## O MECANISMO DE MORTE CELULAR (APOPTOSE)

Alguns aspectos do controle celular parecem ter evoluído apenas em organismo multicelulares. Para se desenvolver e se manter normalmente, os organismos multicelulares devem balancear adequadamente os números de tipos de células em seus vários tecidos. Quase todos estes tipos de células são somáticas, isto é, não contribuem para a linhagem germinativa (formação de gametas). A perda de tais células somáticas não é um problema para o organismo do ponto de vista da propagação da espécie, desde que a proliferação das células restantes deste tipo particular de tecido compense as células que estão eliminadas. Além disso, as células anormais têm o potencial de causar um considerável dano. Logo, foram desenvolvidos mecanismos para eliminar algumas células, por um processo chamado morte celular programada, ou apoptose. Uma cascata de enzimas chamadas caspases mata pela destruição de vários sistemas estruturais e funcionais dentro da célula.

Uma vez que as células estejam mortas, seus restos são removidos pelas células de remoção (scavenger cells).

### A VIA APOPTÓTICA

Nos organismos multicelulares, os sistemas evoluíram para eliminar células danificadas (e, portanto, potencialmente prejudiciais) por um mecanismo de autodestruição e descarte: a morte celular programada, ou apoptose. Este mecanismo de autodestruição pode ser ativado sob muitas circunstâncias diferentes. Independente disso, os eventos apoptóticos parecem ser os mesmos. Primeiro, há uma fragmentação do DNA dos cromossomos, perturbação da estrutura da organela, e perda da forma normal da célula (as células apoptóticas tornam-se esféricas). Então, as células se rompem em pequenos fragmentos chamados corpúsculos apoptóticos, que são fagocitados (literalmente, engolidos) por células removedoras (scavenger cells) móveis.

### ASSOCIAÇÃO DA PROLIFERAÇÃO E MORTE CELULAR COM O AMBIENTE

A maquinaria de proliferação e morte celular devem estar interconectadas, de modo que cada um seja ativado apenas sob as circunstâncias ambientais apropriadas. Por exemplo, em órgãos adultos, a manutenção do número apropriado de células requer um balanço apropriado entre o nascimento de novas células e a perda das existentes. As células eucarióticas desenvolveram vias elaboradas de sinais intercelulares para servir como indicadores das condições do ambiente. Alguns sinais estimulam a proliferação, enquanto outros a inibem. Além disso, outros sinais podem ativar a apoptose, enquanto outros bloqueiam a ativação. As vias de sinalização intercelular consistem tipicamente em vários componentes: os próprios sinais, os receptores que recebem os sinais, e os sistemas de transdução de sinais responsáveis por levar o sinal para várias regiões da célula. Do mesmo modo que os efetores alostéricos regulam a atividade de muitas proteínas de ligação ao DNA nas bactérias, as modificações nos vários componentes dos sistemas de sinalização intercelular (fosforilação de proteínas, interações

alostéricas entre proteínas e pequenas moléculas, ou interação entre subunidades de proteínas) controlam as atividades destas vias.

## O CÂNCER APRESENTA ORIGEM GENÉTICA

Várias linhas de evidência têm apontado para uma origem genética da transformação de células do estado benigno para o estado canceroso. A maioria dos agentes carcinogênicos (substâncias químicas e radiação) é também mutagênica. Afirmar que 100% dos cânceres possuem origem genética não implica determinar que os mesmos sejam hereditários.

Existem situações ocasionais nas quais alguns cânceres são herdados como fatores mendelianos isolados de alta penetrância. Um exemplo é o retinoblastoma familiar. Talvez, re-presentando o caso mais geral, estão os alelos menos penetrantes de suscetibilidade que aumentam a probabilidade de desenvolver um tipo particular de câncer. Nos últimos anos, vários genes de suscetibilidade foram mapeados por recombinação e molecularmente clonados e localizados com o uso do mapeamento de RFLP ou técnicas correlatas.

A compreensão da origem genética do câncer requer mencionar os tipos de genes envolvidos no controle do ciclo celular e suas definições:

**Protooncogenes** - São genes normais que atuam na codificação de proteínas implicadas no controle da proliferação ou morte celular.

**Oncogenes** – são versões defeituosas (mutadas) dos protooncogenes que são transcritos desmesuradamente e geram quantidades excessivas de seus produtos, trazendo como consequência um aumento exagerado da proliferação celular ou uma diminuição da morte celular.

**Genes supressores do tumor** – são genes normais que retardam a divisão celular, reparam erros do DNA ou indicam quando as células devem morrer (apoptose ou morte celular programada).

Os oncogenes, genes mutantes dominantes que contribuem para o câncer em animais, foram isolados de vírus tumorais, vírus que podem transformar células normais em alguns animais em células formadoras de tumores. Tais oncogenes dominantes também podem ser isolados de células tumorais usando-se testes em culturas de tecidos que podem distinguir entre alguns tipos de células benignas e malignas. Os tumores surgem como resultado de eventos genéticos únicos, mas resultam de processos múltiplos (multiple hit), nos quais devem surgir várias mutações dentro de uma única célula para que ela se torne cancerosa. Em alguns dos casos mais bem estudados, demonstrou-se que a progressão do câncer de cólon e do astrocitoma (um câncer cerebral) acarretava acúmulo sequencial de vários tipos de mutações nas células malignas.

Os oncogenes podem apresentar origem somática (não hereditário) e germinativa (hereditário).

O **gene p53** encontra-se classificado como um gene supressor de tumor, pois 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.

