

NEOPLASIAS

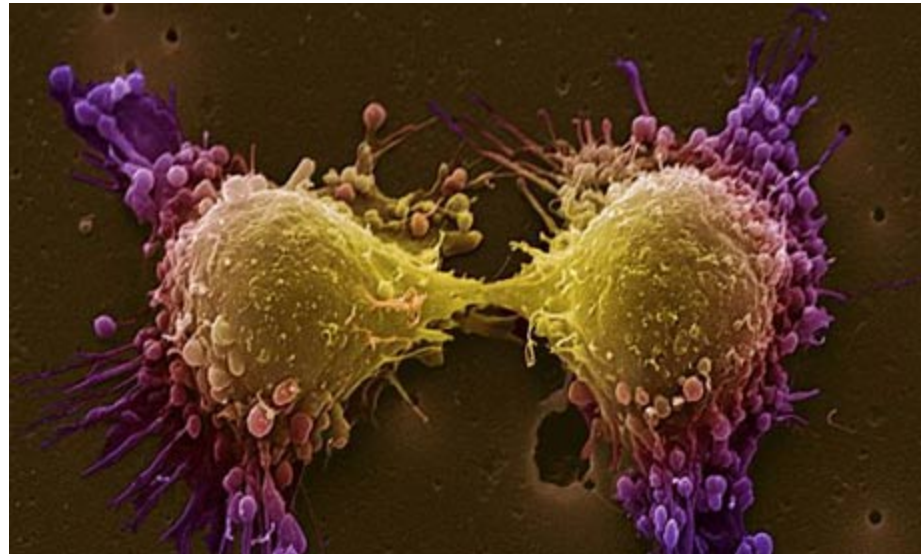
Augusto Schneider
Carlos Castilho de Barros

Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Pelotas

INTRODUÇÃO

Multiplicação celular ocorre constantemente
Indispensável para repor células que morrem

Proliferação e diferenciação recebem influência de agentes
internos e externos as células
(fatores de crescimento locais e endócrinos)



NEOPLASIA

Hipoplasia – reduzido número de células

Hiperplasia – aumentado número de células

Metaplasia – conversão de tipo celular

Displasia – mudança no fenótipo celular

Anaplasia – perda da diferenciação celular

Neoplasia – proliferação celular anormal

NEOPLASIA

No organismo taxa de multiplicação celular é controlada dentro de certos limites

Uma das principais características das neoplasias é a **proliferação celular descontrolada**

Em geral há uma correlação inversa entre reprodução e diferenciação

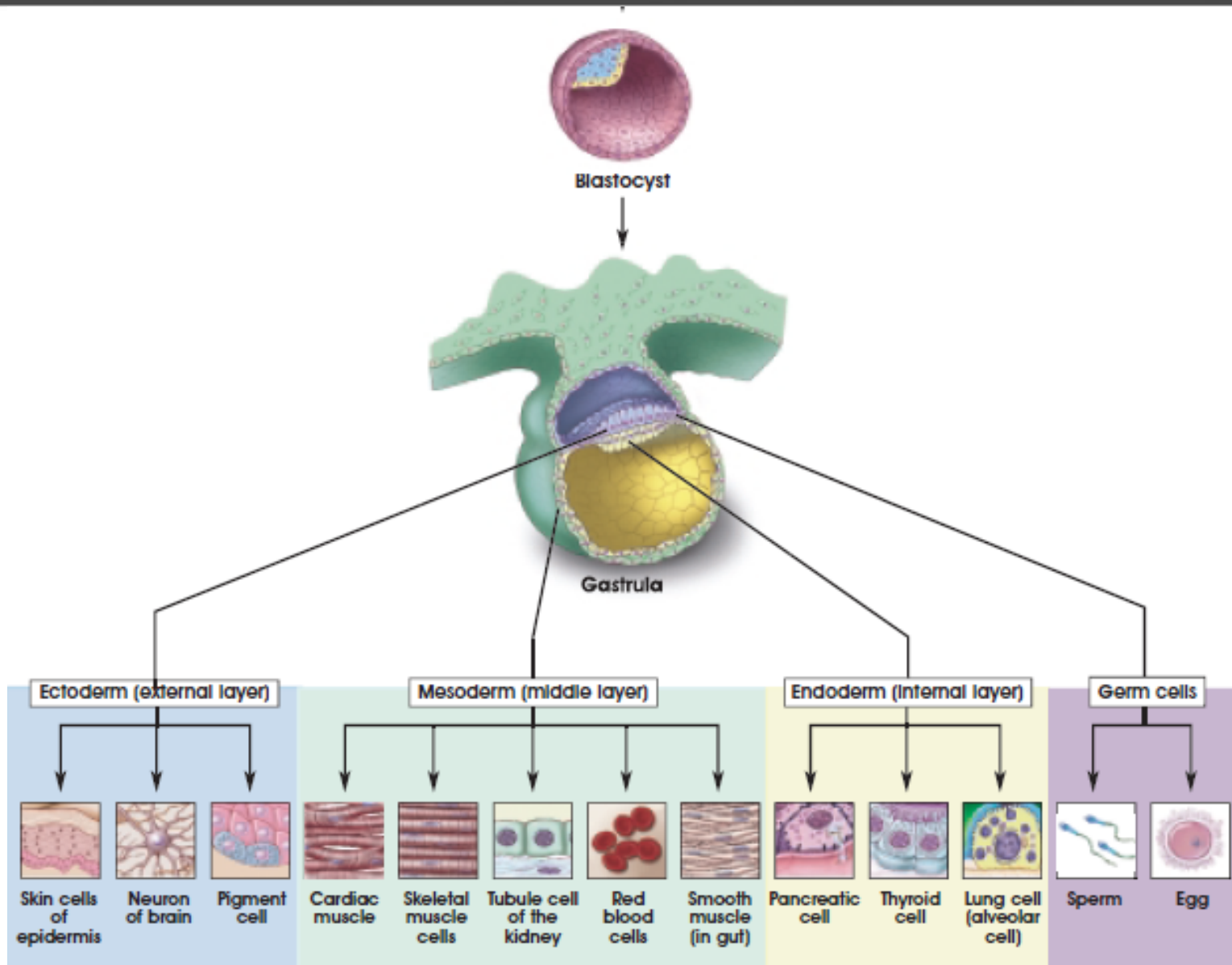
Células neoplásicas sofrem **perda de diferenciação**

Vários receptores celulares controlam a resposta a estímulos de crescimento

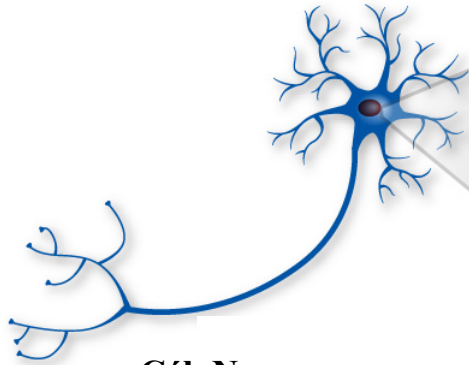
Células neoplásicas sofrem alterações e conseguem evitar a apoptose, tornando a **proliferação constitutiva**



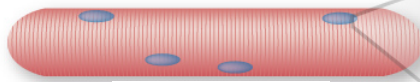
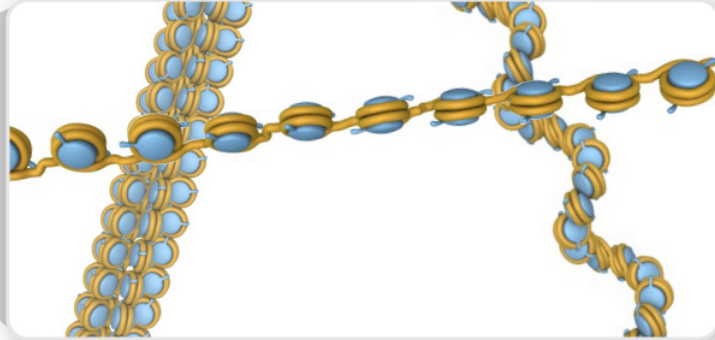
PLASTICIDADE CELULAR



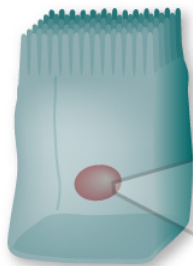
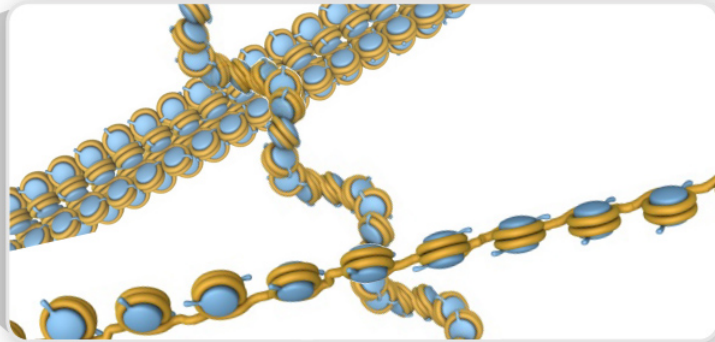
PLASTICIDADE CELULAR



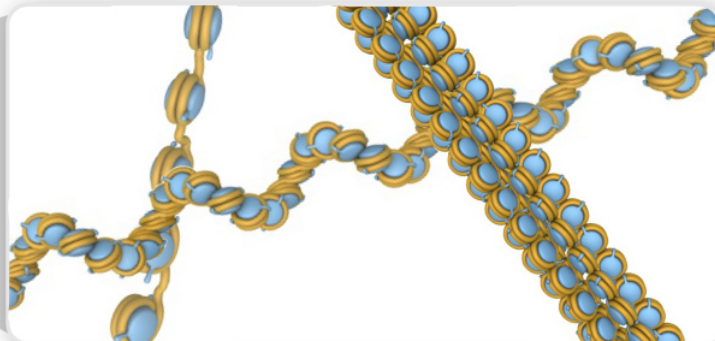
Cél. Nervosa



Cél. Muscular



Cél. Epitelial



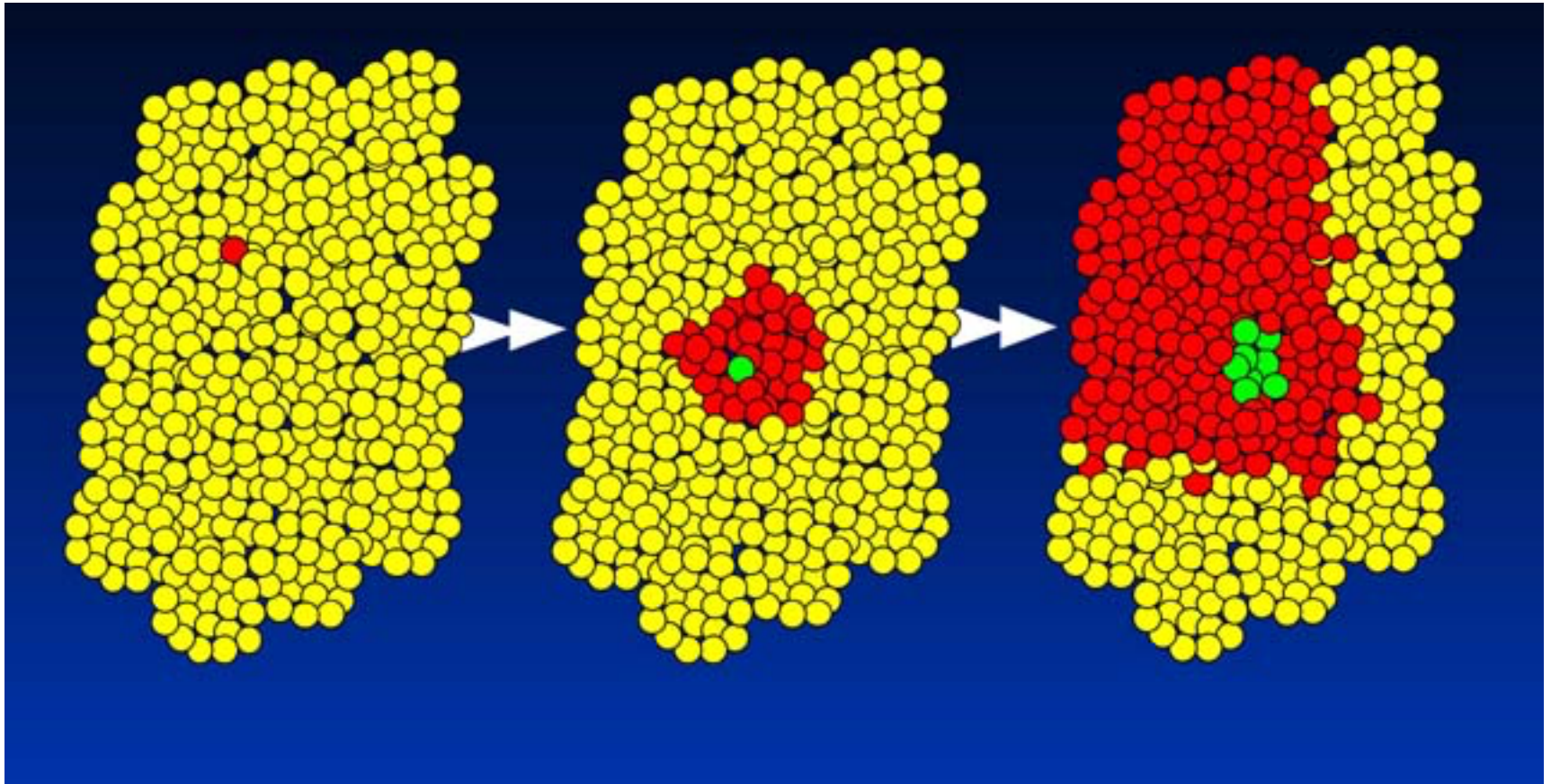
NEOPLASIA

Lesão constituída por **proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma**, em geral com perda ou redução de diferenciação, em consequência de **alterações em genes** e proteínas que regulam a multiplicação e a diferenciação das células.

Pode ser uma neoplasia benigna ou maligna

NEOPLASIA

Proliferativa e heterogênea



NOMENCLATURA

Tumor – qualquer lesão que tem como consequência aumento de volume ... pode ser uma inflamação localizada.

Câncer – normalmente este termo é usado para identificar qualquer neoplasia maligna.

NEOPLASIA

Classificadas em:

Benignas – crescem de maneira localizada, circunscrita. Não são letais nem causam transtornos ao hospedeiro, podem evoluir despercebidas por muito tempo.

Malignas – crescimento muito acelerado, infiltram tecidos vizinhos e sofrem metástase, provocando perturbações homeostáticas graves que podem levar a morte.

CLASSIFICAÇÃO

1. Pelo comportamento clínico (maligno e benigno)
2. Pelo aspecto microscópico
3. Pela origem da neoplasia

Mais comum identificar pelo aspecto histomorfológico

NOMENCLATURA

Nome da célula, tecido ou órgão

+ sufixo

-oma: qualquer neoplasia, maligna ou benigna

-sarcoma: neoplasia maligna de céls de origem mesenquimal

Osso, cartilagem, gordura, musculo, vascular ...

Mais raro ... em torno de 1% dos casos

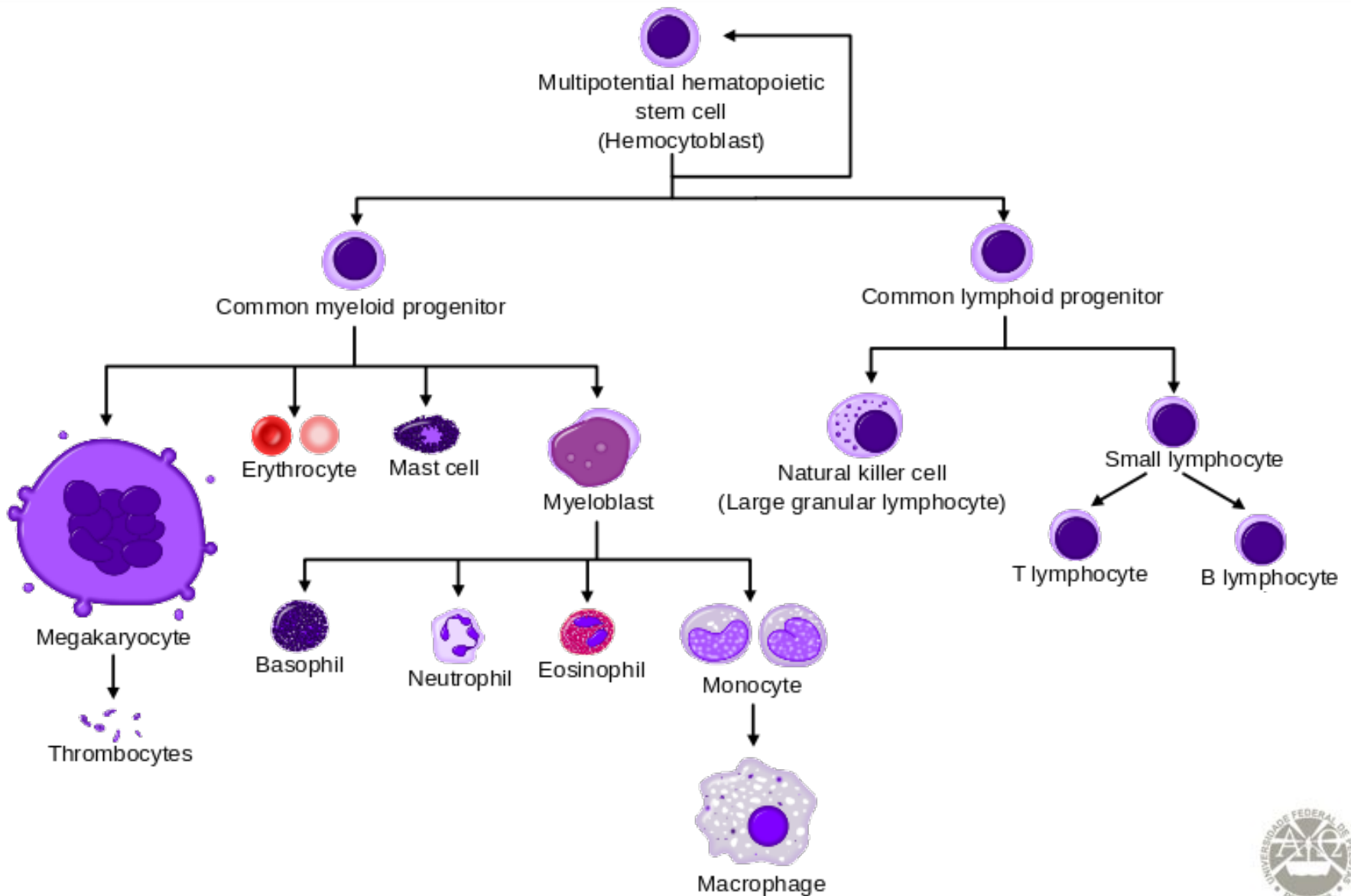
-carcinoma: neoplasia maligna de tecido de epitélio de revestimento

- *Linfoma* – células sanguíneas que maturam na medula - linfóide

- *Leucemia* – células sanguíneas que maturam na circulação - mielóide



CÉLULAS SISTEMA IMUNE



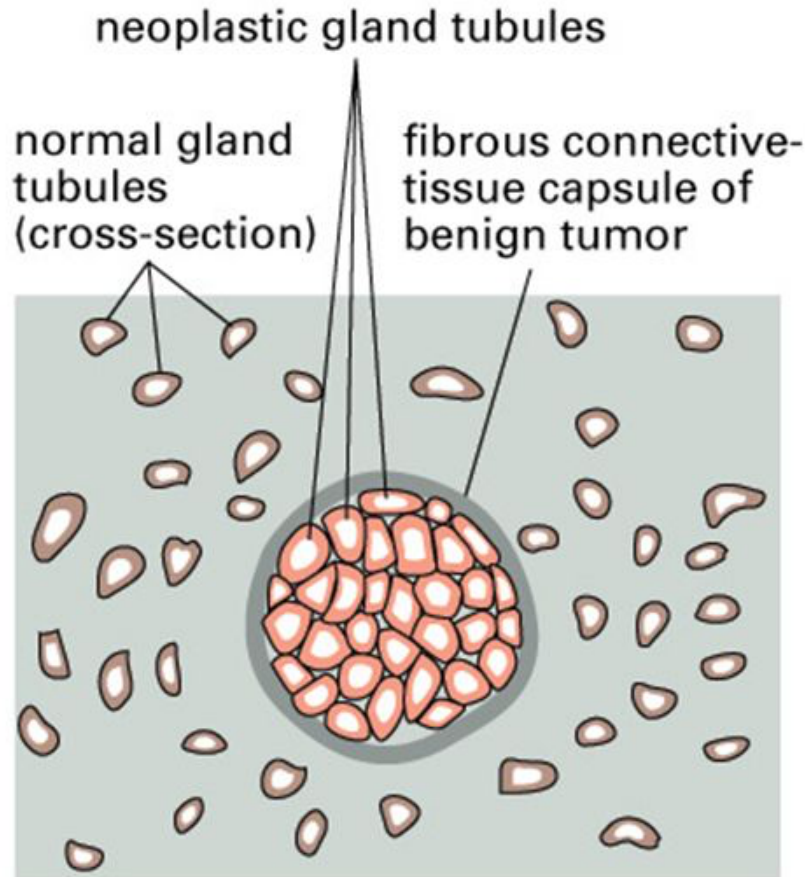
NOMENCLATURA

Estrutura	Tumor Benigno	Tumor Maligno
Tecidos epiteliais		
Epitélio de revestimento	Papiloma	Carcinoma
Epitélio glandular	Adenoma	Adenocarcinoma
Tecidos conjuntivos		
Tecido fibroso	Fibroma	Fibrossarcoma
Tecido adiposo	Lipoma	Lipossarcoma
Tecido cartilaginoso	Condroma	Condrossarcoma
Tecido nervoso		
Neuroblasto	Ganglioneuroma	Ganglioneuroblastoma
Vasos		
Sanguíneos	Hemangioma	Angiosarcoma
Linfáticos	Linfangioma	Linfangiossarcoma

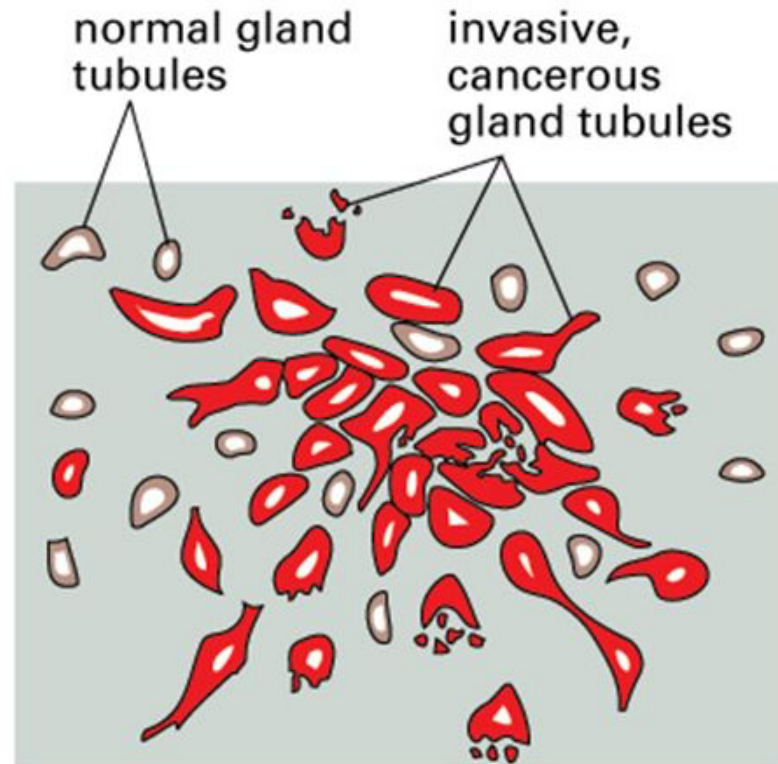
NEOPLASIAS BENIGNAS

- Células não tão diferentes do tecido original – bem diferenciadas
- Células crescem unidas entre si e não infiltram em tecidos vizinhos
- Compressão do tecido adjacente forma cápsula fibrosa
- Crescem de maneira lenta ... boa vascularização ... não formam zona de necrose e hemorragias são incomuns
- Pode haver migração somente em caso de lesão ou rompimento

NEOPLASIAS BENIGNAS



ADENOMA (BENIGN)



ADENOCARCINOMA (MALIGNANT)

NEOPLASIAS BENIGNAS

Apesar de benignos podem trazer consequências

Compressão de órgãos e vasos, produção de excesso de alguma substância

Tumores pancreáticos

Secretores de insulina ... podem levar a hipoglicemia fatal

Gliomas localizados em regiões profundas do encéfalo

Difícil remoção ... podem levar a compressão, necrose de regiões vitais e morte

Portanto, visão mais ampla da definição de maligno ou benigno é necessária



NEOPLASIAS MALIGNAS

Característica e propriedades das células malignas

Crescimento e diferenciação

Multiplicação fora do controle normal do organismo

Tumores diferenciados são menos agressivos e crescem mais lentamente

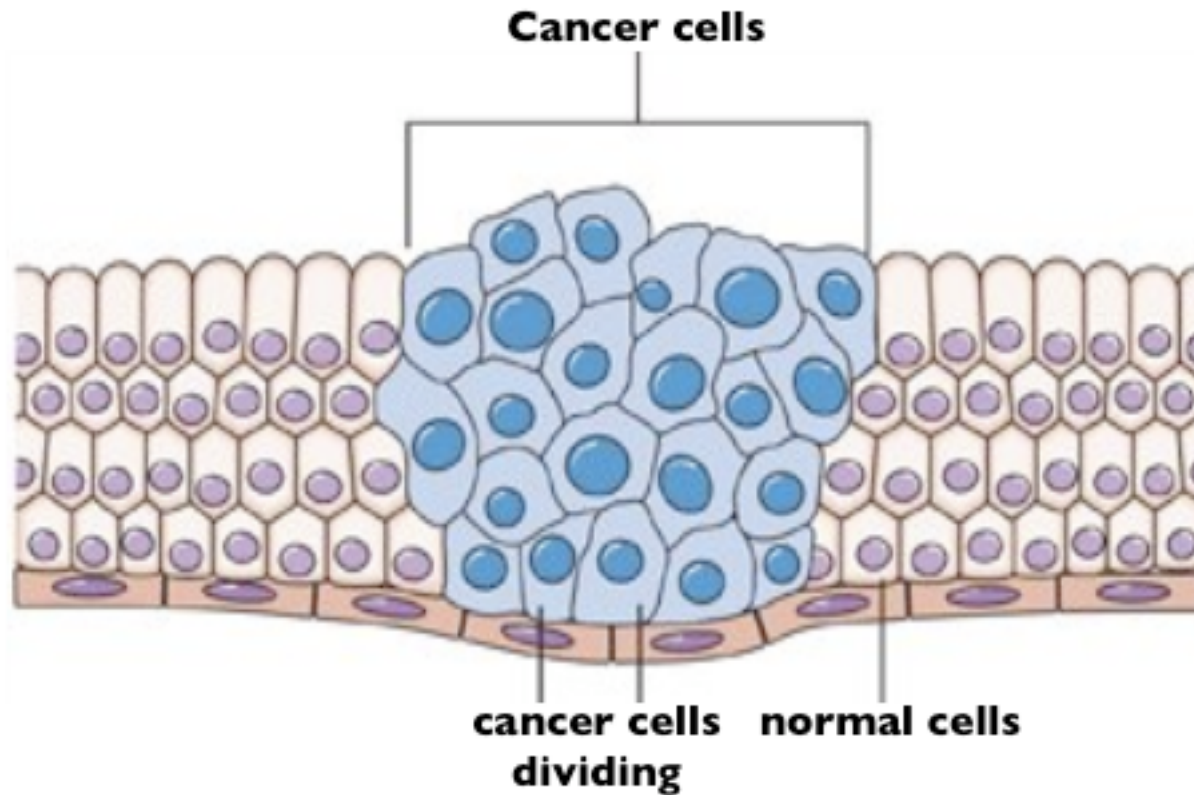
Tumores **malignos são menos diferenciados** e tem ritmo de crescimento mais rápido

Células malignas induzem a angiogênese para garantir suprimento durante a fase de rápido crescimento

NEOPLASIAS MALIGNAS

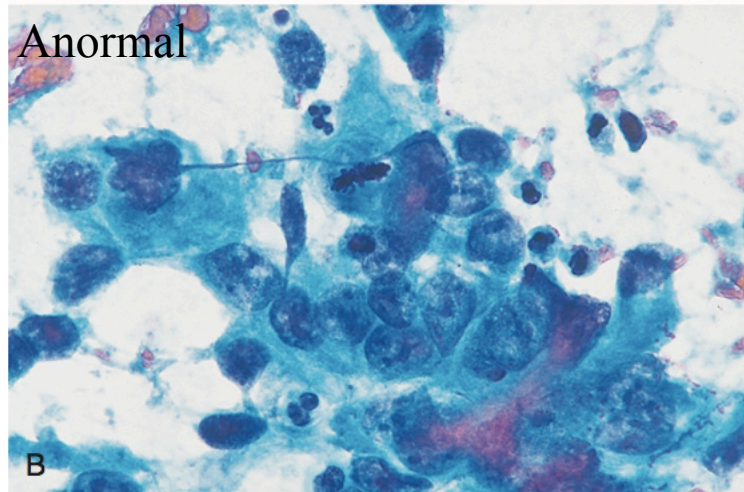
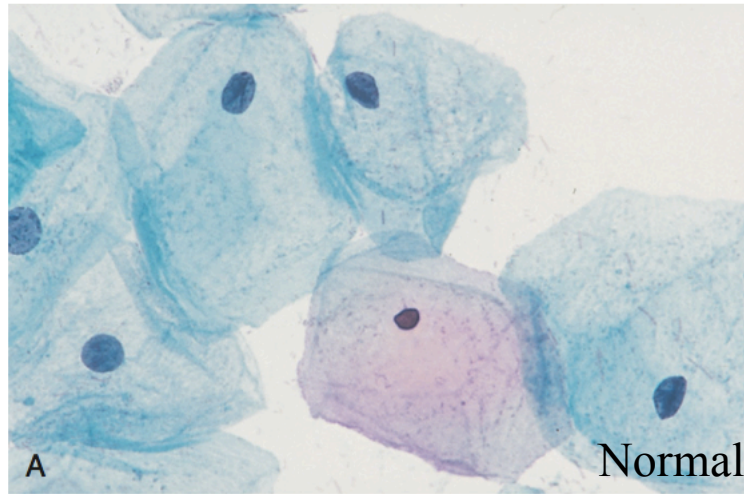
Característica e propriedades das células malignas

Crescimento e diferenciação



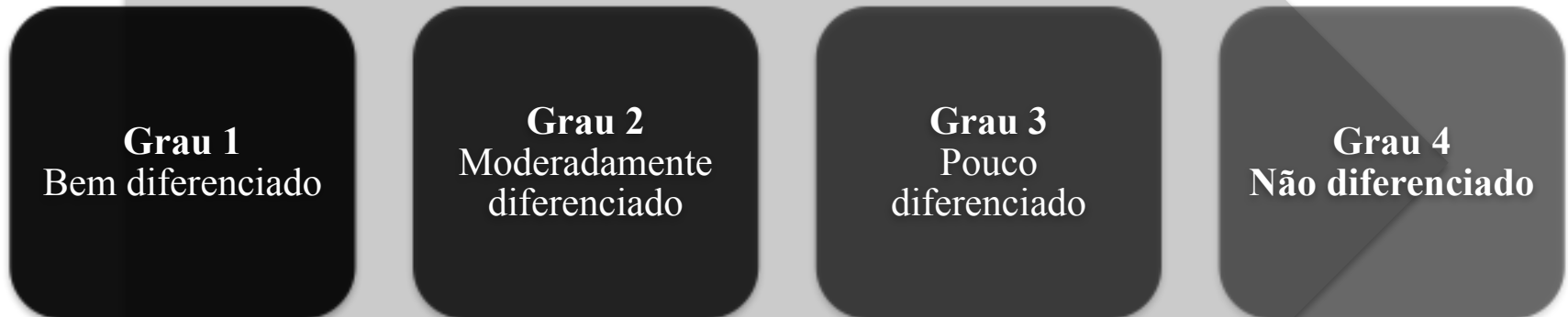
NEOPLASIAS

Papa nicolau



NEOPLASIAS

Malignidade



NEOPLASIAS MALIGNAS

Característica e propriedades das células malignas

Função celular

Perda da diferenciação pode estar associada a perda da função

Alguns perdem totalmente a função do tecido original

Alguns perdem parcialmente

Ex.: Adenoma ou carcinoma da suprarenal

Continua com função de produção de hormônios esteróides

Porém se tornam insensíveis aos mecanismos de controle

Consequência = níveis excessivos na circulação



NEOPLASIAS MALIGNAS

Característica e propriedades das células malignas

Bioquímicas

Captam mais aminoácidos

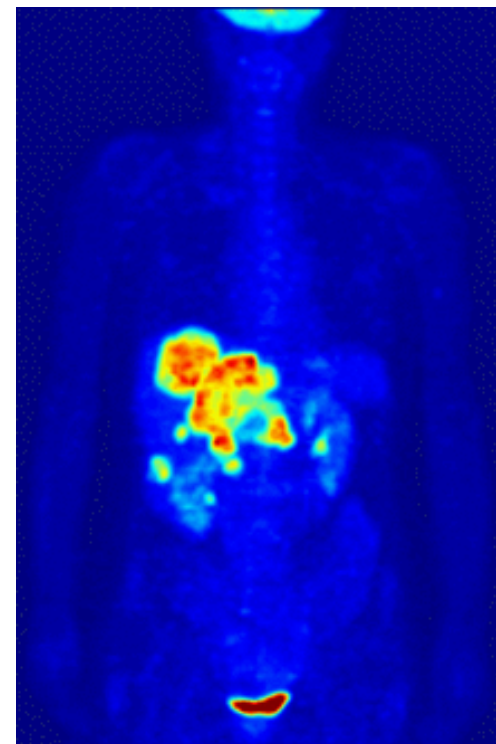
Realizam mais glicólise (suportam hipóxia)

Células cancerosas consomem muita glicose

Consumo de glicose permite rastrear localização

Características de células embrionárias

Proliferação e metabolismo rápido



Fludeoxiglicose

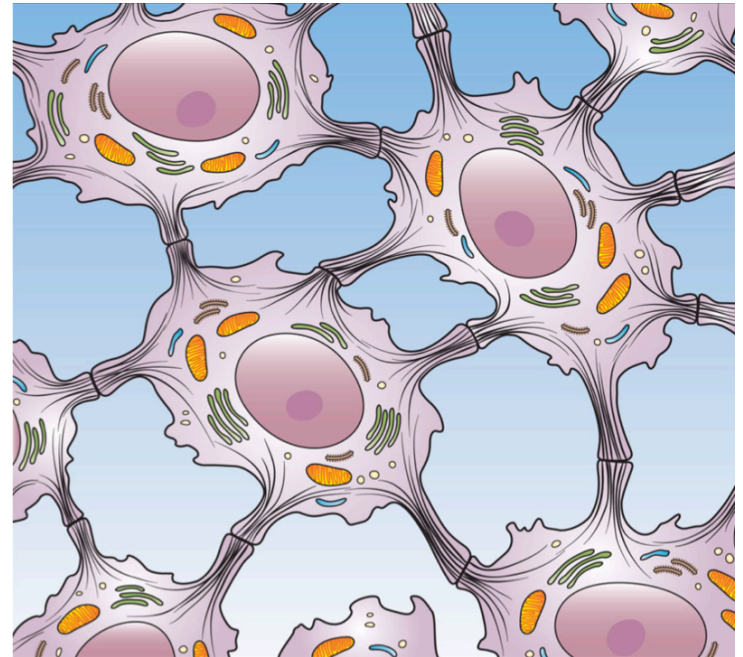
NEOPLASIAS MALIGNAS

Característica e propriedades das células malignas

Adesividade

Reduzida adesividade entre si

1. Irregularidades na membrana
2. Diminuição de estruturas juncionais
3. Redução de moléculas de adesão
4. Redução da adesão ao interstício