## MUTAÇÕES NAS CÉLULAS CANCEROSAS

Dois tipos gerais de mutações estão associados aos tumores: mutações ontogênicas e mutações em genes supressores tumorais. Para o câncer surgir, são necessárias entre 3 e 20 mutações nesses conjuntos de genes. O câncer é uma doença muito relacionada à idade porque é necessário um certo tempo para que se acumulem essa quantidade de mutações e o tumor apareça.

Os oncogenes são mutados de tal modo que as proteínas que eles codificam são ativadas nas células tumorais portadoras do alelo mutante dominante. Uma célula tumoral será tipicamente heterozigota para uma mutação oncogênica e seu alelo normal. Os alelos mutantes, promotores de tumor, dos genes supressores tumorais inativam as proteínas que eles codificam.

Como as mutações promotoras de tumor foram identificadas? Vários enfoques foram usados. Sabe-se que alguns tipos de câncer podem se transmitir nas famílias. Com as técnicas modernas de análise de heredogramas, as tendências familiares para alguns tipos de câncer podem ser mapeadas em relação a marcadores moleculares tais como microssatélites, e em vários casos, isto levou à identificação bem-sucedida dos genes mutados. A análise citogenética das próprias células tumorais também tem sido importante. Muitos tipos de tumores são tipificados por translocações cromossômicas características ou por deleções de regiões particulares de cromossomos. Em alguns casos, estes rearranjos cromossômicos são tão característicos de um câncer em particular que podem ser usados para fins diagnósticos. Por exemplo, 95% dos pacientes com leucemia mielóide crônica (CML) têm uma translocação característica entre os cromossomos 9 e 22. Esta translocação, chamada cromossomo Philadelphia devido à cidade onde esta translocação foi primeiro descrita, é uma parte crítica do diagnóstico da CML. Outras translocações caracterizam outros tipos de tumores.

As translocações diagnósticas são mais frequentemente associadas a cânceres dos glóbulos brancos, leucemia e linfomas. Entretanto, nem todas as mutações promotoras de tumores são específicas de um determinado tipo de câncer. As mesmas mutações parecem ser promotoras de tumores para uma variedade de tipos de células, e, portanto, são vistas em muitos cânceres diferentes.

Um grande exemplo são as mutações nos genes BRCA 1 e 2 (genes Angelina Jolie – numa referência à presença deles na linhagem germinativa de sua família), genes cuja função é

impedir o surgimento de tumores por meio da reparação de moléculas de DNA danificadas.

Estes genes, portanto, são responsáveis pela nossa proteção ao aparecimento de cânceres. Mas, quando um gene BRCA sofre uma mutação, consequentemente perde a total capacidade protetora, o que nos torna mais suscetíveis ao desenvolvimento de tumores malignos, como câncer de mama, ovário, próstata e até mesmo câncer de pâncreas. Algumas dessas mutações são de origem hereditária, e têm chance de acometer 50% dos filhos de indivíduos acometidos pela mutação, sendo que a condição hereditária corresponde apenas cerca de 5 a 15% dos casos destes cânceres como um todo.

### Atriz Angelina Jolie retira seios para evitar câncer e gera debate

A atriz nasceu com uma mutação em um gene que aumenta muito o risco de desenvolvimento de câncer. Segundo os médicos, com a retirada, ela reduziu de 87% para 5% o risco de ter câncer de mama.

A atriz americana Angelina Jolie anunciou, nesta terça-feira (14), que se submeteu a uma cirurgia de retirada dos seios para reduzir os riscos de desenvolver câncer de mama. A notícia provocou debate no mundo todo.

Símbolo sexual. Mulher fatal. Referência de beleza. A atriz de 37 anos que virou modelo de sensualidade não hesitou em tirar os dois seios para evitar o câncer de mama.

Angelina Jolie enfrentou as cirurgias sem alarde. Agora, veio a público dar um testemunho às mulheres que vivem o mesmo dilema. Em um artigo para o jornal New York Times, disse que não se sente menos mulher, nem menos feminina.

"Não foi uma decisão fácil", explicou a atriz. Mas agora pode "dizer aos filhos que eles não precisam ter medo de perdê-la para o câncer".

A mãe de Angelina Jolie morreu de câncer aos 56 anos. **Assim como ela, a atriz nasceu com uma mutação em um gene que aumenta muito o risco de desenvolvimento de câncer de mama e de ovário.**

"Ela está na casa dos 30 anos e fez o melhor para evitar a doença", explicou a médica Judy Garder, do Instituto do Câncer Dana Farber.

Segundo os médicos, com a retirada dos seios, a atriz reduziu de 87% para 5% o risco de desenvolver câncer de mama. Ela recebeu o apoio do marido, o ator Brad Pitt.

O caso de Angelina Jolie ganhou muita repercussão mundial e provocou muito debate nos Estados Unidos. Médicos vieram a público explicar que a cirurgia de retirada dos seios não é a melhor alternativa para a maioria das mulheres.

"Esta é uma situação especial em que os exames dela deram positivo para uma mutação genética específica", explicou a doutora Deanna Attai.

O teste é recomendado para pacientes com histórico de câncer na família. Custa o equivalente a R\$ 6 mil, e nem sempre é coberto pelos planos de saúde nos Estados Unidos.

O médico João Carlos Góes, do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, alerta: na maioria dos casos, o mais recomendado é o acompanhamento com exames frequentes e o tratamento com hormônios.

A cirurgia só deve ser indicada em casos excepcionais, como os de Angelina Jolie. "Na realidade, a indicação da cirurgia profilática, ela não é imperativa. Existem outras alternativas terapêuticas, através de um anti-hormônio, um medicamento

que o paciente toma por anos e também vai reduzir o risco de câncer”, afirma o médico.

<http://g1.globo.com/jornal-nacional/noticia/2013/05/atriz-angelina-jolie-retira-seios-para-evitar-cancer-e-gera-debate.html>

## CLASSES DE ONCOGENES

Aproximadamente, mais de 100 oncogenes diferentes já foram identificados. Como funcionam suas contrapartes normais, os protooncogenes? Os protooncogenes em geral codificam uma classe de proteínas que são seletivamente ativas apenas quando os sinais regulatórios apropriados permitem que elas sejam ativadas. Como mencionado, muitos produtos de protooncogenes são elementos das vias de controle positivo do ciclo celular, incluindo receptores de fatores de crescimento, proteínas de transdução de sinal e reguladores transcricionais. Outros produtos de protooncogenes funcionam para regular negativamente a via apoptótica. Entretanto, em uma mutação oncogênica, a atividade da oncoproteína mutante tem sido desacoplada da via regulatória que deveria estar controlando sua ativação, levando a uma expressão contínua desregulada da oncoproteína.

## COMO AS CÉLULAS CANCEROSAS DIFEREM DAS CÉLULAS NORMAIS

Os tumores malignos, ou cânceres, são clonais. Os cânceres são agregados de células, todas derivadas de uma célula fundadora aberrante que, embora rodeada de tecido normal não está mais integrada a este ambiente. As células cancerosas em geral diferem de suas vizinhas normais por várias alterações fenotípicas específicas, tais como uma taxa de multiplicação rápida, invasão de novos territórios celulares, alta taxa metabólica e forma anormal. Por exemplo, quando as células de tecido epitelial normal são colocadas em cultura de células, elas crescem apenas quando ancoradas ao frasco de cultura. Além disso, células epiteliais normais em cultura se multiplicam até que formem uma monocamada contínua. Então, elas de algum modo reconhecem que formaram uma única camada epitelial e param de se multiplicar. Em oposição, as células malignas derivadas de tecido epitelial continuam a proliferar, acumulando-se umas sobre as outras. Claramente, os fatores que regulam a diferenciação celular normal foram alterados. Qual é e tão a causa subjacente ao câncer? Muitos tipos celulares diferentes podem ser convertidos em um estado maligno. Existe um tema comum à ontogenia destes tipos diferentes de câncer, ou cada um surge por meios diferentes? De fato, podemos pensar no câncer de um modo geral: como ocorrendo pela produção de várias mutações em uma única célula que fazem com que ela prolifere descontroladamente. Algumas destas mutações são transmitidas pelos genitores através da linhagem germinativa. Outras (a grande maioria) de novo na linhagem celular somática de uma determinada célula.

Tumor Benigno	Câncer
Células semelhantes ao tecido que o originou	Células diferentes daquela do tecido que o originou
Limites nítidos	Limites pouco nítidos
Não invade tecidos adjacentes, mas pode comprimi-los	Invasão de tecidos adjacentes
Não ocorre metástase	Ocorre metástase
Crescimento lento e organizado	Crescimento rápido

Nas neoplasias benignas a velocidade e a forma de crescimento respectivamente são lentas e expansivas, e a metástase é ausente. Já nas neoplasias malignas (câncer) a velocidade e a forma de crescimento respectivamente são rápida, expansiva e infiltrativa e a metástase está presente. Os tumores benignos apresentam suas células semelhantes às do tecido de origem. Seus núcleos não estão alterados, ou seja, a célula neoplásica é indistinguível da normal. Porém, há formação de um arranjo tecidual diferente que segue os padrões de formação citados anteriormente. As neoplasias malignas apresentam células com núcleos alterados: há irregularidades na forma, tamanho e número; podem surgir mitoses atípicas, hiperplasia nuclear (= grande quantidade de cromatina), pleomorfismo (variados tamanhos e formas de núcleo e da célula como um todo), etc. O citoplasma dessas células pode ter a relação núcleo/citoplasma alterada. Essas características microscópicas são consideradas índices de atipia.

## sempre quis saber

### Quais as diferenças entre os tumores benigno e maligno?

*Enquanto um é lento e sedentário, o outro é apressado e abelhudo. Entenda como mutações no DNA definem o tipo e a gravidade do problema*

**Os culpados**  
O crescimento anormal de células pode ter muitos causadores. Geralmente, eles são divididos em três categorias: os agentes biológicos, caso de bactérias e vírus, os agentes químicos, como o cigarro ou o contato com um produto tóxico, e os agentes físicos, a exemplo do excesso de exposição à luz solar.

**BENIGNO**

**1 Metamorphose vagarosa**  
Uma pequena mutação no código genético faz a célula se multiplicar mais do que deveria, dando origem a uma massa tumoral. Essa falha não chega a ser muito grave, uma vez que o desenvolvimento do tumor se dá por expansão e segue um ritmo mais lento.

**2 Quase camufladas**  
A maioria dos tumores benignos fica restrita a uma **cápsula fibrosa**, que impede a propagação desordenada desse amontoado de células defeituosas. Formam-se, então, protuberâncias, mas que não guardam muita diferença em relação ao tecido sadio.

**3 Rápido e preciso**  
Cirurgias costumam ser feitas para retirar o tumor. O médico o extrai junto a um pedaço do órgão não atingido em volta. Como ele não tem a capacidade de se espalhar, o tratamento é mais tranquilo e a operação resolve a maioria dos casos.



**EXERCÍCIOS DE APRENDIZAGEM**

**01. (FPS)** Durante o ciclo celular, todas as células são submetidas a "pontos de checagem", de forma a impedir que células anormais concluam sua divisão. Por exemplo, células cujo DNA encontra-se lesado, se não forem estimuladas com fatores de crescimento celular ao fim da Fase G1, poderão:

- a) multiplicar-se continuamente.
- b) sofrer citocinese.
- c) entrar em Fase S.
- d) entrar em Fase G2.
- e) entrar em Fase G0.