NEOPLASIAS MALIGNAS

Característica e propriedades das células malignas

Motilidade

Devido a menor adesividade e modificação da estrutura

Podem infiltrar tecidos adjacentes

Primeiro passo da disseminação

No novo local podem originar novas colônias tumorais

NEOPLASIAS MALIGNAS

Propagação e disseminação de neoplasias

Propriedade mais importante das células malignas

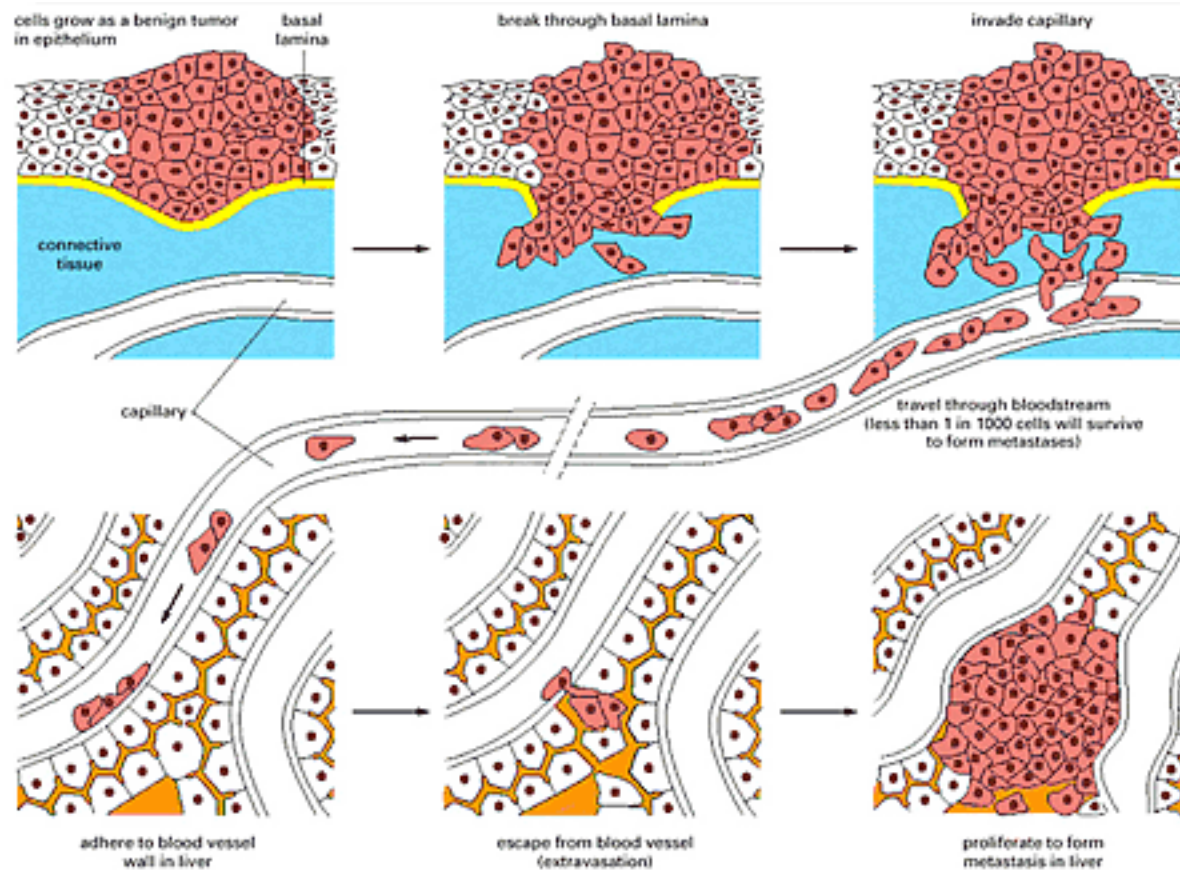
Infiltração = via de disseminação para tecidos adjacentes

A gravidade do câncer depende deste fator

Podem ser localmente invasivos mas não originar metastáses

NEOPLASIAS MALIGNAS

Propagação e disseminação de neoplasias



NEOPLASIAS MALIGNAS

Propagação e disseminação de neoplasias

Metastáse = mudança de lugar

Formação de nova lesão tumoral a partir de uma primeira sem continuidade entre as duas

Processos:

1. Destacamento das células da massa tumoral
2. Deslocamento pela matriz extracelular
3. Invasão de vasos linfáticos ou sanguíneos
4. Adesão ao endotélio do vaso no órgão alvo
5. Saída do vaso
6. Proliferação no tecido alvo

NEOPLASIAS MALIGNAS

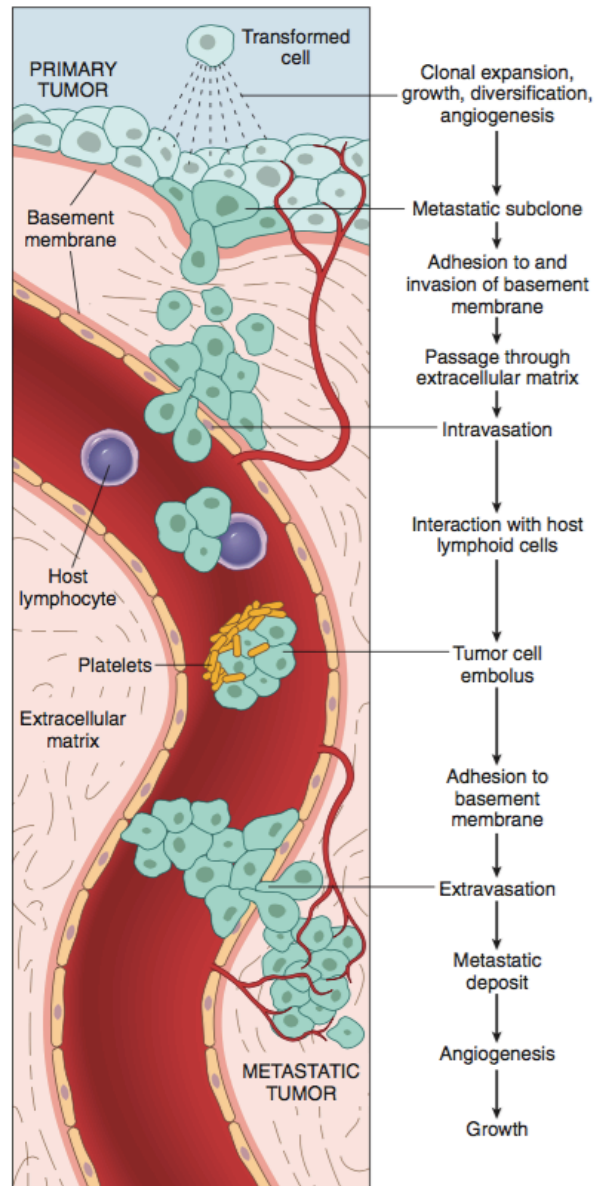
Propagação e disseminação de neoplasias

Migração da metástase para o tecido hospede não é aleatória
Alguns tecidos são mais preparados para receber a metástase
Constituem o chamado nicho pré-metastático

Teoria da Semente e do Terreno

Processo de metastização pode iniciar precocemente
Podem continuar a sofrer diferenciação no foco secundário
Pode originar uma colônia com características diferentes

NEOPLASIAS MALIGNAS



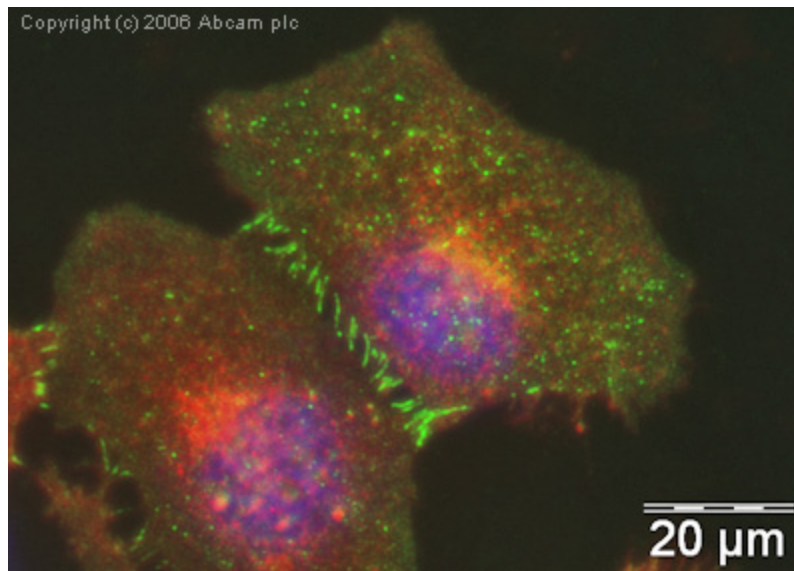
NEOPLASIAS MALIGNAS

Propagação e disseminação de neoplasias

Destacamento de células tumorais do tumor primitivo

Células normais estão aderidas umas as outras

Principal molécula – β -catenina



Inibição das moléculas que fazem a adesão celular e expressão daquelas que aumentam adesão a MEC e emissão de pseudópodes



NEOPLASIAS MALIGNAS

Propagação e disseminação de neoplasias

Deslocamento de células isoladas

É feito por movimentos amebóides orientados por agentes quimiotáticos

De origem na própria célula e no estroma

Exemplo – Carcinoma de próstata

Expressão de receptores para quimiocinas CXCR 4 e 6 relacionados com a progressão tumoral

Facilitam colonização em tecidos que possuem agonistas destes receptores – CXCL 12 e 16 – tecido ósseo



NEOPLASIAS MALIGNAS

Propagação e disseminação de neoplasias

Deslocamento em bloco

Células migram em conjunto

Depende da expressão de MMP e moléculas de adesão específicas

Moléculas TIMP inibem expressão de MMP

Quanto mais TIMP menor a invasividade de células tumorais

Células conseguem deslocar-se entre as fibras do MEC sem destruí-las

NEOPLASIAS MALIGNAS

Propagação e disseminação de neoplasias

Invasão de vasos sanguíneos e linfáticos

Migração para os vasos se dá por atração em quimiocinas produzidas em células endoteliais – CCL 19 e 21

Principalmente em capilares e vênulas de parede fina

Receptores **CCR7** nas células tumorais

Macrófagos associados as células tumorais auxiliam a penetração das células nos vasos – secretam MMPs e fatores de crescimento

NEOPLASIAS MALIGNAS

Propagação e disseminação de neoplasias

Sobrevivência de células tumorais na circulação

Na circulação células tumorais são destruídas

Sistema complemento, anticorpos, células citotóxicas

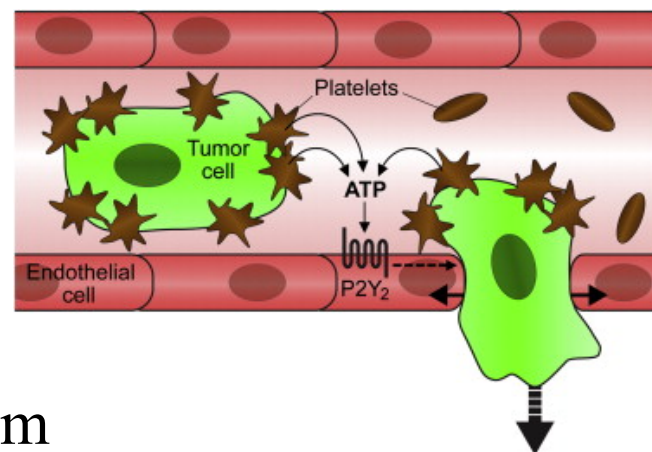
Células tumorais estimulam coagulação

Formação de capa de fibrina e plaquetas

Protege as células do ataque

99% das células tumorais na circulação morrem

Trombocitopenia ou tratamento com heparina reduz o número de metastáses



NEOPLASIAS MALIGNAS

Propagação e disseminação de neoplasias

Saída de células tumorais para os órgãos

Tem que ter moléculas de adesão que permitam se ligar ao endotélio no local de extravasamento

Depende de fatores quimiotáticos secretados no órgão de destino

Ex.: carcinoma colorretal → tecido hepático (MET e selectina E)

Células tumorais pouco diferenciadas migram para nichos (medula óssea) de onde se alojam e depois migram para os tecidos definitivos

NEOPLASIAS MALIGNAS

Propagação e disseminação de neoplasias

Nicho pré-metastático

Célula tumoral induz modificações a distância no órgão alvo

Esta mudança antecede a saída das células na circulação

A formação deste nicho indica local de instalação da metástase

Fatores sinalizadores envolvidos: VEGF, PlGF, TNF- α e TNF- β

NEOPLASIAS MALIGNAS

Vias de disseminação das neoplasias

Via linfática

Principal via de disseminação

1º sítio – linfonodo sentinela

Linfonodos acometidos aumentados de volume

Nem todo aumento de volume significa metástase

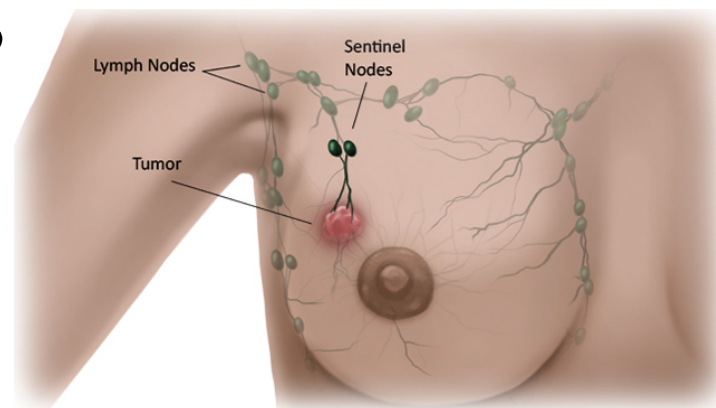
Via sanguínea

As que penetram podem ir a qualquer parte do corpo

99% das células tumorais na circulação morrem

Células tumorais podem ser detectadas na circulação

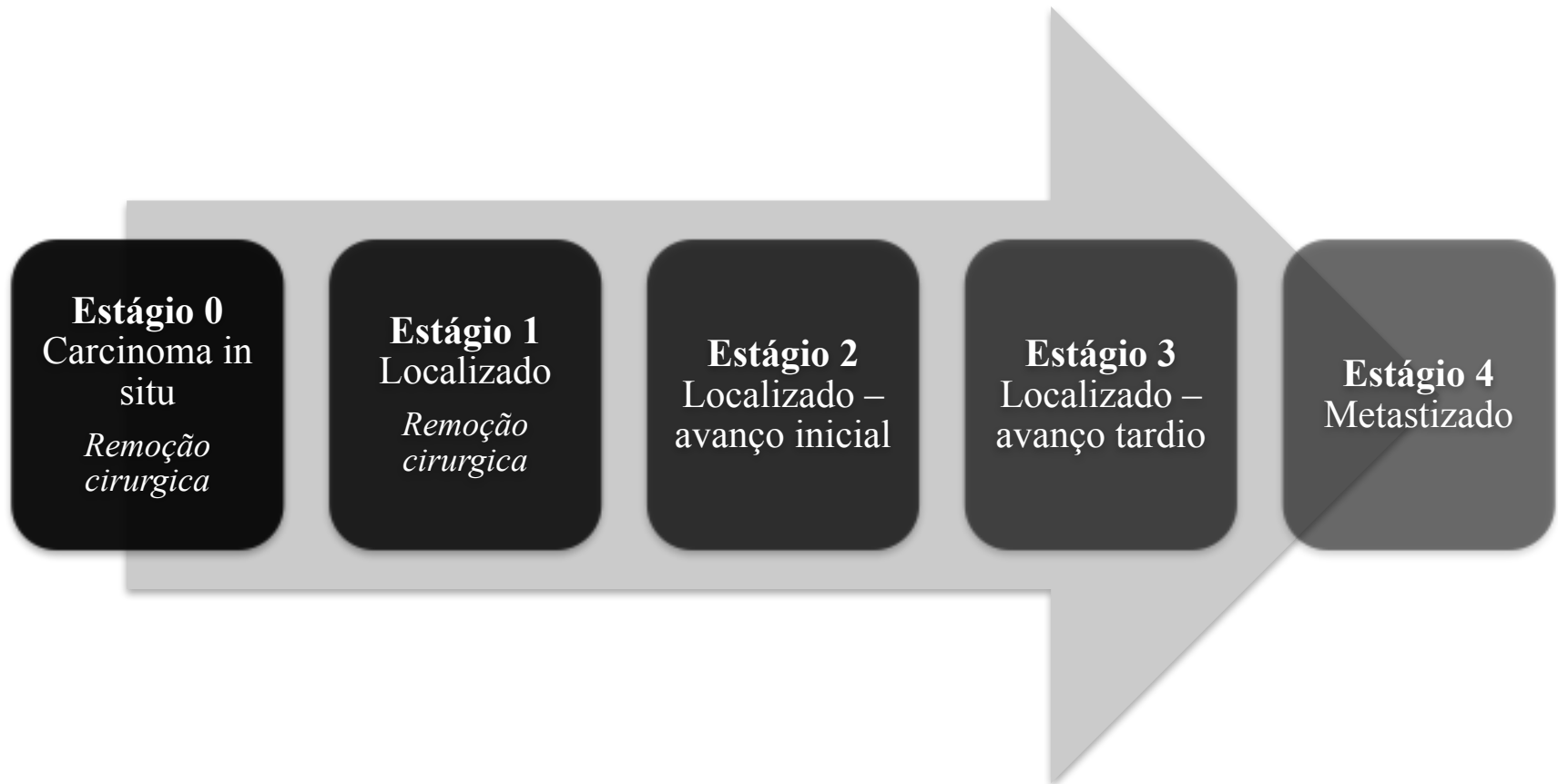
Grande número na fase de progressão do tumor



NEOPLASIAS

	Benignas	Malignas
Taxa de crescimento	Baixa	Alta
Diferenciação	Bem diferenciadas	Podem ser anaplásicas
Atipias celulares	Raras	Frequentes
Degeneração	Ausente	Presente
Crescimento	Expansivo	Infiltrativo
Cápsula	Presente	Ausente
Limites	Definidos	Impreciso
Efeitos	Inexpressivos	Graves/Letais
Recidiva	Ausente	Presente
Metástase	Ausente	Presente

NEOPLASIAS



30% dos novos diagnósticos já possuem metástase evidente
20% possui metástase oculta

NEOPLASIAS

Sistema TNM

T – Tamanho do tumor

0 – in situ

1 a 4 – Tamanhos crescentes

N – Metástase em linfonodos

0 – ausente

1 a 3 – de acordo com a região comprometida

M – Metástase em outros órgãos

0 – ausente

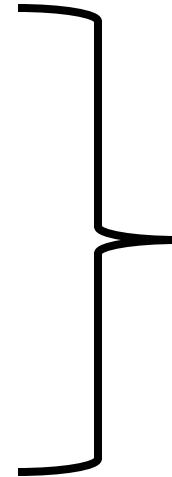
1 – presente

FORMAÇÃO E DESENVOLVIMENTO

Originam-se de células normais que sofreram mutação gênica ou alterações epigenéticas

Genes alvo de mutações no câncer:

1. Estimulam multiplicação celular
2. Inibem proliferação celular
3. Regulam apoptose
4. Regulam reparo do DNA
5. Regulam metilação e acetilação de DNA



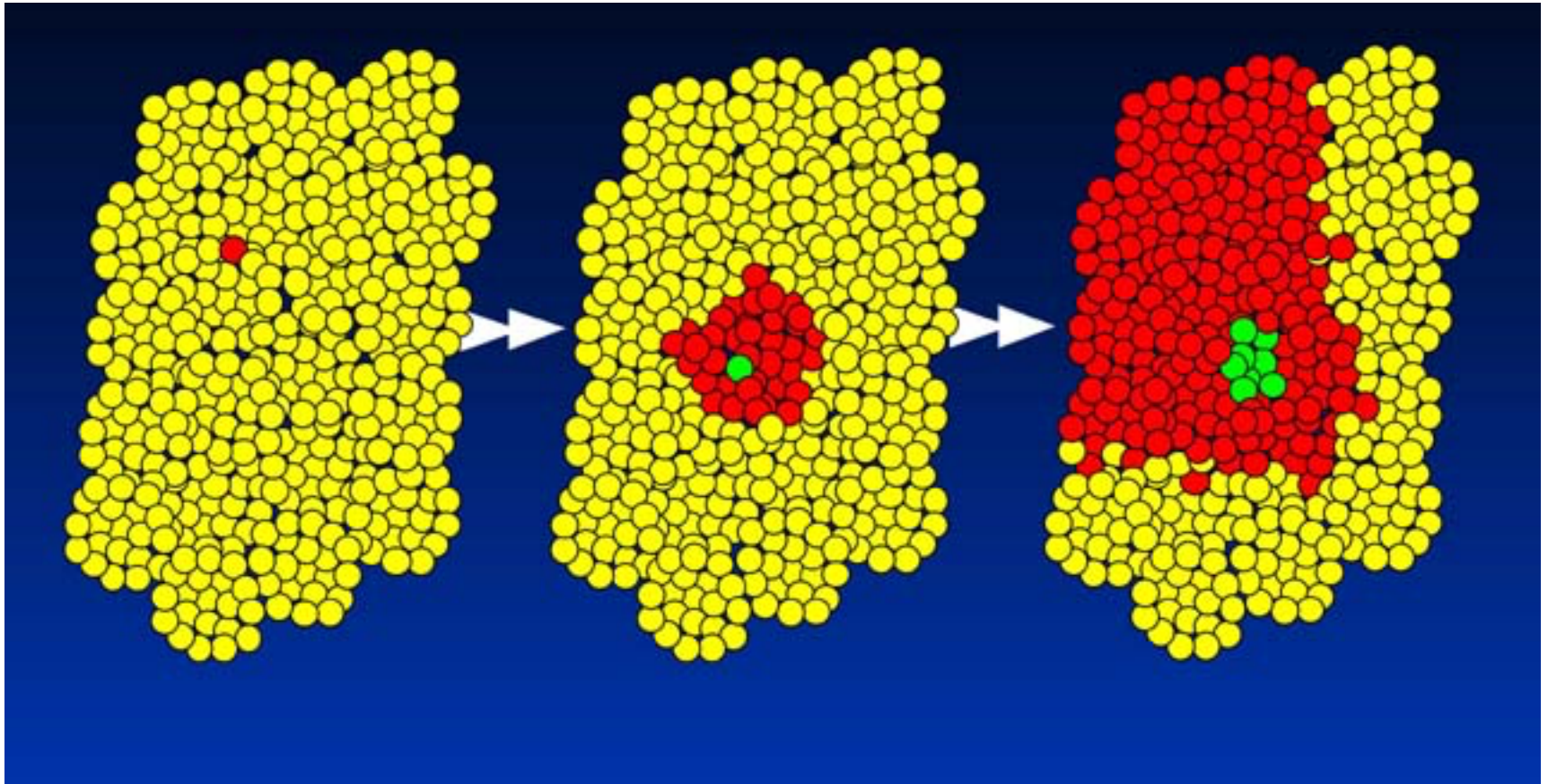
Quando mutados:
Maior sobrevivência celular
Redução apoptose
Crescimento autonomo

Genes supressores de tumor:

p53 – inibe divisão celular e ativa apoptose

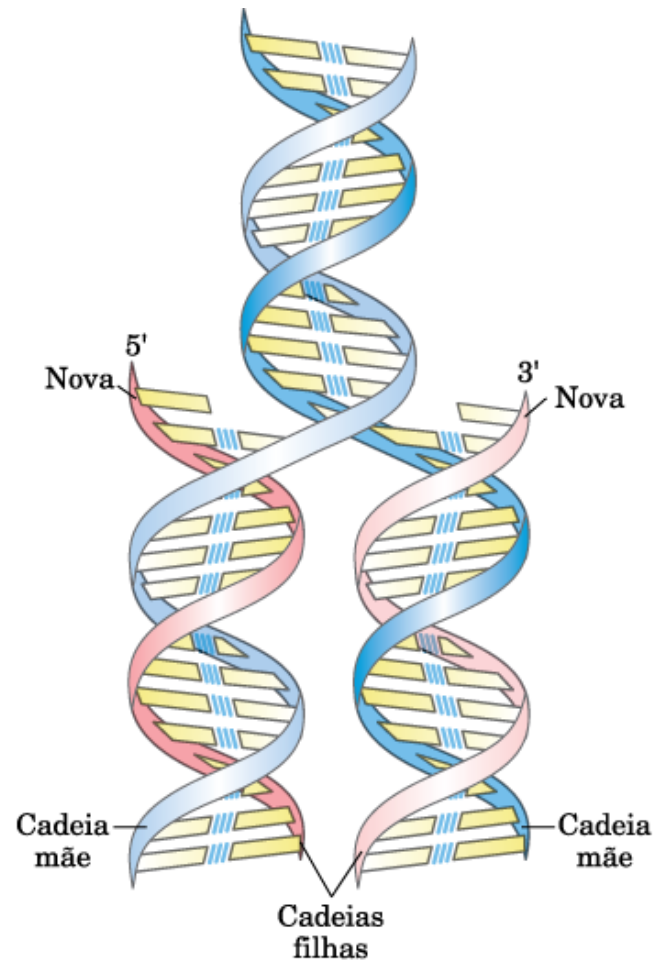
BRCA-1,-2 – atuam no reparo do DNA

FORMAÇÃO E DESENVOLVIMENTO



REPLICAÇÃO DO DNA

A replicação do DNA é semi-conservativa

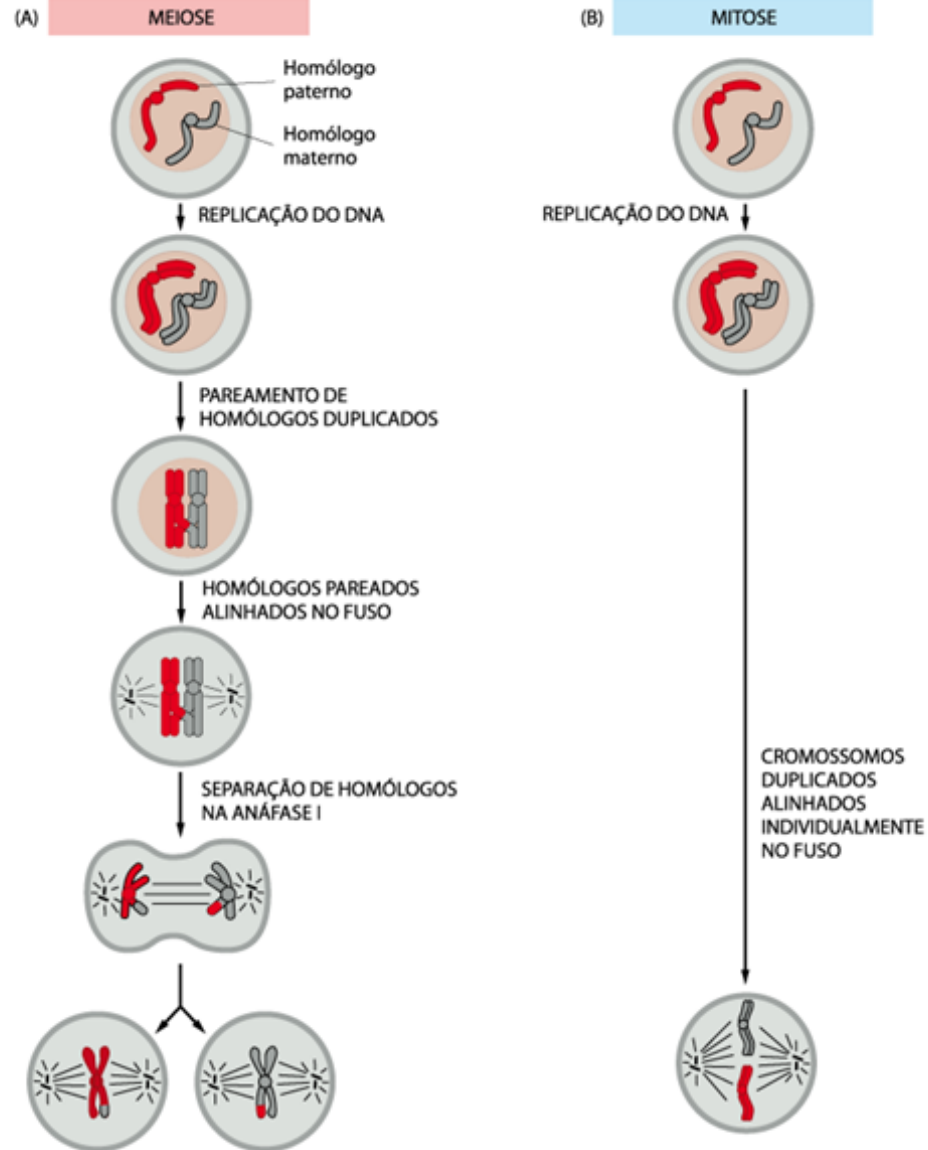


Realizada pela
DNA Polimerase

MITOSE/MEIOSE

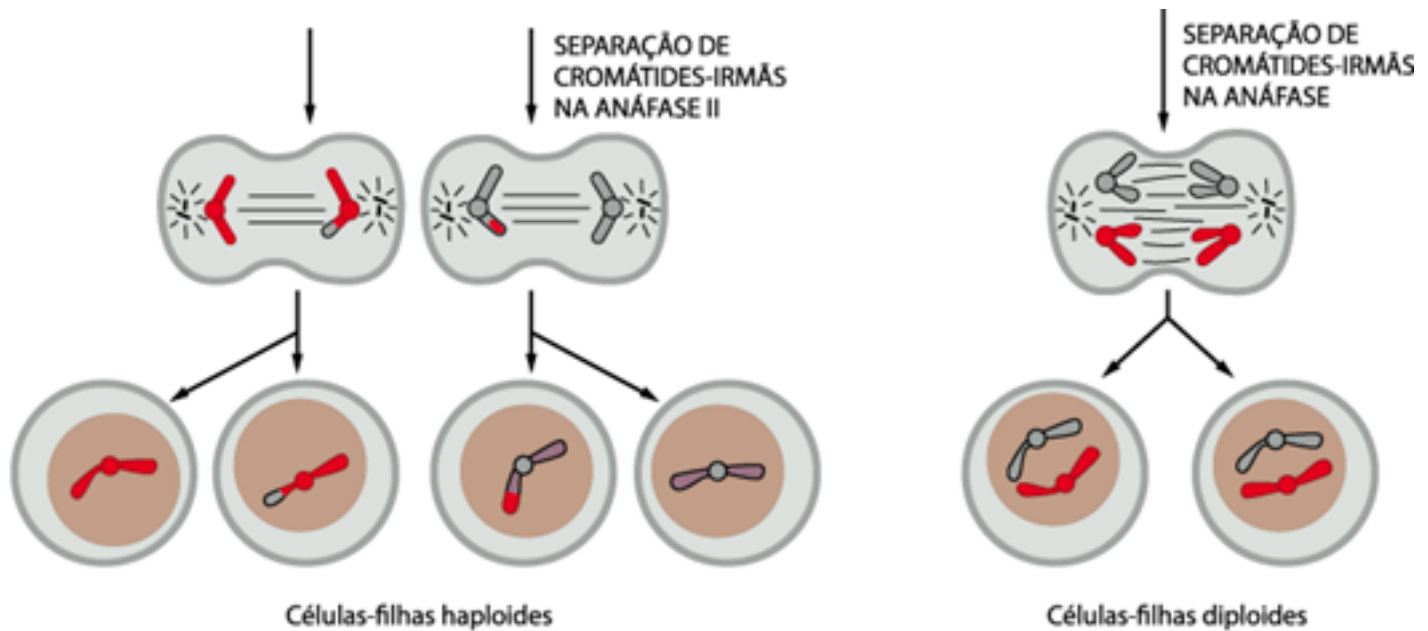
FASE S MEIÓTICA

MEIOSE I



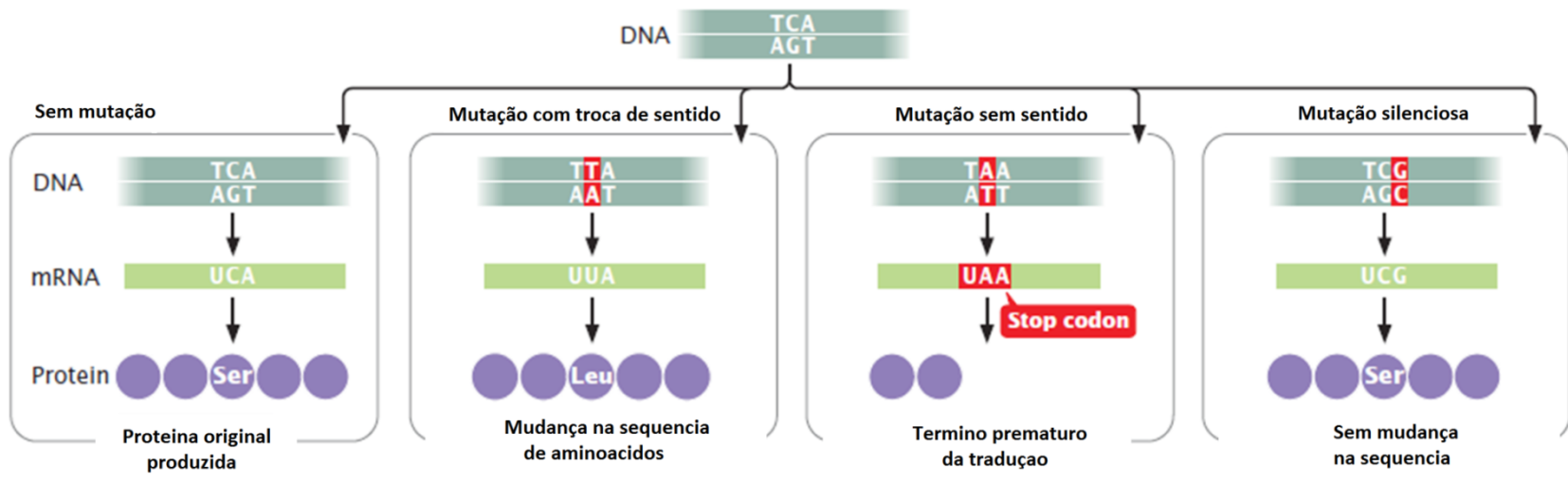
MITOSE/MEIOSE

MEIOSE II



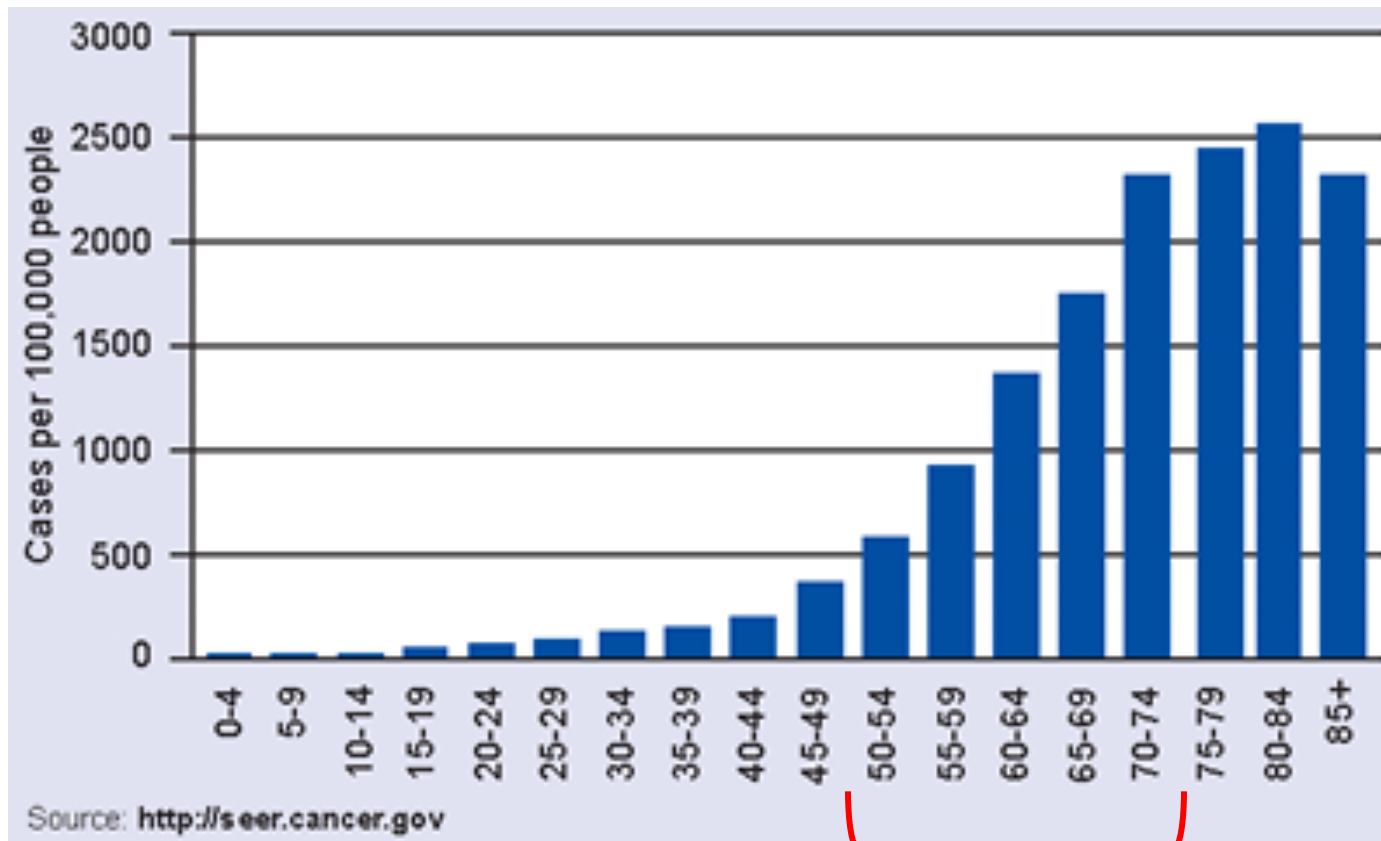
FORMAÇÃO E DESENVOLVIMENTO

Originam-se de células normais que sofreram mutação gênica ou alterações epigenéticas



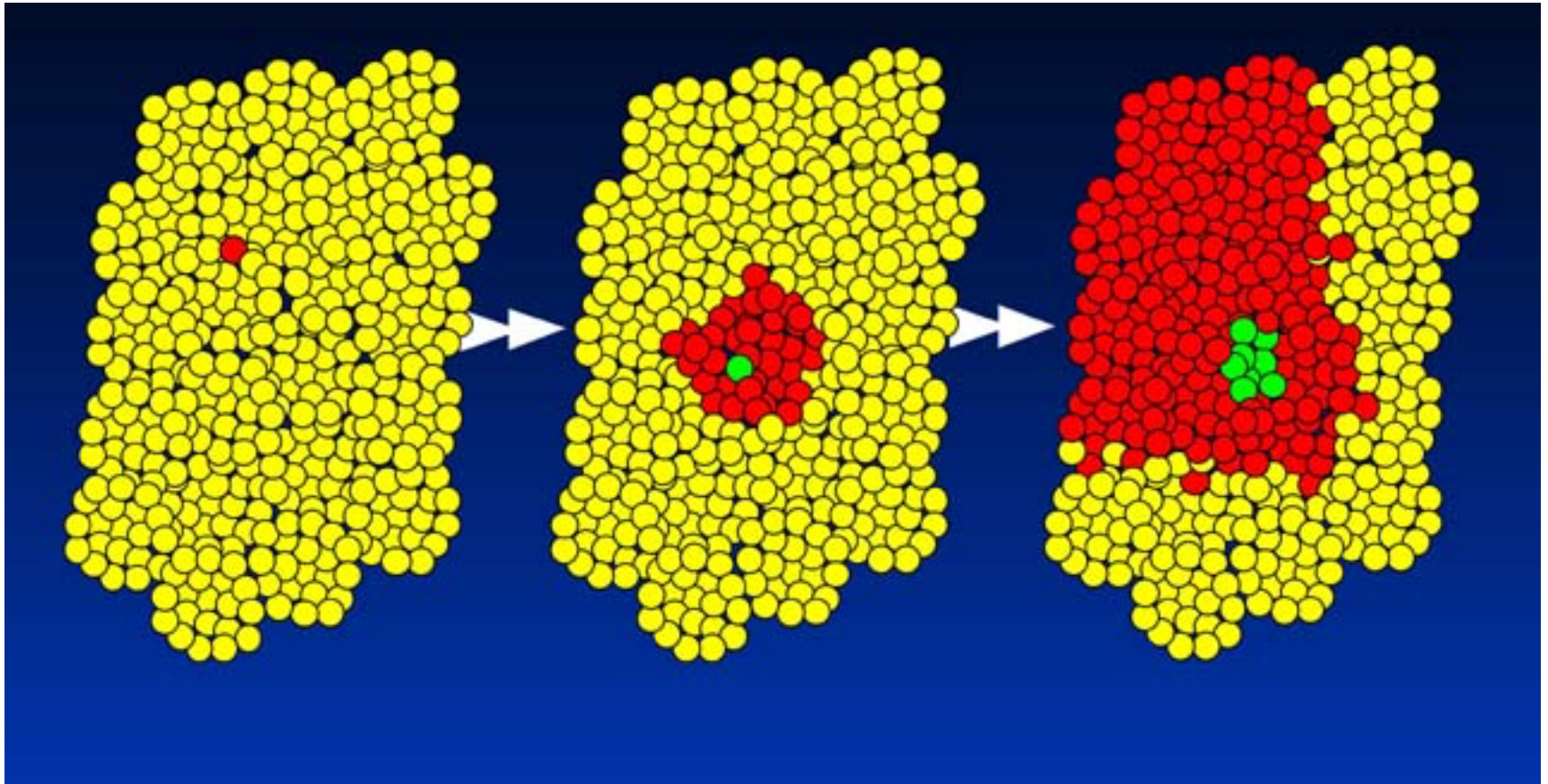
Cada ciclo de divisão celular DNA é replicado
Replicação envolve uma porcentagem baixa de erros

FORMAÇÃO E DESENVOLVIMENTO

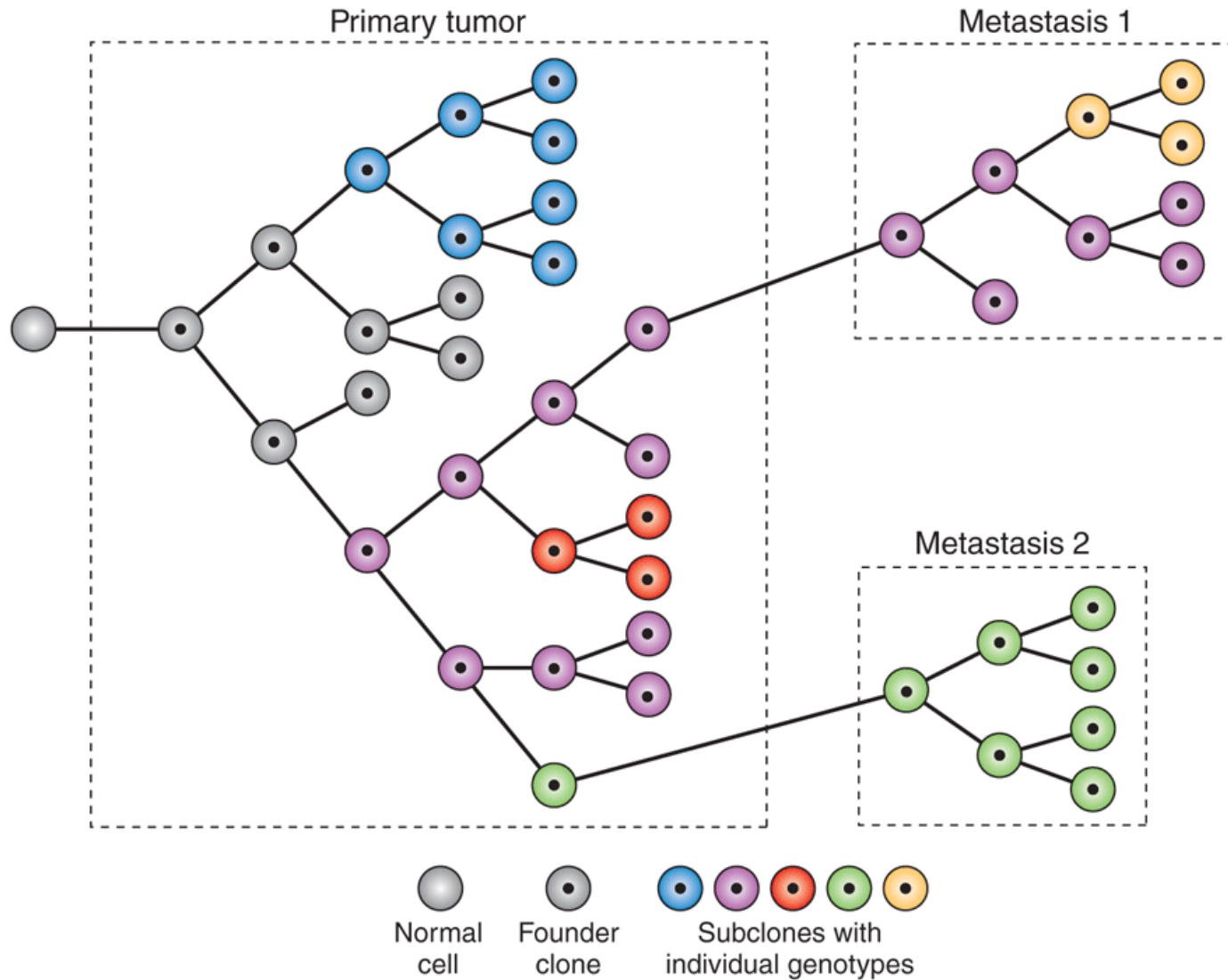


Maior mortalidade

FORMAÇÃO E DESENVOLVIMENTO



FORMAÇÃO E DESENVOLVIMENTO



Katie Vicari

FORMAÇÃO E DESENVOLVIMENTO

Alterações culminam com surgimento de células imortalizadas que adquirem capacidade de se multiplicar autonomamente

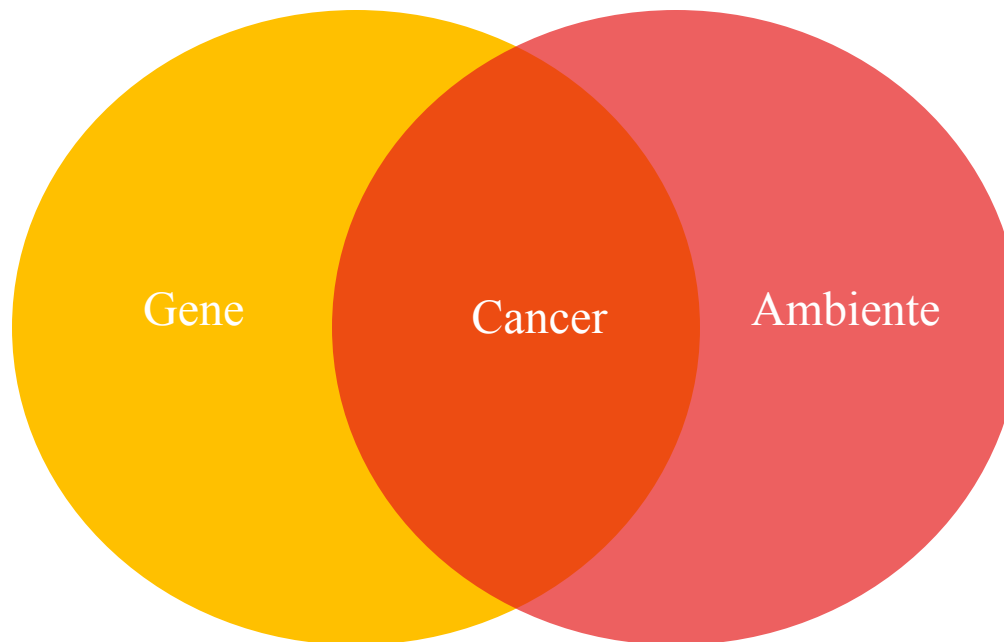
Surgimento de uma mutação favorável permite proliferação e invasão de tecidos vizinhos, com possível metastização

Formados a partir de um clone que tornou-se imortal, origina subclones com capacidade variada de invadir outros tecidos

FORMAÇÃO E DESENVOLVIMENTO

Certos agentes químicos e físicos podem facilitar o surgimentos de tumores. Indivíduo deve ser geneticamente suscetível.

Cada fator ambiental tem uma chance determinada de causar o desenvolvimento de um tumor em um determinada condição genética.



FATORES AMBIENTAIS

1. Vírus

1. HPV (genital e boca), hepatite B (risco aumentado em 200 vezes)

2. Químicos

1. Amianto
2. Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (G → T, A → G) - cigarro
3. Nitrosaminas – presente em alimentos
4. Metabólitos da aflatoxina (G → T) - fungos

3. Radiação ultravioleta (dímeros de T)

4. Radiação ionizante

Não esquecer interação com fatores hereditários



BRASIL



Região Norte

32,1% Próstata
11,4% Estômago
8,5% Traqueia, brônquio e pulmão
4,2% Cólon e reto
3,8% Leucemias
Total de neoplasias exceto de pele não melanoma: 7.450

Região Nordeste

35,9% Próstata
7,4% Estômago
7,1% Traqueia, brônquio e pulmão
5,1% Cavidade Oral
4,4% Cólon e Reto
Total de neoplasias exceto de pele não melanoma: 32.130

Região Centro Oeste

36,2% Próstata
8,1% Traqueia, brônquio e pulmão
6,9% Cólon e reto
6,7% Estômago
4,2% Cavidade Oral
Total de neoplasias exceto de pele não melanoma: 14.780

Região Sul

25,6% Próstata
13,9% Traqueia, brônquio e pulmão
6,8% Cólon e reto
5,9% Estômago
5,7% Esôfago
Total de neoplasias exceto de pele não melanoma: 37.080

Região Sudeste

30,3% Próstata
8,6% Cólon e reto
7,7% Traqueia, brônquio e pulmão
6% Estômago
5,7% Cavidade Oral
Total de neoplasias exceto de pele não melanoma: 103.750

BRASIL



Região Norte

28,62% Colo do útero
19,38% Mama feminina
7,34% Glândula Tireoide
5,83% Estômago
5,12% Traqueia, Brônquio e Pulmão
Total de neoplasias exceto de pele não melanoma: 11.230

Região Nordeste

31,90% Mama feminina
17,96% Colo do útero
6,66% Cólon e Reto
6,01% Glândula Tireoide
5,64% Traqueia, Brônquio e Pulmão
Total de neoplasias exceto de pele não melanoma: 45.870

Região Centro Oeste

47,56% Mama feminina
27,71% Colo do útero
14,71% Cólon e reto
9,13% Traqueia, Brônquio e Pulmão
6,76% Estômago
Total de neoplasias exceto de pele não melanoma: 20.930