**02. (CESUPA)** O câncer é causado por uma alteração genética, porém não significa, necessariamente, que ele seja hereditário. Na maioria das vezes, o câncer é consequência de alterações genéticas adquiridas pelo paciente, devido a exposição a elementos químicos que causam a doença, como pode ser sugerido para alguns casos de câncer de estômago. <http://tipos-de-cancer.info> - adaptado.

Essas alterações genéticas adquiridas que ficam restritas ao indivíduo que as sofreu, como no caso de alguns tipos de câncer de estômago, são chamadas de mutações

- a) germinativas.
- b) gênicas.
- c) cromossômicas.
- d) somáticas.

**03. (UNICAMP)** Em relação a um organismo diploide, que apresenta 24 cromossomos em cada célula somática, pode-se afirmar que

- a) uma célula desse organismo na fase G2 da interfase apresenta 48 moléculas de DNA de fita dupla.
- b) seu código genético é composto por 24 moléculas de DNA de fita simples.
- c) o gameta originado desse organismo apresenta 12 moléculas de DNA de fita simples em seu genoma haploide.
- d) seu cariótipo é composto por 24 pares de cromossomos.

**04. (FUVEST)** Um surfista que se expunha muito ao sol sofreu danos em seu DNA em consequência de radiações UV, o que resultou em pequenos tumores na pele. Caso ele venha a ser pai de uma criança, ela

- a) só herdará os tumores se tiver ocorrido dano em um gene dominante.
- b) só herdará os tumores se tiver ocorrido dano em dois genes recessivos.
- c) só herdará os tumores se for do sexo masculino.
- d) herdará os tumores, pois houve dano no material genético.
- e) não herdará os tumores.

**05. (UNP)** Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invade tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo.

Fonte: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>. Acessado em 15/11/2016.

Embora o câncer seja uma doença genética, na grande maioria dos casos ele não é herdado PORQUE geralmente ele decorre de alterações genéticas induzidas em células somáticas por fatores externos, como mutágenos químicos, físicos ou biológicos.

- a) As duas asserções são proposições verdadeiras, mas a segunda não é uma justificativa correta da primeira.
- b) A primeira asserção é uma proposição verdadeira e a segunda, uma proposição falsa.
- c) As duas asserções são proposições verdadeiras e a segunda é uma justificativa correta da primeira.
- d) A primeira asserção é uma proposição falsa e a segunda, uma proposição verdadeira com monossomia do par 21 ( $2n+1$ ).

**EXERCÍCIOS DE FIXAÇÃO**

**01. (CPS 2020)** A quimioterapia é um dos principais métodos para o tratamento do câncer. Como a doença se caracteriza pela multiplicação descontrolada de células, a maioria das drogas utilizadas no tratamento quimioterápico age bloqueando o mecanismo celular responsável pela produção de novas células. Por isso, tanto células cancerosas quanto sadias são afetadas, o que resulta em efeitos colaterais, tais como queda de cabelo e prejuízo aos tecidos que têm alta taxa de renovação celular.

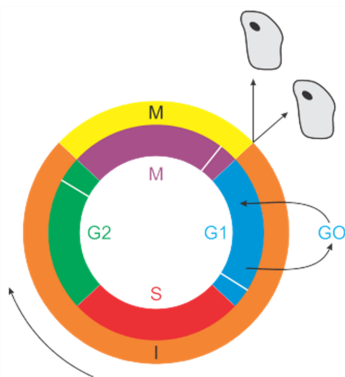
Com base nessas informações, podemos afirmar corretamente que a quimioterapia atua

- bloqueando a digestão celular realizada pelos lisossomos.
- impedindo a respiração celular realizada pelas mitocôndrias.
- dificultando a eliminação de substâncias tóxicas do organismo.
- acelerando os processos de renovação celular dos tecidos saudáveis.
- inibindo a ocorrência de mitoses responsáveis pela proliferação celular.

**02. (UECE 2019)** No que diz respeito ao ciclo celular, é correto afirmar que

- a divisão celular é necessária para a reprodução celular, o crescimento e o reparo de um organismo; nos organismos unicelulares, ela tem finalidade essencialmente reprodutiva.
- células eucariontes se reproduzem por um processo chamado de fissão enquanto as células procariontes se reproduzem pelos processos chamados de mitose e meiose.
- a citocinese é uma etapa da divisão celular semelhante em células vegetais e células animais.
- interfase é uma etapa de preparação para a divisão celular, que consiste das subfases G1, S e G2. Na subfase G1 da interfase, ocorre a síntese do DNA.

**03. (UPF 2019)** Nos eucariotos, a célula somática, durante o seu ciclo de vida, passa por dois importantes momentos, o da interfase (I) e o da divisão (M). Ao final da divisão, são geradas duas novas células, que iniciam um novo ciclo de vida, conforme mostra a figura.



(Disponível em: <https://gl.wikipedia.org/>. Adaptado. Acesso em 30 de agosto de 2018)

Sobre o ciclo de vida de uma célula  $2n = 12$  analise as seguintes afirmações:

- Na fase G1, essa célula apresenta 12 moléculas de DNA, cada molécula referente a um cromossomo simples.
- Na fase S, a célula duplica a quantidade de DNA nuclear por um processo chamado de replicação semiconservativa.
- Na fase G2, essa célula deverá conter 24 moléculas de DNA para, durante a mitose, compactá-las em 12 cromossomos duplicados.

Está correto o que se afirma em

- II e III, apenas.
- I e II, apenas.
- I e III, apenas.
- II, apenas.
- I, II e III.