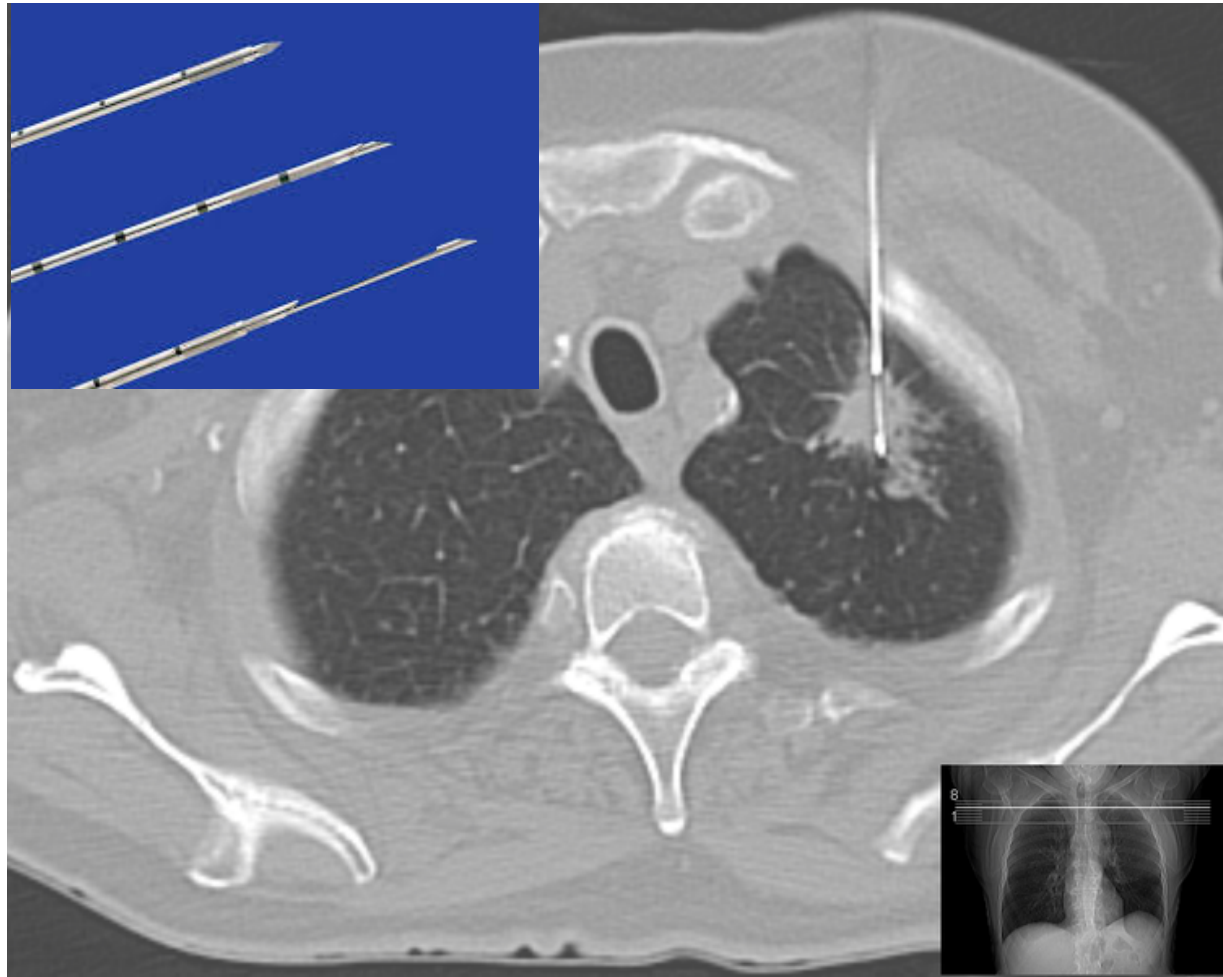
Região Sudeste

68,93% Mama feminina
23,01% Cólon e Reto
15,53% Colo do útero
15,02% Glândula Tireoide
11,22% Traqueia, Brônquio e Pulmão
Total de neoplasias exceto de pele não melanoma: 139.850

Região Sul

64,80% Mama feminina
19,85% Cólon e Reto
18,58% Traqueia, brônquio e pulmão
13,88% Colo do útero
10,28% Glândula Tireoide
Total de neoplasias exceto de pele não melanoma: 42.760

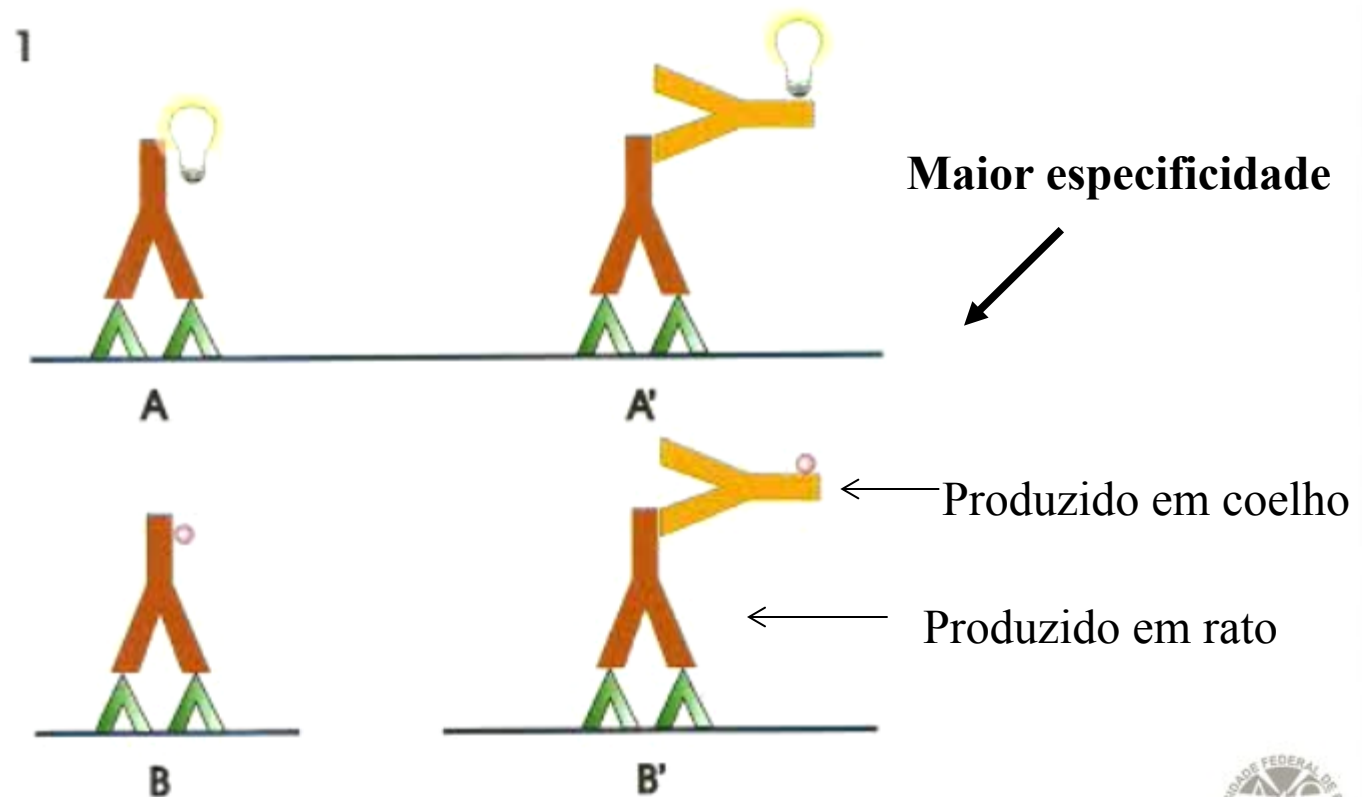
BIÓPSIAS



Biópsia em caso de suspeita de câncer pulmonar
guiada por tomografia computadorizada

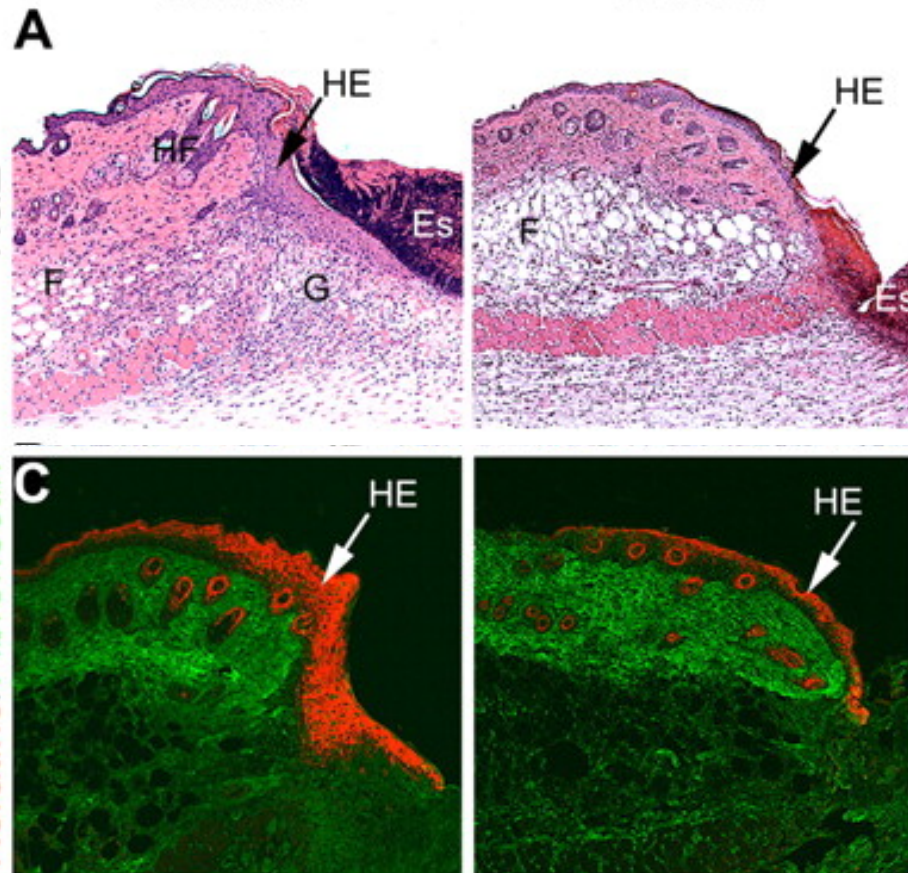
IMUNO-HISTOQUÍMICA

Imunofluorescência direta e indireta



BIÓPSIAS

Tecidos corados com anticorpos fluorescentes podem ser analisados em microscópio de fluorescência



IMUNO-HISTOQUÍMICA

Aplicações

Muito importante em certo tipo de neoplasias

Classificação precisa depende da identificação de proteínas específicas expressas pelo tipo celular

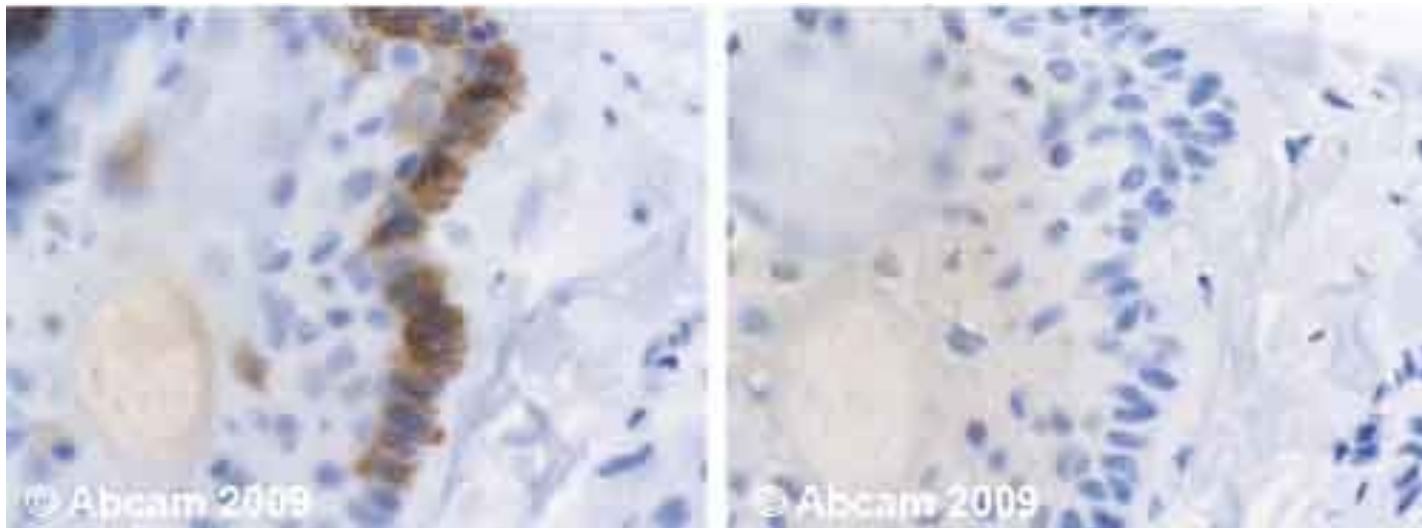
Podem ajudar na identificação da sede primária do tumor

Identificação de micrometástases em linfonodos sentinelas

IMUNO-HISTOQUÍMICA

Aplicações

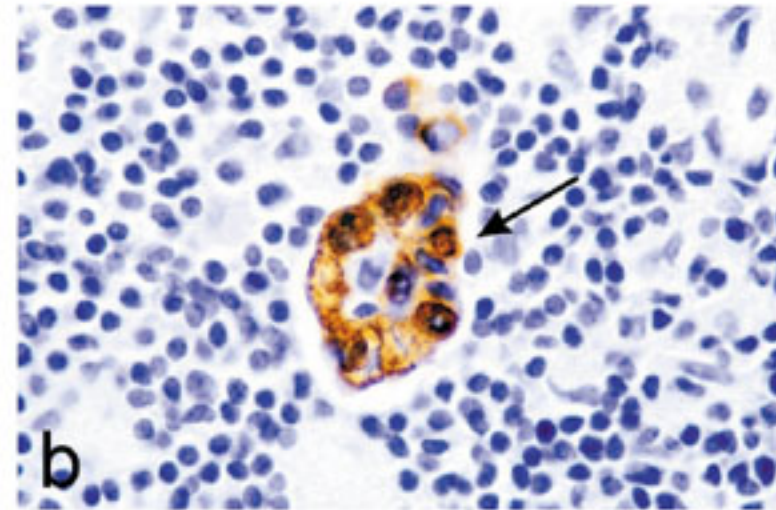
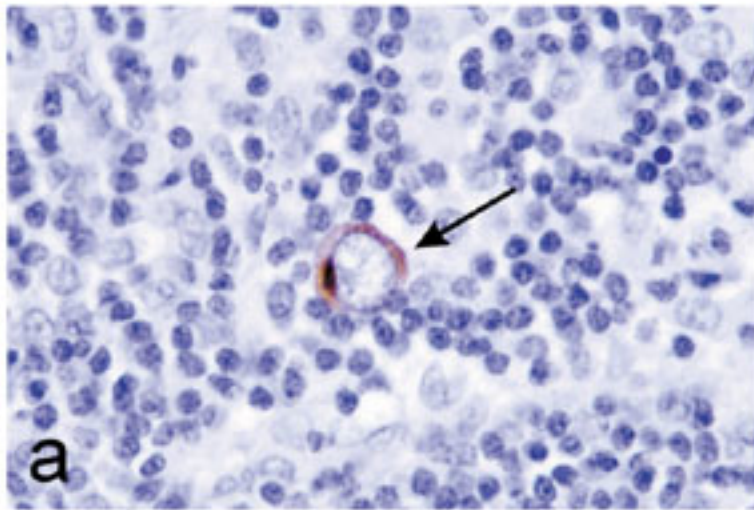
Diagnóstico de neoplasias



IMUNO-HISTOQUÍMICA

Aplicações

Diagnóstico de metástase em linfonodos
Anticorpo anticitoqueratina – caract. de céls. epiteliais



IMUNO-HISTOQUÍMICA

Aplicações

Diagnóstico de neoplasias

Proteína Ki67 – comum em neoplasias de mama

Muito presente nas células que estão se dividindo

< 10% - normal

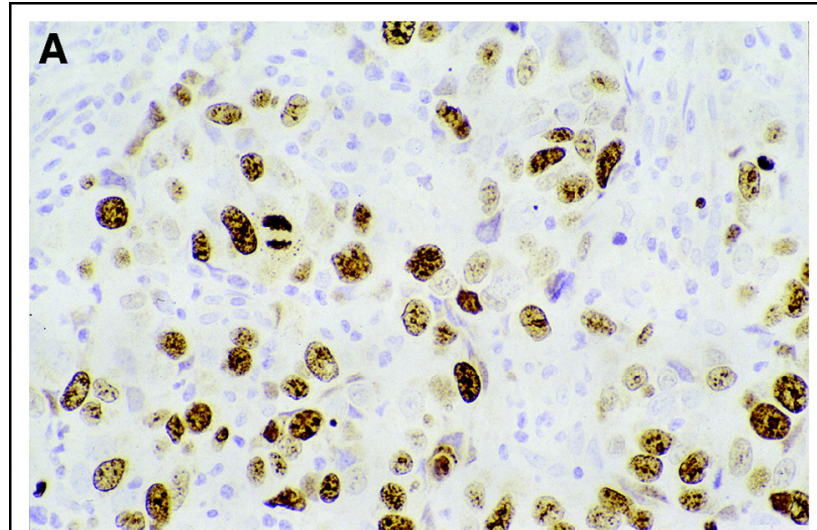
10 – 20% - intermediário

> 20% - alto

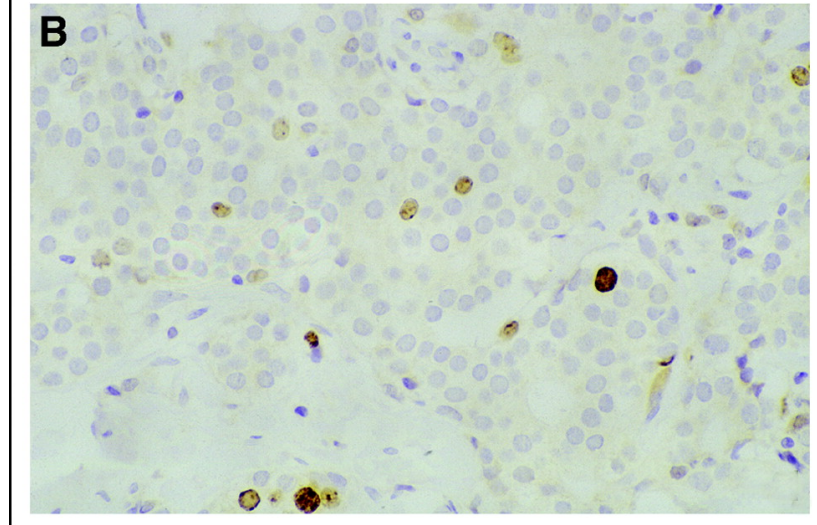
IMUNO-HISTOQUÍMICA

Neoplasia de mama

Proliferação alta



Proliferação baixa



IMUNO-HISTOQUÍMICA

Aplicações

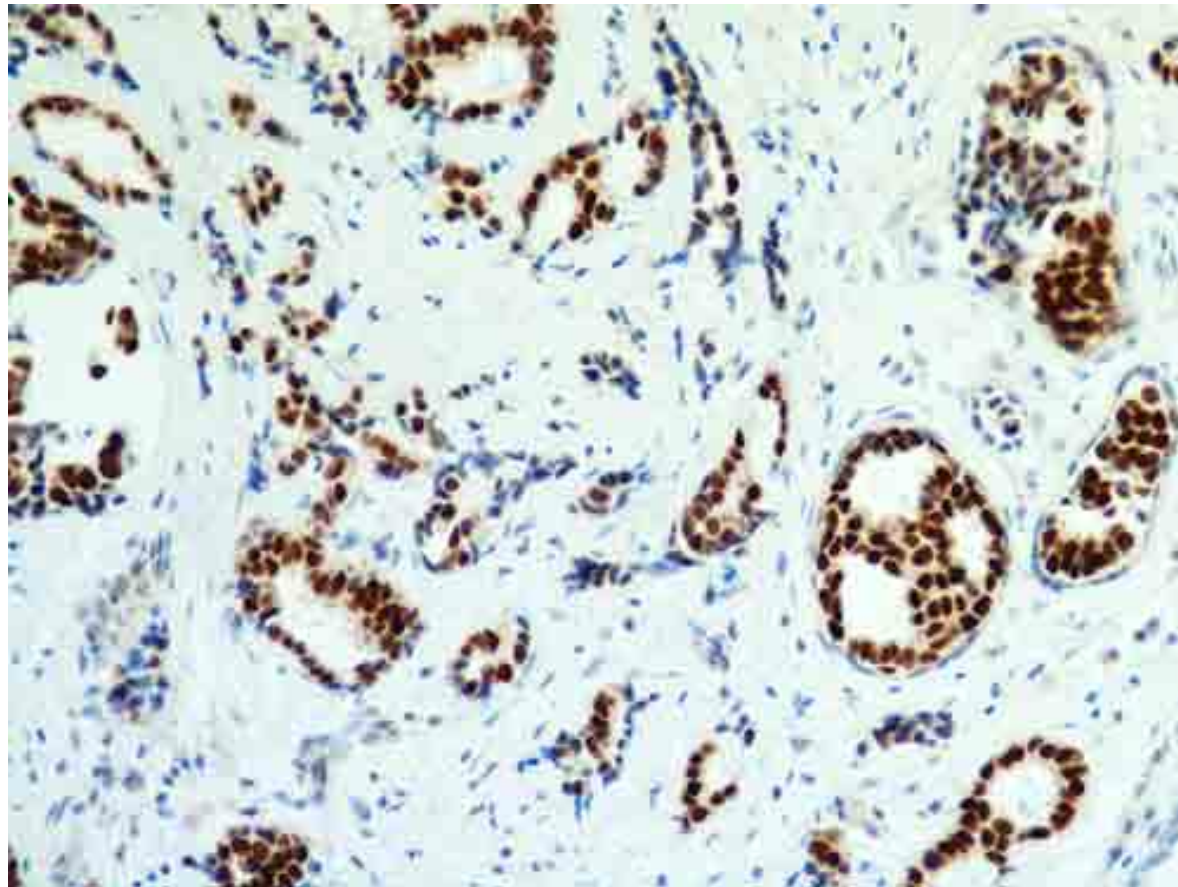
Diagnóstico de neoplasias

Presença de receptores para Estrogenio e Progesterona

Recomendação: Uso de tratamentos que reduzem os níveis hormonais e reduzem taxa de crescimento da neoplasia

IMUNO-HISTOQUÍMICA

Neoplasia de mama positiva para ER

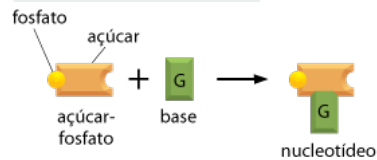


TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR

Hibridação molecular

Característica da estrutura do DNA – bases são complementares

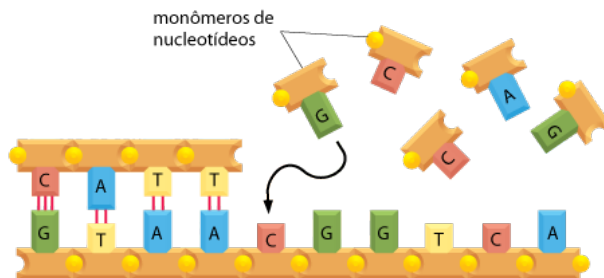
(A) bloco de construção de DNA



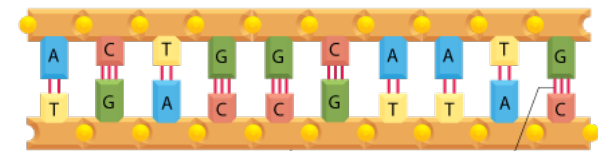
(B) fita de DNA



(C) polimerização de uma nova fita a partir de um molde



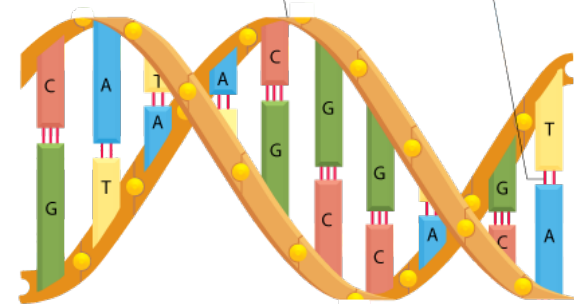
(D) DNA de fita dupla



esqueleto de açúcar-fosfato

pares de bases ligados por ligações de hidrogênio

(E) dupla hélice de DNA



TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR

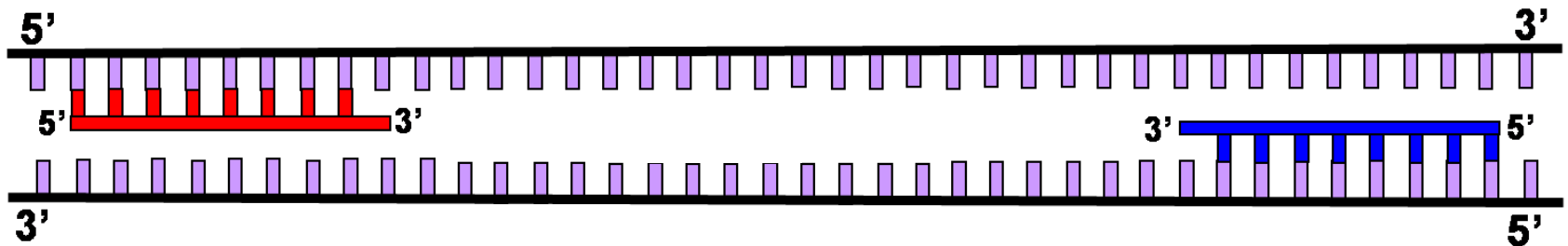
Hibridação molecular

Sondas de DNA

São como os anticorpos porém para sequências específicas de DNA

Sondas são acopladas a compostos fluorescentes ou radioativos

Qualquer tipo de amostra pode ser submetido a esta técnica



TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR

Alterações cromossômicas são comuns em diversas neoplasias

Translocações

Genes mudam de posição ou de cromossomo

Amplificações

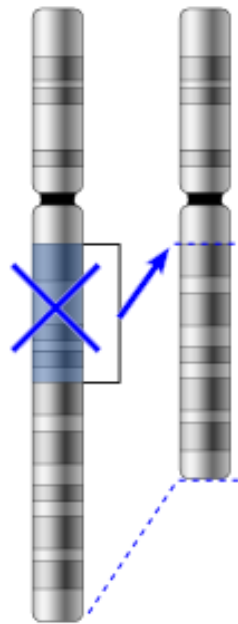
Genes ou regiões gênicas são duplicadas

Deleções

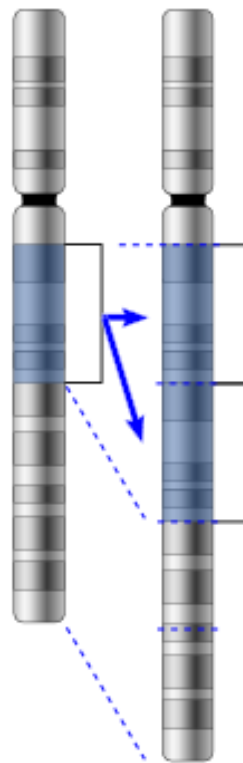
Genes são deletados e não são mais detectados



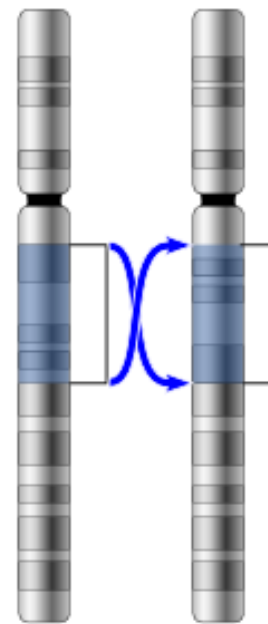
ALTERAÇÕES NÍVEL CROMOSSÔMICO



Deleção

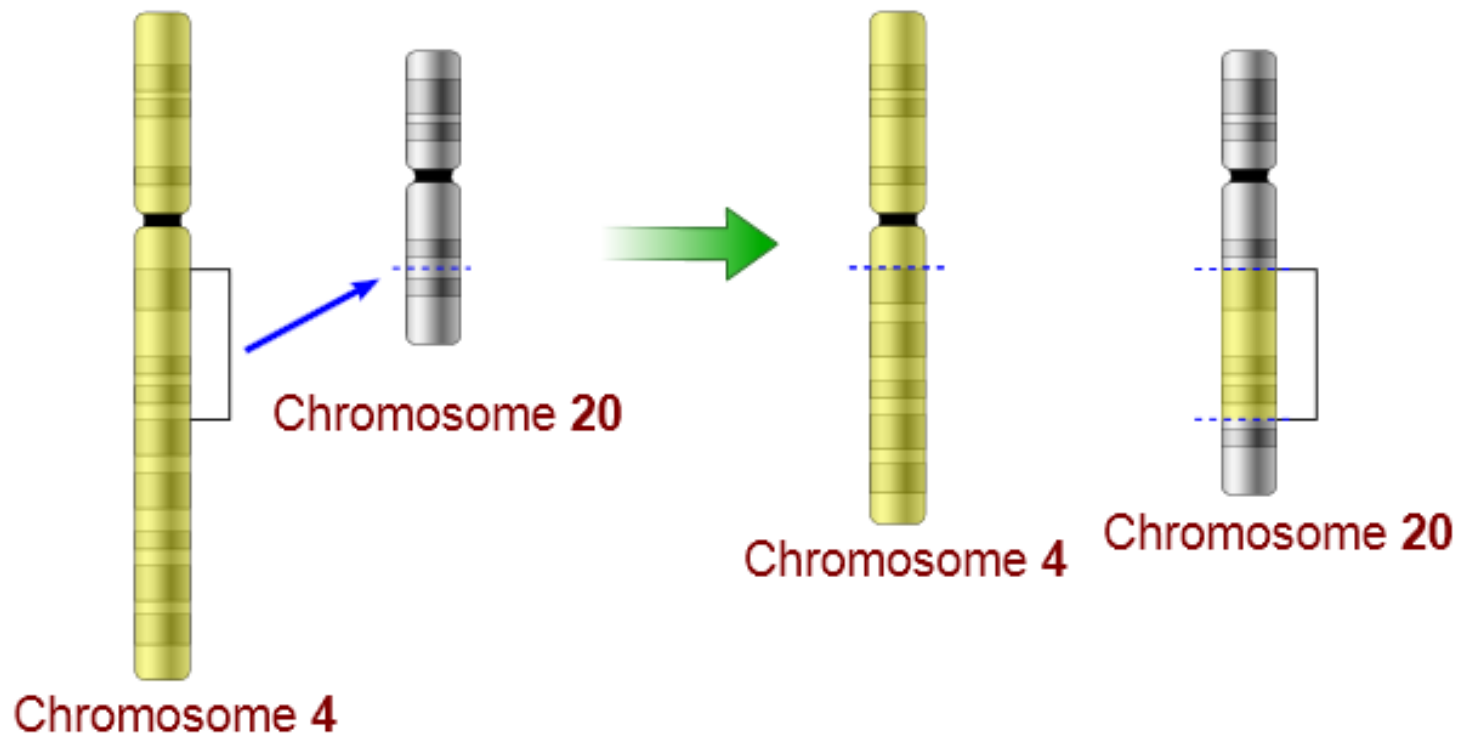


Duplicação



Inversão

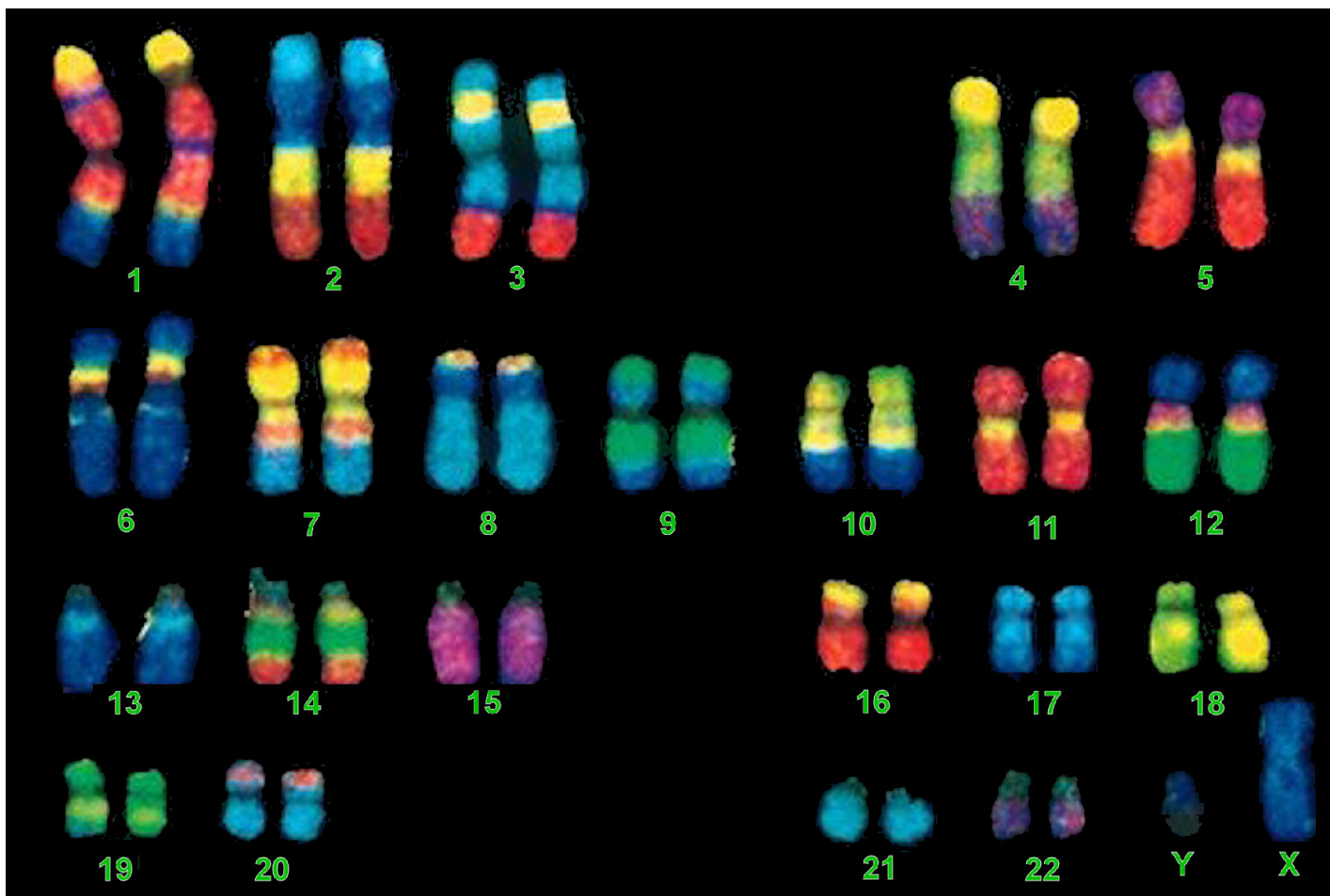
ALTERAÇÕES NÍVEL CROMOSSÔMICO



Translocação

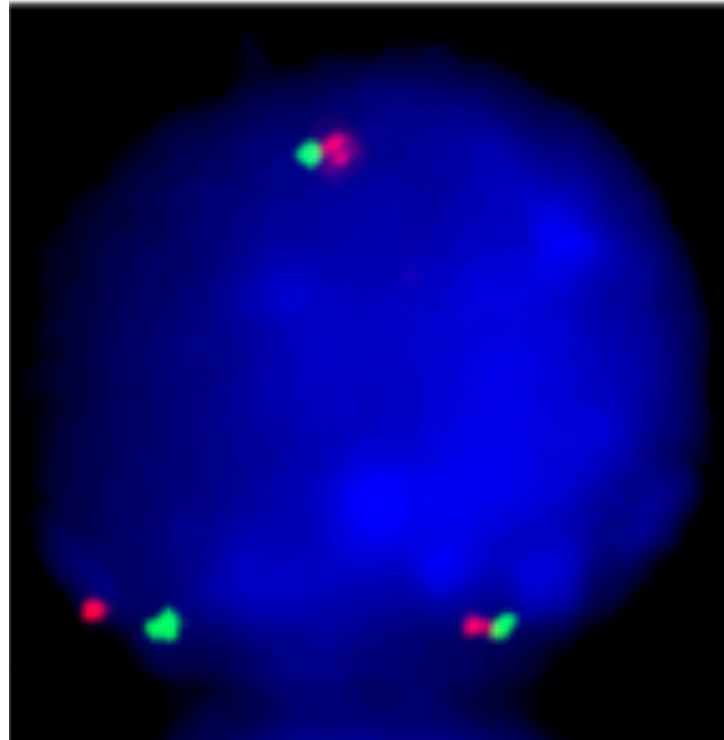
TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR

FISH – hibridização fluorescente in situ
“Coloração de cromossomos”