**04. (UECE 2019)** Em relação à divisão celular, escreva V ou F conforme seja verdadeiro ou falso o que se afirma a seguir:

- (        ) A síntese do DNA é semiconservativa, pois cada dupla hélice tem uma cadeia antiga e uma cadeia nova.  
 (        ) A duplicação do DNA ocorre durante a fase S da interfase.  
 (        ) O período        é o intervalo entre o término da duplicação do DNA e a próxima mitose.  
 (        ) O período        é o intervalo de tempo que ocorre desde o fim da mitose até o início da duplicação do DNA.

Está correta, de cima para baixo, a seguinte sequência:

- V, V, F, F.
- V, F, V, F.
- F, V, F, V.
- F, F, V, V.

**05. (UFJF 2019)** O ciclo celular é um período entre o surgimento de uma célula por divisão celular até o momento em que esta célula se dividirá novamente para a geração de células-filhas. Na maior parte do ciclo celular a célula encontra-se na fase de \_\_\_\_\_. Esta fase é ainda dividida em três períodos, sendo que no período \_\_\_\_\_ ocorre a replicação (duplicação) do material genético destas células que já foram estimuladas a entrar em divisão. No processo de divisão celular, que é subdividido em 4 fases, ocorrem eventos marcantes que identificam estas fases, como a segregação das cromátides (cromossomos) irmãs para polos opostos durante a fase de \_\_\_\_\_.

Assinale a alternativa cuja sequência CORRETA completa os espaços tracejados:

- Replicação do DNA, G2, prófase.
- Intérfase, S, anáfase.
- G2, G1, anáfase.
- Prófase, S, telófase.
- Intérfase, G1, metáfase.



**06. (ACAFE 2019)** Pesquisa liderada por brasileiro usa bactérias do intestino para diagnosticar câncer

Uma pesquisa publicada na revista Nature Medicine mapeou 16 bactérias da microbiota presentes em amostras fecais de pessoas de sete países e três continentes diferentes. Essas bactérias têm relação com o câncer colorretal, que atinge cerca de 36 mil brasileiros por ano e causa quase 17 mil mortes, anualmente, no país.

O estudo, conduzido por cientistas do A.C. Camargo Câncer Center, da Universidade de São Paulo e da Universidade de Trento, na Itália, abre caminho para o desenvolvimento de métodos para o diagnóstico precoce da doença.

Fonte: BBC News Brasil, 01/04/2019. Disponível em: <https://www.bbc.com> (adaptada)

A respeito do tema, analise as afirmações a seguir, e marque V para verdadeira e F para falsa.

- ( ) A microbiota intestinal é formada por micro-organismos que vivem no intestino, auxiliando em vários processos, como na digestão de nutrientes, síntese de vitaminas e inibição da colonização de patógenos.
- ( ) O câncer decorre de mutações em determinados grupos de genes, como os oncogenes, os genes de supressão tumoral e os genes de reparo do DNA.
- ( ) Proto-oncogenes são genes normais, promotores do crescimento e da diferenciação celular.
- ( ) Os genes de supressão tumoral estão envolvidos na regulação da divisão celular. Quando sofrem mutação, deixam de exercer sua função normal, possibilitando que a célula se divida ininterruptamente.
- ( ) No processo de desenvolvimento do câncer, há um acúmulo de erros genéticos e epigenéticos transformando a célula normal em células tumorais.

Assinale a alternativa que contém a resposta correta, observando a sequência de cima para baixo.

- a) V – F – V – V – V
- b) V – V – V – V – F
- c) F – V – F – V – V
- d) F – V – V – F – F

**07. (IFBA 2018)** Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais, tais como, cigarro, exposição excessiva ao sol e alguns vírus.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Disponível em [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=322](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322). Acesso em 7 ago. 2017.

De acordo com a parte descrita no trecho acima, “o crescimento desordenado de células”, qual seria o processo no organismo humano que pode causar tal crescimento incomum e, conseqüentemente, estar envolvido no desenvolvimento de câncer? Escolha a alternativa que contém a resposta correta.

- a) Respiração celular
- b) Fecundação
- c) Mitose
- d) Circulação sanguínea
- e) Crossing over

**08. (ENEM 2018)** No ciclo celular atuam moléculas reguladoras. Dentre elas, a proteína p53 é ativada em resposta a mutações no DNA, evitando a progressão do ciclo até que os danos sejam reparados, ou induzindo a célula à autodestruição.

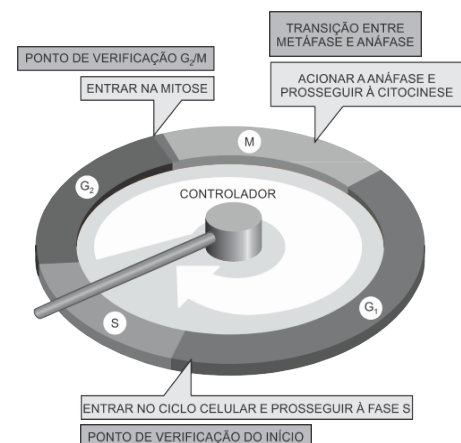
ALBERTS, B. et al. Fundamentos da biologia celular. Porto Alegre: Artmed, 2011 (adaptado).

A ausência dessa proteína poderá favorecer a

- a) redução da síntese de DNA, acelerando o ciclo celular.
- b) saída imediata do ciclo celular, antecipando a proteção do DNA.
- c) ativação de outras proteínas reguladoras, induzindo a apoptose.
- d) manutenção da estabilidade genética, favorecendo a longevidade.
- e) proliferação celular exagerada, resultando na formação de um tumor.

**09. (FMP 2017)** Na maioria das células eucarióticas, o sistema de controle celular ativa a progressão do ciclo celular em três principais pontos de verificação. O primeiro ponto de verificação é no final da G<sub>1</sub> o segundo é o ponto de verificação G<sub>2</sub>/m e o terceiro é a transição entre metáfase e anáfase.

A figura abaixo representa o sistema de controle do ciclo celular em células eucarióticas.



No segundo ponto de verificação, o evento do ciclo celular que já está concluído é a

- a) formação do fuso mitótico
- b) duplicação dos centríolos
- c) condensação dos cromossomos
- d) desintegração do envelope celular
- e) ordenação dos cromossomos na placa equatorial

**10. (ACAFE 2017)** O câncer é uma doença multifatorial, o que significa que diversos fatores concorrem e podem se sobrepor, favorecendo seu desenvolvimento.

Sobre o tema, analise as afirmações a seguir.

I. Chamamos de câncer uma classe de doenças que tem como característica básica o crescimento desordenado e irregular de células que podem invadir outros tecidos e/ou espalhar-se para outras regiões do organismo (metástase).

II Em condições normais, através de um processo denominado divisão celular, as células do nosso corpo crescem, duplicam seu material genético e se dividem. Quando uma célula se divide e dá origem a duas células idênticas, o processo de divisão celular é denominado mitose.

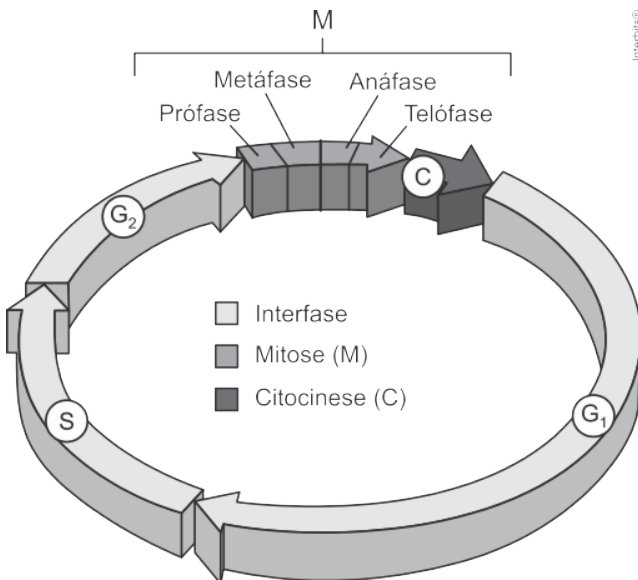
III. Entre os fatores que concorrem e podem se sobrepor favorecendo o desenvolvimento do câncer, citam-se: tabagismo, exposição à radiação, distúrbios hormonais, alguns vírus e mutações genéticas.

IV. Os proto-oncogenes são genes mutados que ao serem ativados provocam a divisão incontrolada da célula, ocasionando a formação do tumor.

Todas as afirmações estão corretas em:

- a) I – II – III
- b) II – III – IV
- c) I – III
- d) III – IV

**11. (PUCSP 2017)** A figura a seguir ilustra o ciclo celular.



Na célula somática de um organismo diploide em que  $2n=20$  espera-se encontrar

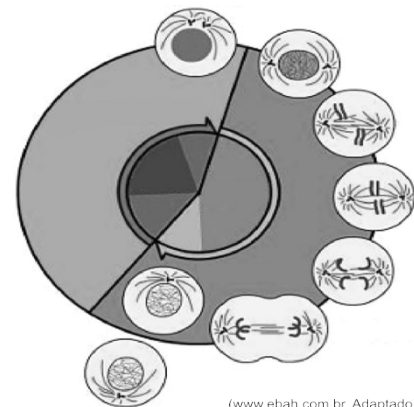
- a) 40 moléculas de DNA em G<sub>2</sub>
- b) 10 moléculas de DNA em C e G<sub>1</sub>
- c) 20 moléculas de DNA na metáfase.
- d) mais moléculas de DNA em G<sub>1</sub> que em S

**12. (UEL 2016)** Determinadas substâncias quimioterápicas utilizadas para o tratamento de indivíduos com câncer agem nas células impedindo a sua multiplicação, pois interferem na formação de microtúbulos.

A partir dessa informação, assinale a alternativa que apresenta, corretamente, a ação dessas substâncias nas células tumorais.

- a) Bloquear a formação do fuso acromático coordenado pelos centrossomos.
- b) Obstruir a permeabilidade seletiva da membrana plasmática.
- c) Inibir a produção de enzimas dos peroxissomos.
- d) Evitar a respiração celular que ocorre nas mitocôndrias.
- e) Impedir o transporte de nutrientes no ergastoplasma.

**13. (FGV 2016)** O esquema a seguir ilustra um ciclo celular no qual a célula realiza uma divisão mitótica.



(www.ebah.com.br. Adaptado)

Com relação aos eventos característicos ocorridos durante esse ciclo celular, é correto afirmar que

- a) a condensação dos cromossomos ocorre conjuntamente com o pareamento dos homólogos.
- b) a separação das cromátides ocorre imediatamente após a reorganização da membrana nuclear.
- c) a duplicação do DNA é condição obrigatória para a manutenção da ploidia celular original.
- d) o posicionamento dos cromossomos no plano mediano (equatorial) da célula ocorre durante a intérfase.
- e) a mitose é o período de maior atividade celular tendo em vista a expressão gênica nos cromossomos.

**14. (ENEM 2ª APLICAÇÃO 2016)** O paclitaxel é um triterpeno poli- hidroxilado que foi originalmente isolado da casca de *Taxus brevifolia*, árvore de crescimento lento e em risco de extinção, mas agora é obtido por rota química semissintética. Esse fármaco é utilizado como agente quimioterápico no tratamento de tumores de ovário, mama e pulmão. Seu mecanismo de ação antitumoral envolve sua ligação à tubulina, interferindo na função dos microtúbulos.

**KRETZER, I. F. Terapia antitumoral combinada de derivados do paclitaxel e etoposídeo associados à nanoemulsão lipídica rica em colesterol – LDE. Disponível em: [www.teses.usp.br](http://www.teses.usp.br). Acesso em: 29 fev. 2012 (adaptado).**

De acordo com a ação antitumoral descrita, que função celular é diretamente afetada pelo paclitaxel?

- a) Divisão celular.
- b) Transporte passivo.
- c) Equilíbrio osmótico.
- d) Geração de energia.
- e) Síntese de proteínas.

**15. (UECE 2016)** Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), as células cancerosas multiplicam-se de maneira descontrolada, mais rapidamente do que as células normais do tecido à sua volta, invadindo-o. Geralmente, elas têm capacidade para formar novos vasos sanguíneos que as nutrirão e manterão as atividades de crescimento descontrolado. O acúmulo dessas células forma os tumores malignos. Dependendo do tipo da célula do tumor, alguns dão metástases mais rápidas e mais precocemente, outros o fazem bem lentamente ou até não o fazem.

**Fonte:**

<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>

O processo de multiplicação dessas células se dá por

- a) mitose.
- b) metástase.
- c) meiose.
- d) disseminação.

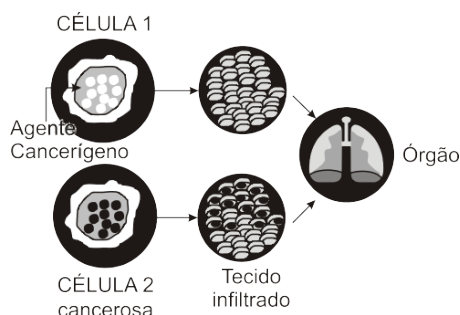
**16. (PUCRJ 2015)** Vimblastina é um fármaco quimioterápico padrão usado para tratar câncer. Devido ao fato de ela interferir no alinhamento dos microtúbulos, sua efetividade está diretamente relacionada à inibição da

- a) formação do fuso mitótico.
- b) fosforilação de proteínas regulatórias.
- c) respiração celular.
- d) síntese de DNA.
- e) produção de protease.

**17. (UEMA 2014)** Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que se caracterizam pelo crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e os órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos. Por outro lado, um tumor benigno significa simplesmente uma massa localizada de células que se multiplica vagarosamente e se assemelha ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida.

**INCA (Instituto Nacional de Câncer). Disponível em:**  
**<<http://www.inca.gov.com.br>>. Acesso em: 12 jul. 2013.**

Veja as células no esquema abaixo.



Independente da velocidade de multiplicação das células e da capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes, o câncer ocorre devido a sucessivas(os)

- a) meioses.
- b) mitoses.
- c) mutações.
- d) citocineses.
- e) cinetócoros.

**18. (UCS 2014)** Os avanços das tecnologias biomédicas apresentam grandes benefícios à população, porém geram algumas situações preocupantes. Pesquisas comprovaram que crianças de até 15 anos, submetidas a doses de radiação provenientes de duas a três tomografias na região da cabeça, podem triplicar os riscos de câncer no cérebro.

**Ciência Hoje, n. 294, julho de 2012, p. 13. (Adaptado)**

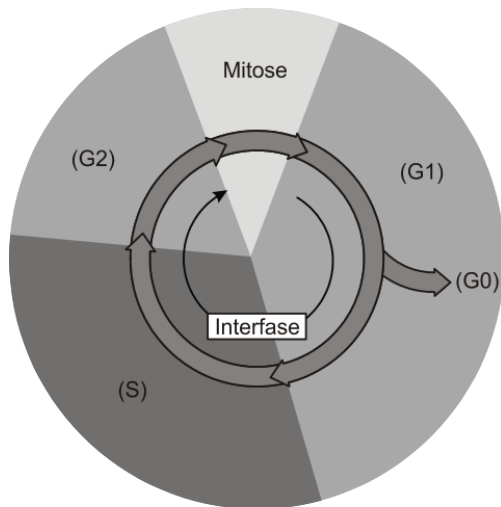
De acordo com o texto, pode-se afirmar que

- a) todas as células expostas a qualquer tipo de radiação, independentemente do tempo de exposição, sofrem mutação.
- b) as células cerebrais, por não apresentarem mitoses após o nascimento, ficam muito suscetíveis às radiações.
- c) a probabilidade de câncer em células expostas à radiação aumenta devido à quantidade e ao tempo de exposição.
- d) todo exame que utilize qualquer fonte radiativa deveria ser evitado em qualquer circunstância.
- e) nenhuma das células existentes no cérebro é mielinizada, por isso elas ficam mais expostas ao efeito da radiação.

**19. (UPE 2013)** A proliferação celular exagerada está diretamente relacionada ao desenvolvimento de câncer. Tem-se como exemplo de bloqueio desse processo o uso de drogas antimitóticas, que desorganizam o fuso mitótico. Em relação à formação e ao papel do fuso mitótico em condições normais, é CORRETO afirmar que

- a) a carioteca, membrana nuclear formada por proteínas fibrosas do citoesqueleto, está envolvida na formação do fuso mitótico, essencial à adesão celular.
- b) o citoesqueleto é uma rede citoplasmática de ácidos nucleicos envolvidos no processo da formação do fuso mitótico, de lisossomos e do acrossomo, responsáveis pela mitose.
- c) os centríolos são cilindros formados por actina e miosina, envolvidos na formação do fuso mitótico, dos cílios e flagelos, que auxiliam na movimentação celular.
- d) os centrômeros são responsáveis pela formação do fuso mitótico constituído de carboidratos, essencial ao direcionamento do ciclo celular.
- e) os microtúbulos são constituídos de tubulinas e formam o fuso mitótico, responsável pela correta segregação dos cromossomos durante a divisão celular.

**20. (UFRGS 2013)** A figura abaixo representa o ciclo celular de uma célula eucariótica.



PURVES, W.K. e cols. *Vida: a ciência da Biologia*.  
6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

Assinale a alternativa correta em relação à interfase.

- a) A interfase é o período em que não ocorre divisão celular, e a célula permanece sem atividade metabólica.
- b) As células que não se dividem são normalmente mantidas em G0.
- c) O nucléolo desaparece durante o G1.
- d) A quantidade de DNA permanece constante durante o período S.
- e) O G2 caracteriza-se pela presença de cromossomos constituídos de uma única cromátide.

**GABARITOS E PADRÕES DE RESPOSTAS****EXERCÍCIOS DE APRENDIZAGEM**

- 01.
- 02.
- 03.
- 04.
- 05.

**EXERCÍCIOS DE FIXAÇÃO****01. [E]**

A quimioterapia, no tratamento de câncer, inibe a multiplicação celular através da mitose, causando problemas em tecidos saudáveis.

**02. [A]**

A mitose é uma multiplicação celular equacional importante para o desenvolvimento embrionário, crescimento e reparo do organismo, produção de gametas nas plantas e também envolvida no crescimento de tumores e reprodução assexuada em unicelulares eucariontes.

**03. [E]**

Todas as afirmações estão corretas e relacionadas ao processo de mitose.

**04. [A]**

O período G1 é o intervalo entre o fim da mitose e o início da duplicação do DNA. O período G2 é o intervalo de tempo entre o fim do período S e o início da mitose.

**05. [B]**

Na maior parte do ciclo celular, a célula encontra-se em Intérfase, período compreendido antes das divisões celulares consecutivas; a duplicação do material genético ocorre no período S (síntese); e a segregação das cromátides-irmãs para polos opostos ocorre na fase chamada de anáfase.

**06. [A]**

Somente a segunda afirmativa está incorreta. O câncer pode decorrer de mutações que alteram duas classes principais de genes: os proto-oncogenes, que codificam proteínas que estimulam o crescimento e a divisão celular e, quando sofrem mutação, podem contribuir para o desenvolvimento de câncer, transformando-se em oncogenes, através do aumento na quantidade de produto proteico ou de atividades moleculares; e os genes supressores, que produzem proteínas que ajudam a prevenir a divisão celular descontrolada e, quando sofrem mutação, podem contribuir para o desenvolvimento de câncer através do estímulo ao crescimento pela ausência de supressão.

**07. [C]**

A mitose é o processo de divisão celular que resulta em duas células-filhas idênticas à célula-mãe. Essa divisão relaciona-se ao crescimento, reparo, cicatrização e substituição de

células mortas. No caso de cânceres, a mitose de células alteradas causa um crescimento celular desordenado.

**08. [E]**

A ausência da proteína p53 impede que ocorra o sistema de reparo de danos no DNA, conseqüentemente, pode resultar em proliferação celular descontrolada e desenvolvimento de tumores.

**09. [B]**

A duplicação dos centríolos ocorre na fase S do ciclo celular, que antecede o segundo ponto de verificação, G2/M 10. [C]

[II] Incorreta: Nem todas as células do corpo humano sofrem divisões mitóticas.

[IV] Os proto-oncogenes são genes que regulam o crescimento e a divisão celular.

**11. [A]**

Um organismo diploide  $2n=20$  apresentará na fase G2 40 moléculas de DNA, pois, na fase anterior, S houve a duplicação dos 20 cromossomos (moléculas de DNA), formando cromátides-irmãs, que serão separadas posteriormente

**12. [A]**

As substâncias quimioterápicas utilizadas no combate ao câncer podem bloquear a formação do fuso acromático coordenado pelos centríolos e, dessa forma, impedir que as células tumorais se multipliquem desordenadamente.

**13. [C]**

A síntese de DNA durante o período S da interfase determina a duplicação cromossômica, condição fundamental para a manutenção da ploidia das células-filhas.

**14. [A]**

O fármaco atua na divisão celular mitótica das células, pois interfere na função dos microtúbulos, evitando-se a formação das fibras do fuso.

**15. [A]**

O aumento do número de células em tumores ocorre sempre por mitoses.

**16. [A]**

A vimblastina é um medicamento que interfere na formação do fuso mitótico, por modificar o alinhamento dos microtúbulos durante a divisão celular.

**17. [B]**

A multiplicação celular que ocorre nas células tumorais é a mitose.

**18. [C]**

A probabilidade do desenvolvimento de tumores malignos em células saudáveis expostas à radiação aumenta devido à quantidade e ao tempo de exposição às radiações.

**19.** [E]

Os microtúbulos do fuso mitótico são constituídos pela proteína tubulina e são responsáveis pela correta separação durante o processo de divisão celular.

**20.** [B]

Durante a interfase não ocorre divisão celular, mas a célula está submetida à intensa atividade metabólica relacionada à execução de suas mais diferentes funções. As células que não se dividem permanecem em uma subfase do G1 que é designada como G0. O nucléolo está presente durante a interfase e desaparece durante a divisão celular. O período S caracteriza-se pela duplicação do DNA resultando em cromossomos compostos de duas cromátides. Essa constituição é medida no período G2 e só se desfaz mediante divisão celular.