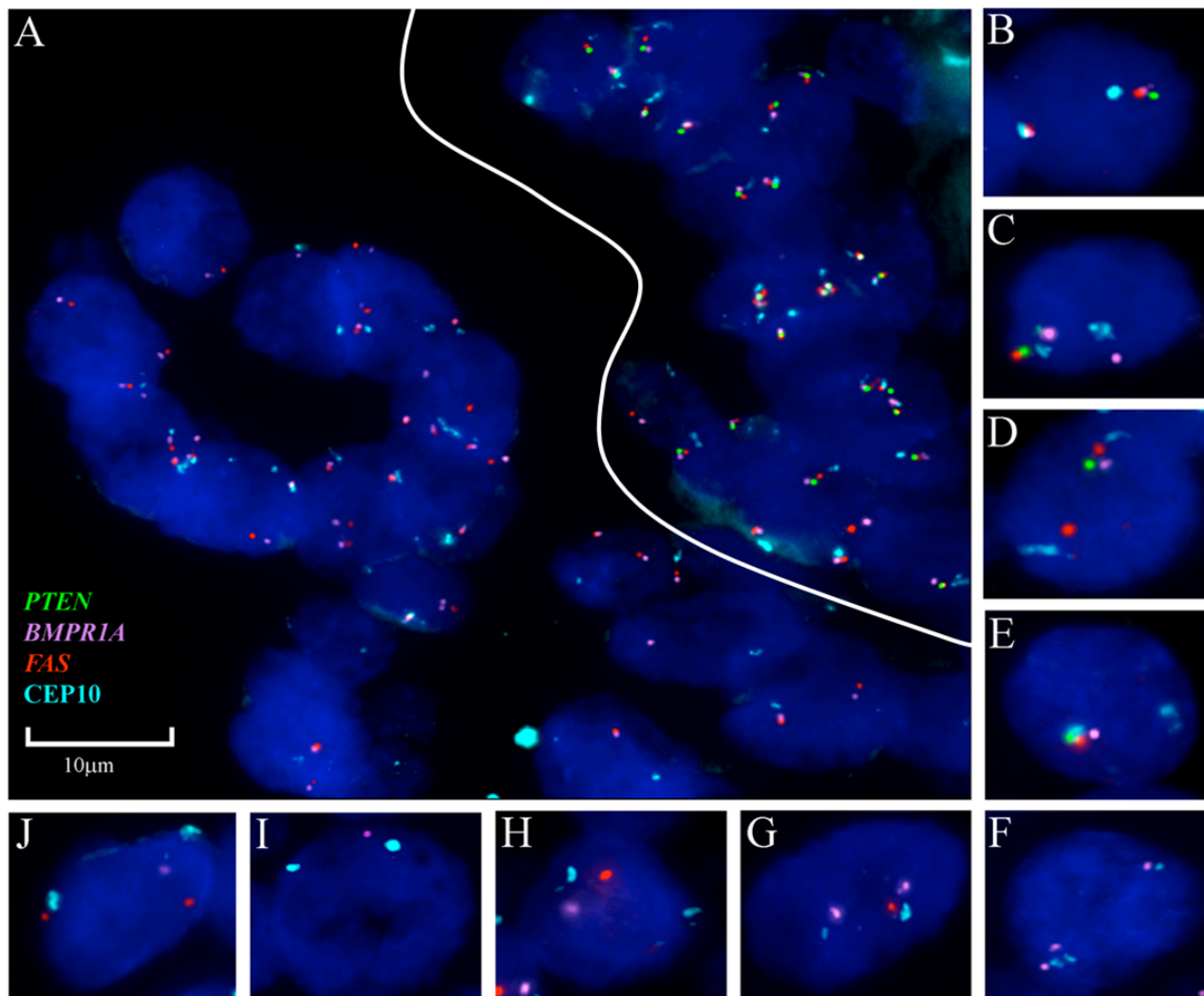
TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR

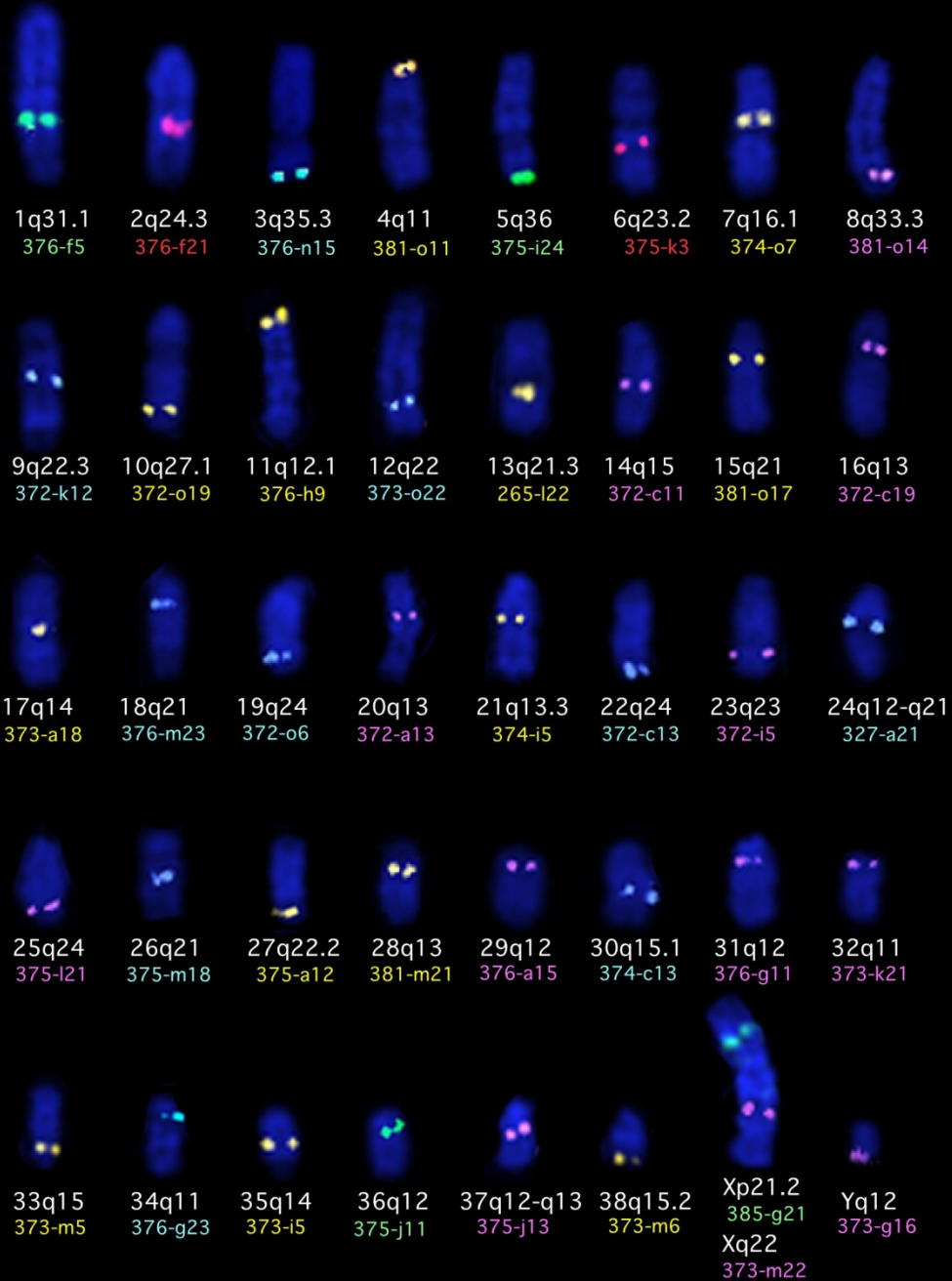
Sonda para sequência do cromossomo 3 - Leucemia



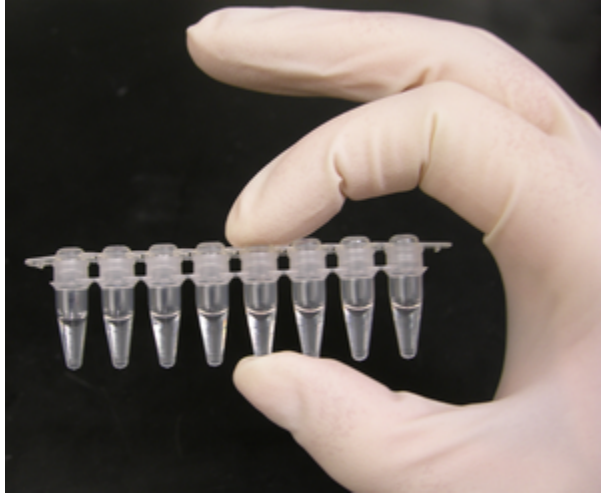
TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR

Deleção do gene PTEN em cancer de prostata





REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE



Reação em cadeia da polimerase:

Funciona como uma replicação *in vitro*

São adicionados todos os ingredientes para o funcionamento da **DNA polimerase**

1. Água
2. $MgCl_2$
3. Tampão
4. dNTPs (A, T, C, G)
5. Taq DNA Polimerase
6. Primers
7. DNA

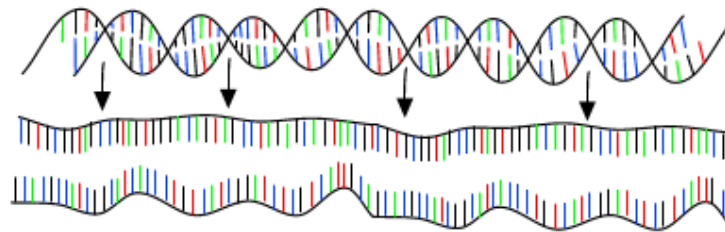


Termociclador: controle da temperatura

REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

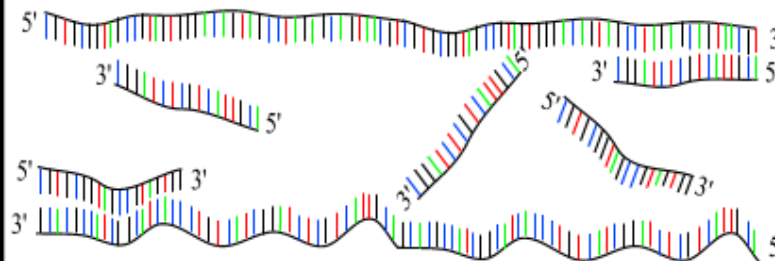
PCR : Polymerase Chain Reaction

30 - 40 cycles of 3 steps :



Step 1 : denaturation

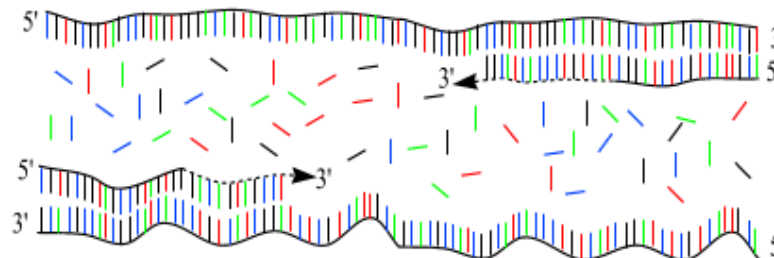
1 minut 94 °C



Step 2 : annealing

45 seconds 54 °C

forward and reverse primers !!!



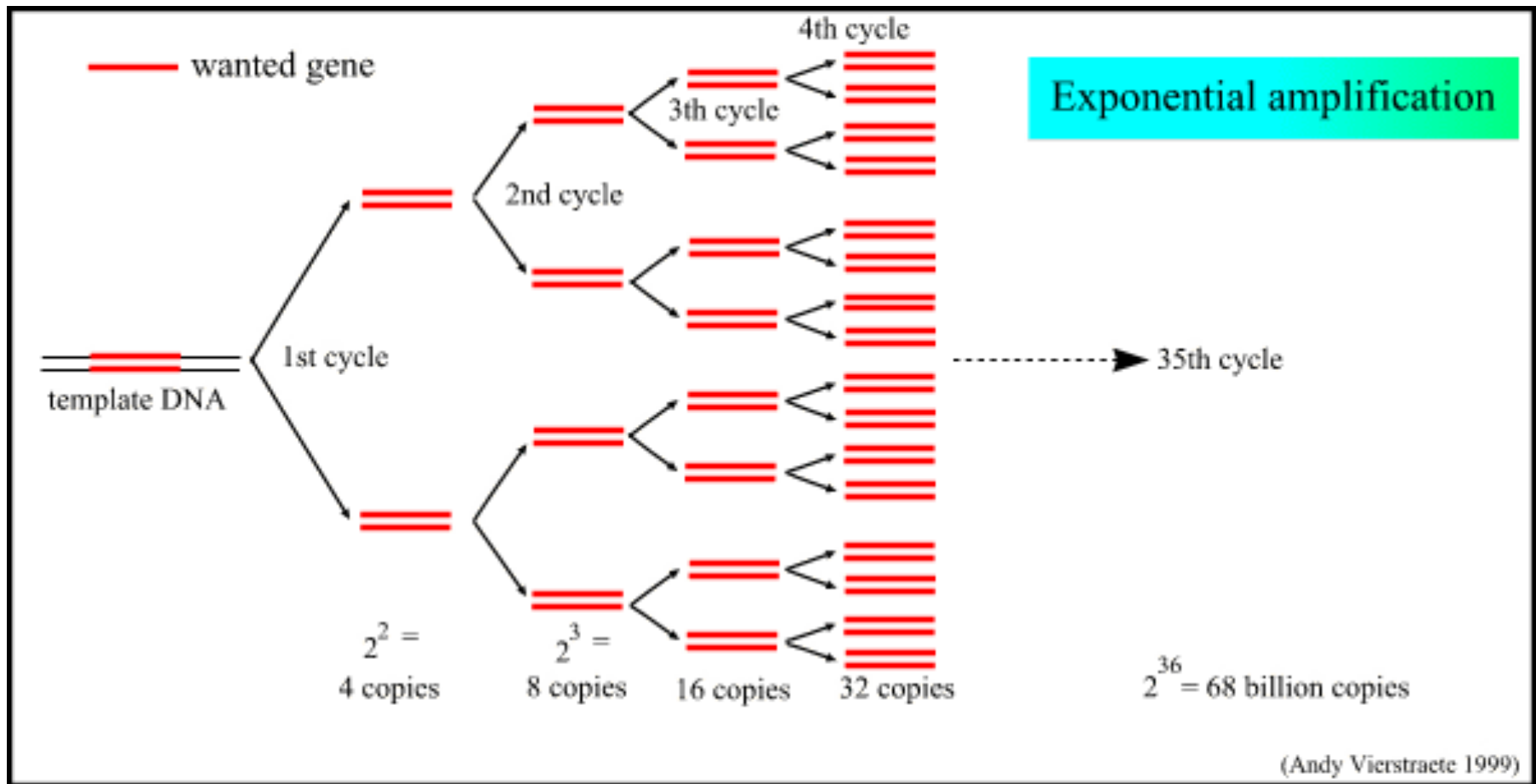
Step 3 : extension

2 minutes 72 °C
only dNTP's

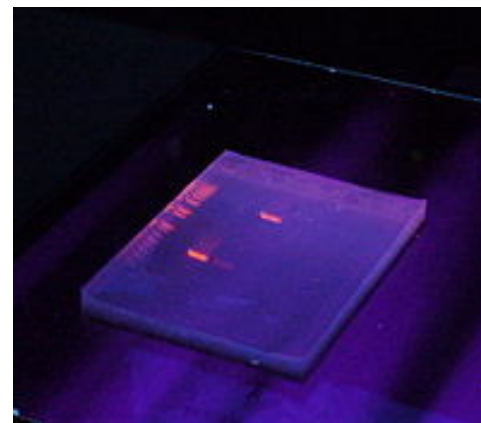
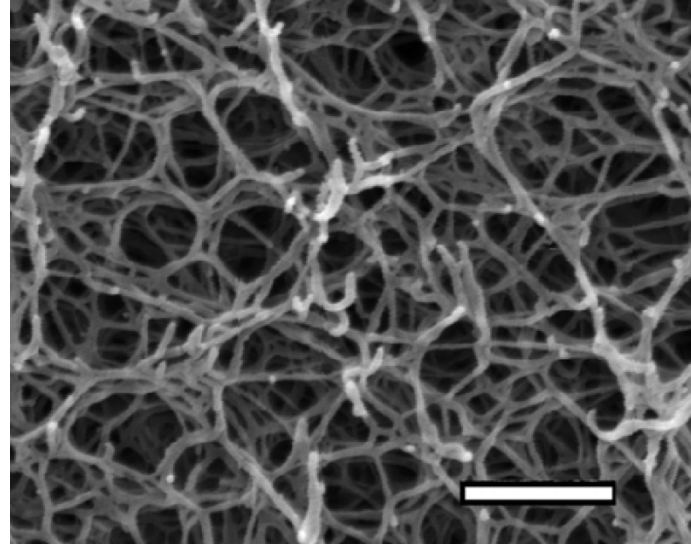
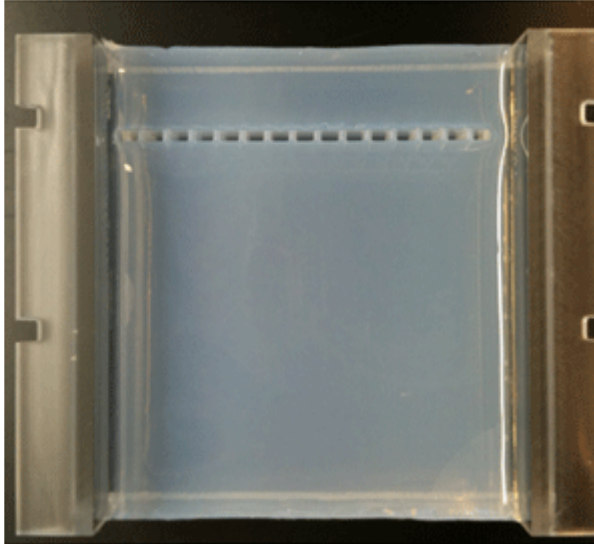
(Andy Vierstraete 1999)



REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE



REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE



REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

Genotipagem para mutação no p53:

