

Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais

Oncobiologia

2015/16

Aula 2

Inês Rodrigues

igrodrigues@ualg.pt

Gab. 2.06 na ESSUAlg

Sumário

Introdução à Oncobiologia

Nomenclatura

Biologia do Crescimento Tumoral

Introdução à Oncobiologia



Neoplasia significa literalmente o processo de "novo crescimento".

O termo **tumor** foi originalmente aplicado ao inchaço causado pela inflamação.

A **Oncobiologia** (do grego *oncos* significa tumor) é o estudo da "vida" dos tumores ou neoplasias.

Cancro é o termo comum para todos os tumores malignos. deriva do latim: caranguejo- *"adere a qualquer parte que se aproveita sob uma forma obstinada como o caranguejo."*

Introdução à Oncobiologia

- O aparecimento de tumores resulta de alterações genéticas que são passadas para a descendência das células tumorais.
- Estas alterações genéticas permitem a **proliferação excessiva e não regulamentada**, que se torna autónoma.
- Geralmente os tumores continuam a depender do hospedeiro para sua nutrição e suprimento sanguíneo.
- Toda a população de células dentro de um tumor origina-se a partir de uma **única célula** assim, os tumores são constituídos por células clonais.

Introdução à Oncobiologia

Todos os tumores, benignos e malignos, tem dois componentes básicos:

- ✓ Proliferam as células neoplásicas (parênquima)
- ✓ Proliferação do estroma de suporte constituído por tecido conjuntivo e vasos sanguíneos

Introdução à Oncobiologia

- As **células neoplásicas** determinam o comportamento da neoplasia e as consequências patológicas.
- No entanto o crescimento e evolução das neoplasias encontra-se dependente do **estroma**.
- A proliferação do estroma e consequente suprimento sanguíneo adequado é necessário, bem como o tecido conjuntivo fornece a estrutura para a proliferação de células neoplásicas.
- A comunicação entre as células tumorais e as do estroma influencia diretamente o crescimento de tumores.

Introdução à Oncobiologia

- Quando o estroma de suporte é escasso a neoplasia apresenta uma superfície lisa e de consistência normal.
- As células neoplásicas podem estimular a formação de uma matriz de colagénio, referida como **desmoplasia**.
- Alguns tumores, por exemplo, alguns cancros da mama são de consistência resistente e com contornos irregulares.
- A nomenclatura dos tumores é feita com base no seu componente parenquimático (células neoplásicas).

Nomenclatura

Nomenclatura

Tumores Benignos

Em geral, tumores benignos são designados pelo sufixo **-oma** anexando-o ao nome da célula de origem.

exemplos de tumores benignos:

- células fibroblásticas : fibroma
- tumor cartilágíneo : condroma
- tumor de osteoblastos: osteoma
- tumor de vasos sanguíneos: angioma
- tumor de vasos linfáticos: linfoma
- (...)

Nomenclatura

Tumores Benignos

A nomenclatura dos tumores epiteliais benignos é mais complexa, baseando-se:

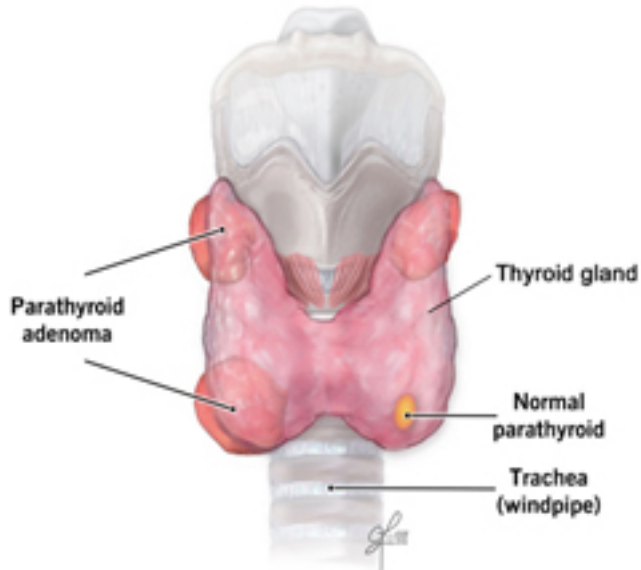
- Células de origem
- Arquitetura microscópica e nos padrões macroscópicos

Nomenclatura

Tumores Benignos

Adenomas

Neoplasia epitelial benigna que apresenta padrões glandulares.
Tumores derivados de glândulas, mas não necessariamente reproduzindo um padrão glandular



Nomenclatura

Tumores Benignos

Papilomas

Neoplasias epiteliais benignas que originem projeções da superfície epitelial. Visíveis macroscopicamente.

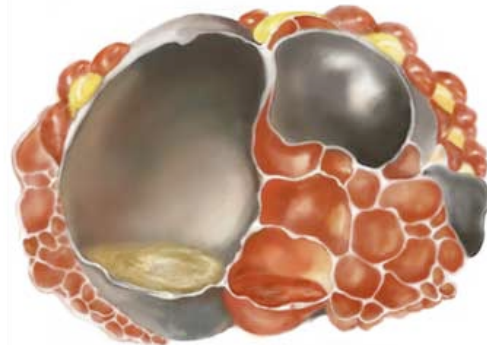
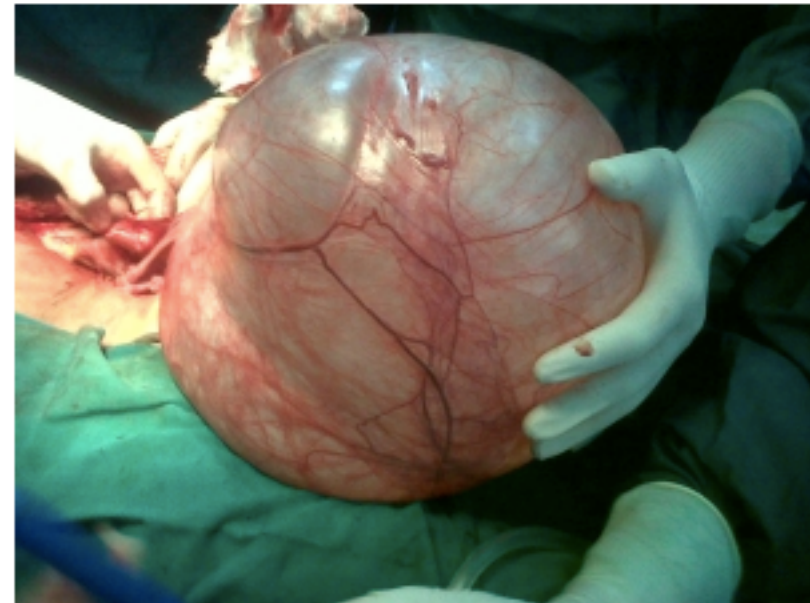
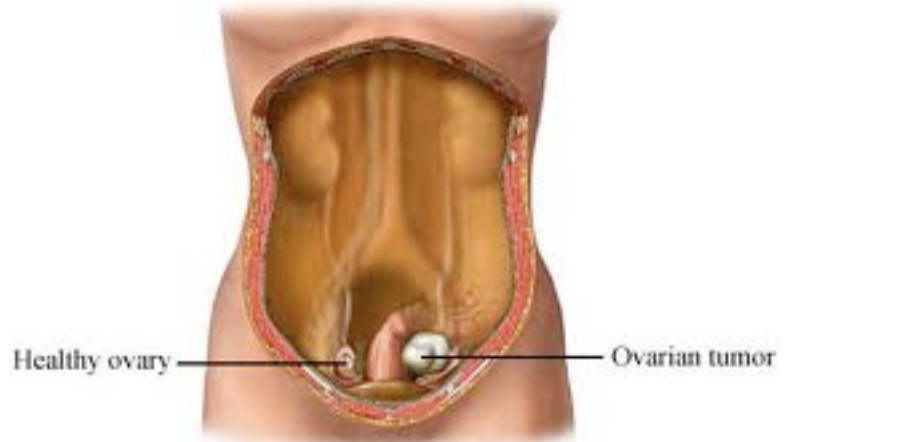


Nomenclatura

Tumores Benignos

Cistadenomas

Grandes massas quísticas, como nos tumores presentes no ovário



Nomenclatura

Tumores Benignos

Cistadenomas Papilíferos

Produzem padrões papilares que surgem em espaços quísticos



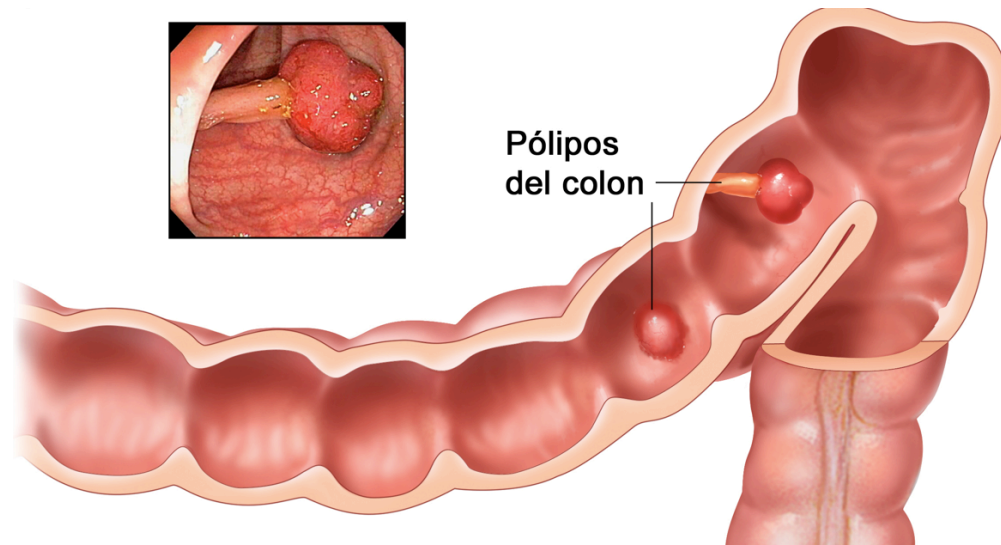
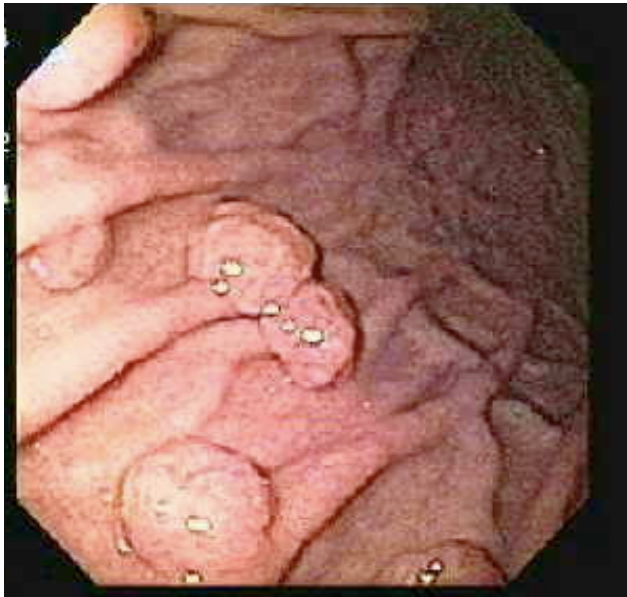
Nomenclatura

Tumores Benignos

Pólipo

Quando uma neoplasia, benigna ou maligna, produz macroscopicamente uma projeção acima da superfície mucosa. O termo pólipo preferencialmente é restrito a tumores benignos.

Exemplo: pólipos no lúmen gástrico ou cólico.



Nomenclatura

Tumores Malignos

A nomenclatura dos tumores malignos basicamente segue o mesmo esquema das neoplasias benignas, com algumas adições:

Sarcomas

Tumores malignos que surgem na mesoderme

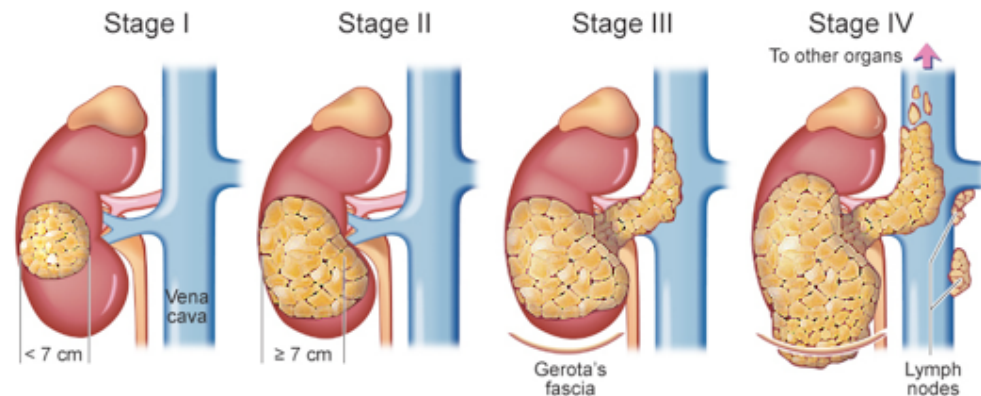
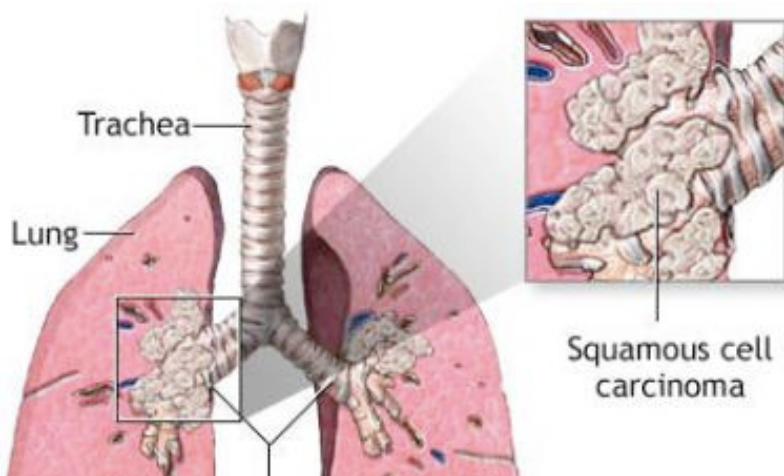


Nomenclatura

Tumores Malignos

Carcinomas

Neoplasias malignas nas células epiteliais, provenientes de qualquer uma das três camadas germinativas



Nomenclatura

Tumores Malignos

Adenocarcinoma

Apresentam um crescimento com padrão glandular.

Produzem de células com aparência escamosa, em qualquer epitélio do corpo



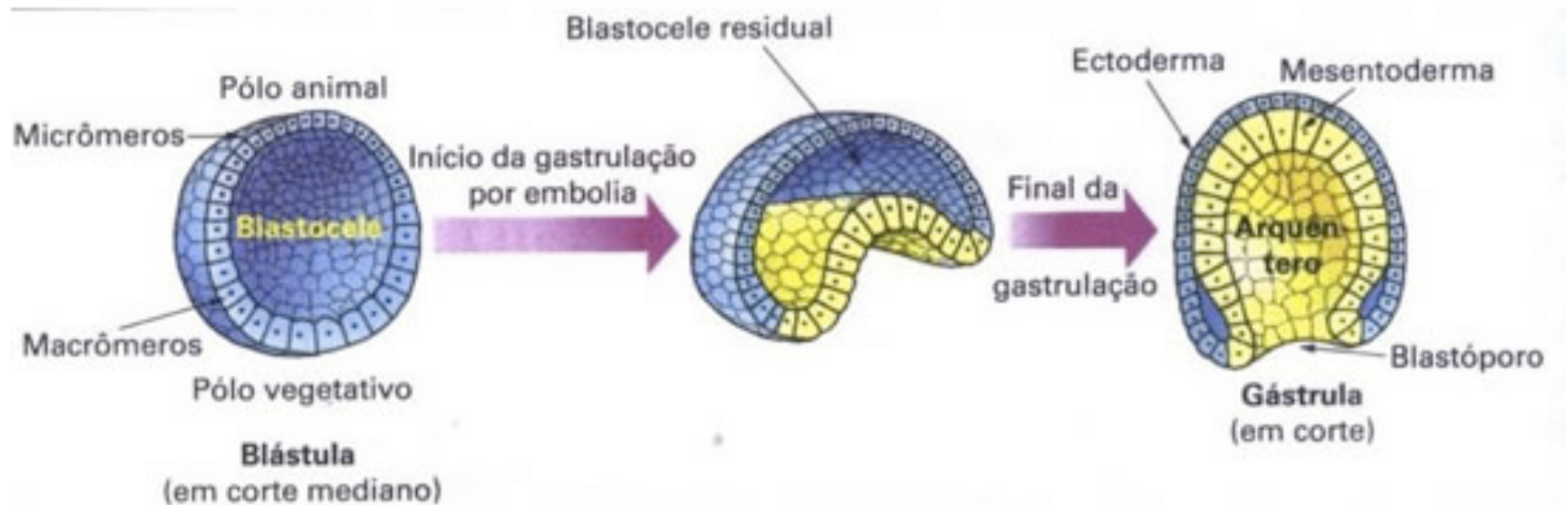
Adenocarcinoma do palato

Nomenclatura

Tipos de Tumores Malignos

Desenvolvimento embrionário dos vertebrados

– Três tecidos primários (folhetos germinativos) que dão origem a todas as estruturas anatômicas: **Endoderme, Mesoderme e Ectoderme**

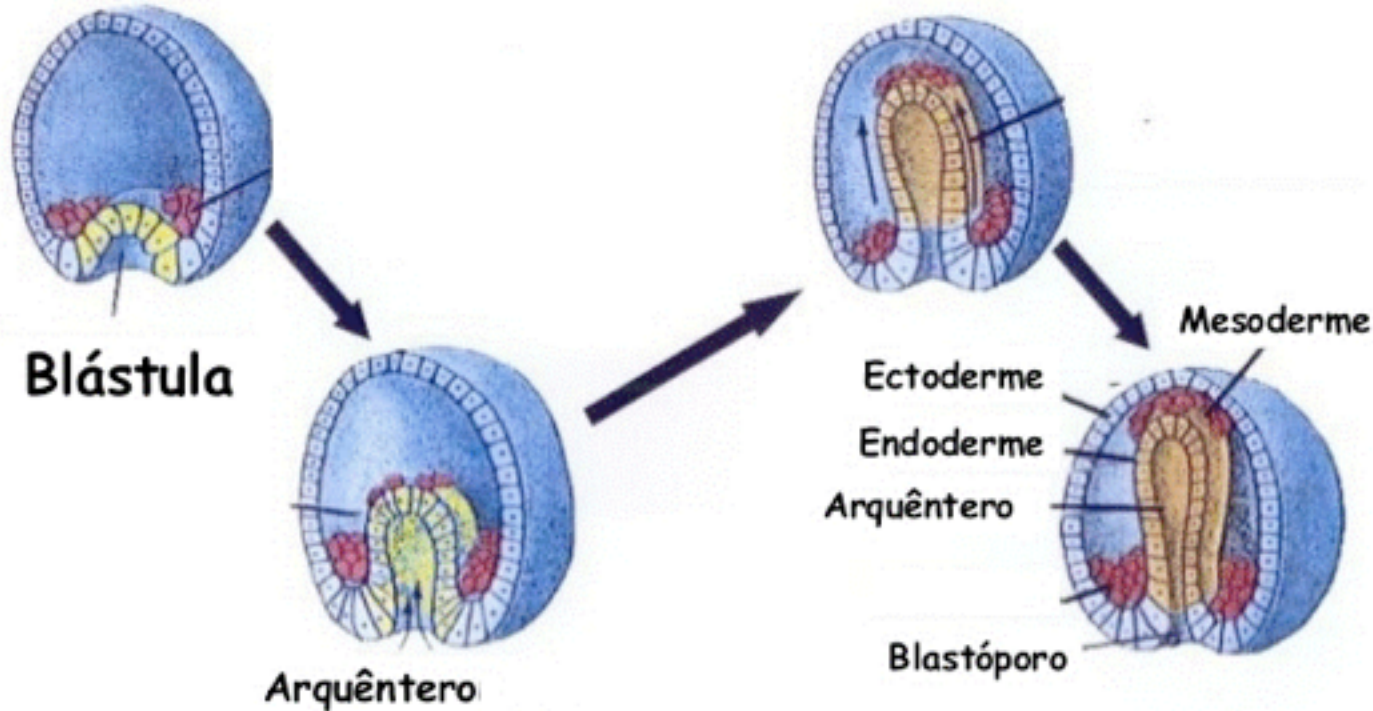


Gastrulação: Formação dos folhetos germinativos

Nomenclatura

Tipos de Tumores Malignos

Desenvolvimento embrionário dos vertebrados



De onde derivam os seguintes órgãos?

Olhos?

Revestimento do Intestino?

Fígado?

Boca?

Dentes?

Músculos?

Unhas?

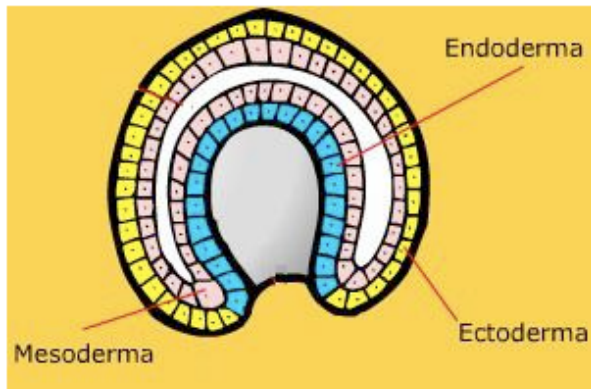
(...)

Gastrulação: Formação dos folhetos germinativos

Nomenclatura

Tipos de Tumores Malignos

1. Tumores com origem num único tecido
2. Tumores Mistos com origem num folheto germinativo
3. Tumores Mistos com origem em mais de um folheto germinativo



Desenvolvimento embrionário humano

Nomenclatura

Tumores Malignos

1 →

Tecido de Origem		Benigno	Maligno
<i>Tumores com Origem num Único Tecido</i>			
Origem Mesenquimatosa			
Tecidos Conjuntivos	Fibroma	Fibrosarcoma	
	Lipoma	Liposarcoma	
	Condroma	Condrosarcoma	
	Osteoma	Osteosarcoma	
Endotelial			
Vasos Sanguíneos	Hemangioma	Angiosarcoma	
Vasos Linfáticos	Limfangioma	Limfangiosarcoma	
Sinovial		Sarcoma Sinovial	
Mesotélio		Mesotelioma	
Meninges	Meningioma	Meningioma Invasivo	
Células Sanguíneas			
Células Hematopoiéticas		Leucemias	
Tecido Linfóide		Linfomas	
Músculo			
Liso	Leiomioma	Leiomiosarcoma	
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma	

Nomenclatura

Tumores Malignos

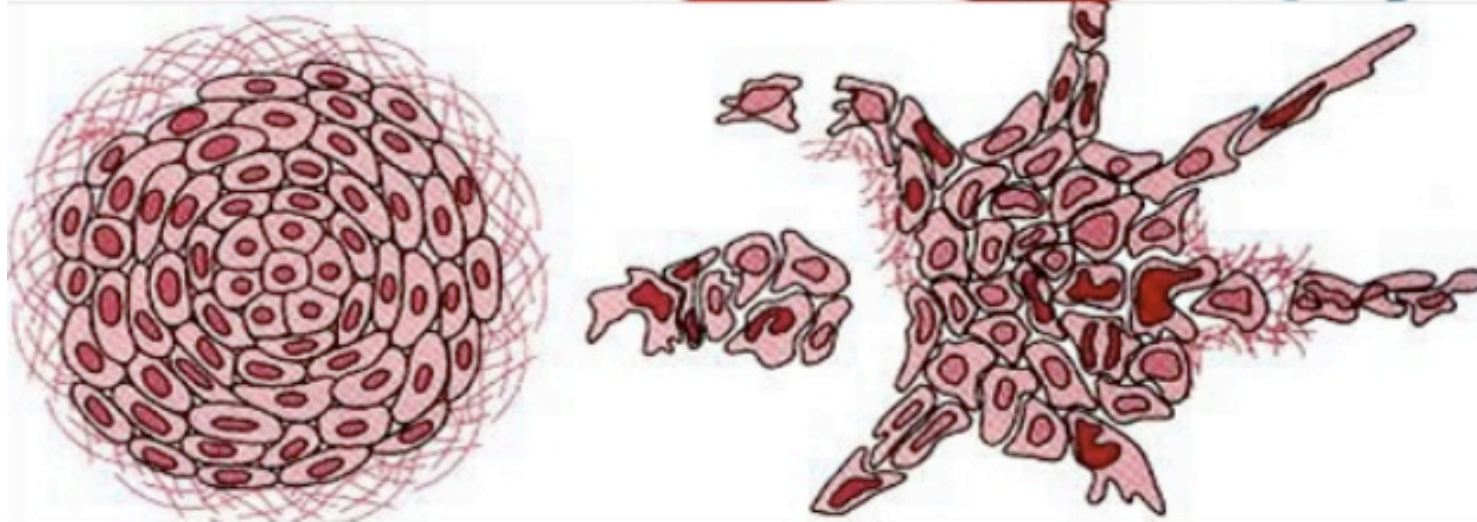
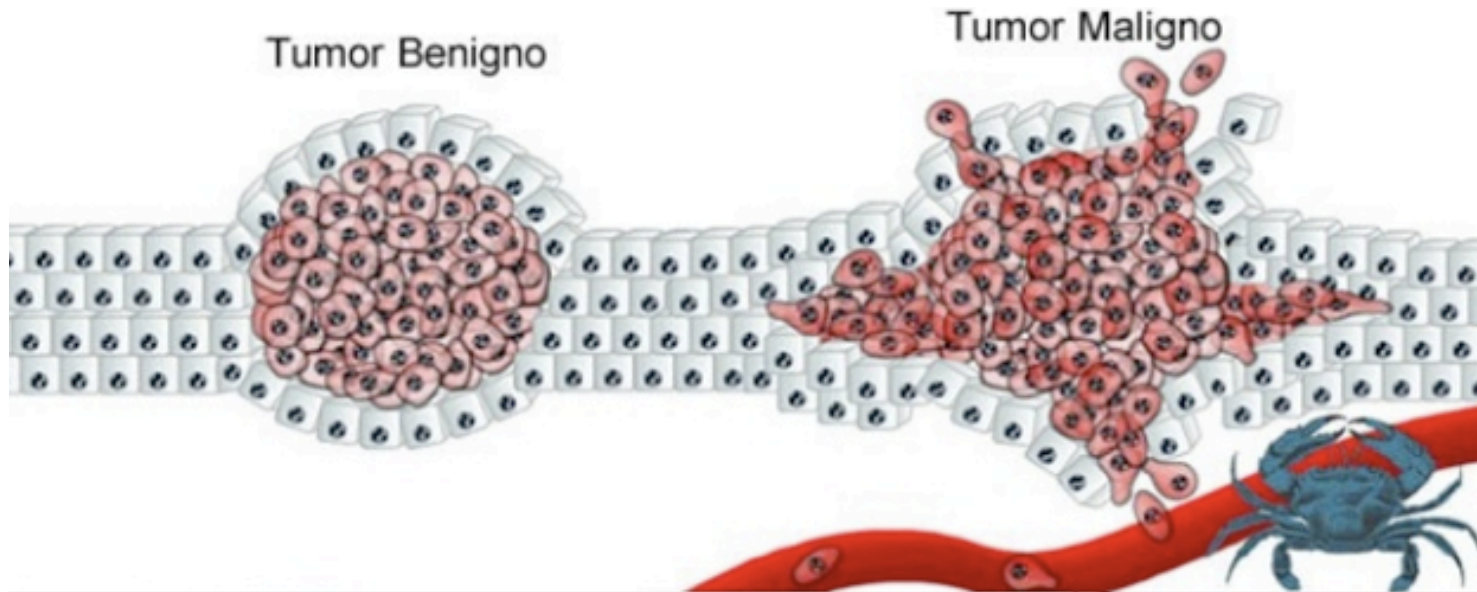
Tecido de Origem	Benigno	Maligno
<i>Tumores com Origem num Único Tecido</i>		
Epitélios		
Estratificado Escamoso	Papiloma Pavimentoso	Carcinoma Pavimentoso ou Epidermóide
Células Basais		Carcinoma Baso Celular
Glândulas ou Ductos	Adenoma	Adenocarcinoma
	Papiloma	Carcinomas Papilar
	Cistadenoma	Cistadenocarcinoma
Vias Respiratórias	Adenoma Brônquico	Carcinoma Broncogénico
Epitélio Renal	Adenoma Tubular Renal	Carcinoma Renal
Fígado	Adenoma Hepático	Carcinoma Hepatocelular
Epitélio das Vias Urinárias	Papilloma de Transição	Carcinoma de Transição
Epitélio Placentário	Mola Hidatiforme	Coriocarcinoma
Epitélio Testicular		Seminoma
		Carcinoma Embionário
Melanócitos	Nevus	Melanoma Maligno

Nomenclatura

Tumores Malignos

Tecido de Origem	Benigno	Maligno
2 → <i>Tumores Mistos com origem Num Folheto Germinativo</i>		
Glândulas Salivares	Adenoma Pleomórfico	Tumor Maligno Misto com Origem nas Glândulas Salivares
Renal		Tumor de Wilms
3 → <i>Tumores Mistos com origem em Diversos Folhetos Germinativos</i>		
Células Totipotentes	Quisto Dermóide ou Teratoma Maduro	Teratoma Imaturo, Teratocarcinoma

Biologia do Crescimento Tumoral

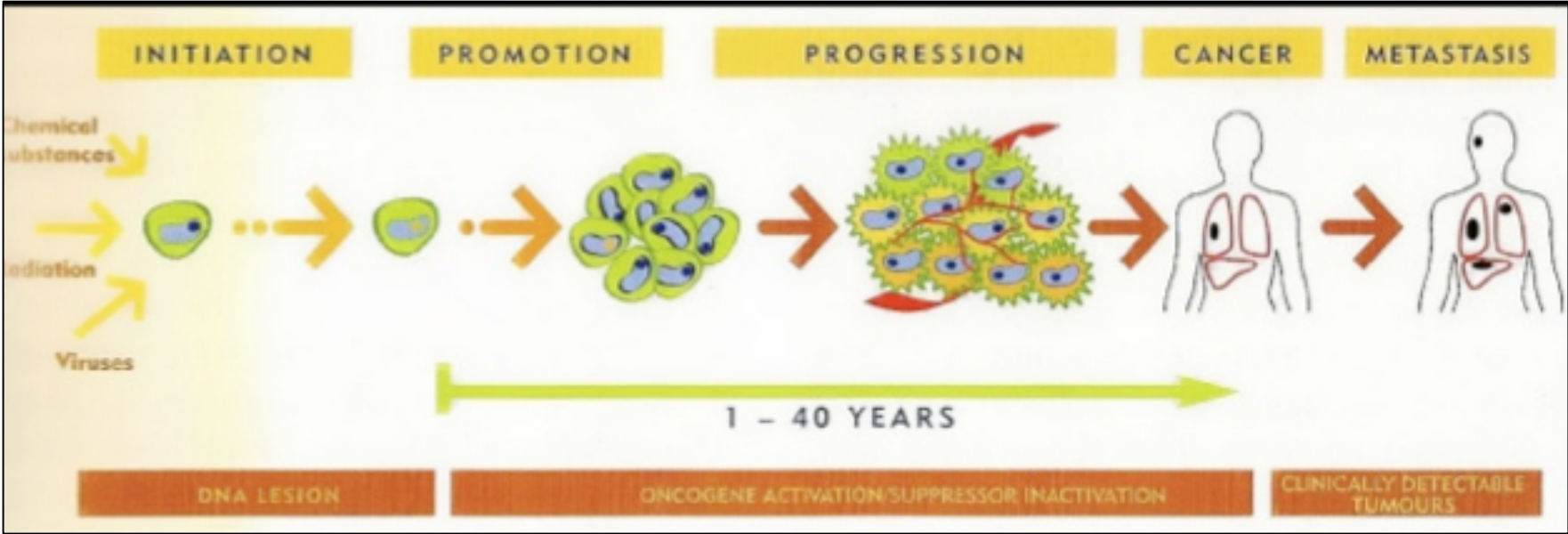


Biologia do Crescimento Tumoral

A maioria dos tumores malignos podem ser divididos em quatro fases:

- ✓ Alteração maligna na célula alvo (transformação)
- ✓ Crescimento das células transformadas
- ✓ Invasão local
- ✓ Metástases distantes

Biologia do Crescimento Tumoral



Biologia do Crescimento Tumoral

Diferenciação e Anaplasia

- ✓ As células neoplásicas que se assemelham a células normais, tanto morfológica, como funcionalmente, encontram-se **Diferenciadas**.
- ✓ A ausência de diferenciação é denominada **Anaplasia**.
- ✓ Tumores bem diferenciados são compostos por células semelhantes a células normais (do tecido de origem).
- ✓ Os tumores pouco diferenciados têm células primitivas de aspecto indiferenciadas, constituindo células não diferenciadas.

Biologia do Crescimento Tumoral

Diferenciação e Anaplasia

- ✓ Na maior parte dos casos **os tumores benignos são bem diferenciados.**
- ✓ As neoplasias **malignas, em contraste, vão desde padrões bem diferenciados para indiferenciados.**
- ✓ A falta de diferenciação, ou **anaplasia, é considerada um marco de transformação maligna.**

Biologia do Crescimento Tumoral

Diferenciação e Anaplasia

As neoplasias surgem geralmente a partir de células estaminais que estão presentes nos tecidos.

A anaplasia é marcada por uma série de alterações morfológicas:

- **Pleomorfismo:** variação no tamanho e forma do núcleo e do citoplasma;
- **Morfologia Nuclear Anormal:** abundância de DNA; são hipercromáticos; desproporcionalmente grandes para a célula; forma nuclear é muito variável; cromatina agregada e distribuída ao longo da membrana nuclear; nucléolos aumentados

Biologia do Crescimento Tumoral

Diferenciação e Anaplasia

A anaplasia é marcada por uma série de alterações morfológicas:

- **Mitoses:** em comparação com tumores benignos e algumas neoplasias malignas bem diferenciadas, os tumores indiferenciados geralmente possuem um grande número de mitoses.

Pode originar células tripolar, quadripolar, ou multipolar;

- **Perda da Polaridade:** a orientação das células anaplásicas encontra-se nitidamente perturbada;

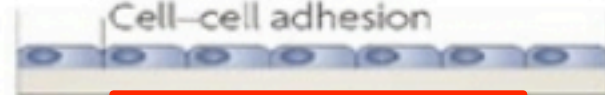
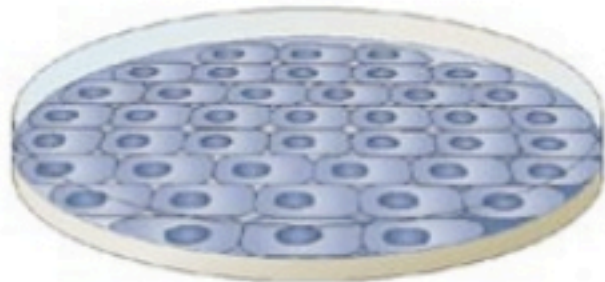
- **Outras mudanças:** Falta de adesão e perda de sensibilidade do espaço celular circundante.

Biologia do Crescimento Tumoral

Normal cells



Cell movement,
cell proliferation

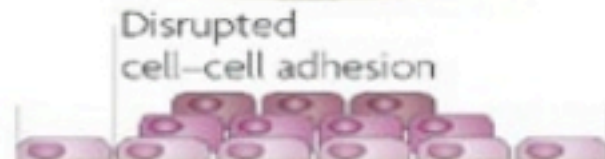
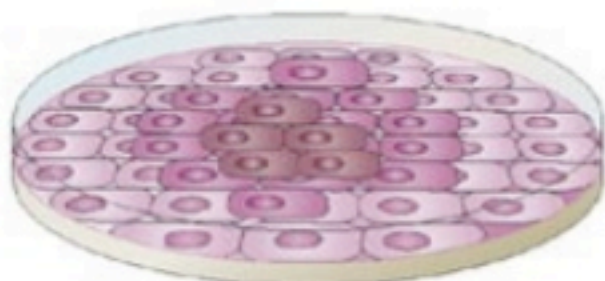


Contact inhibition

Transformed cells



Cell movement,
cell proliferation



Loss of contact inhibition

Biologia do Crescimento Tumoral

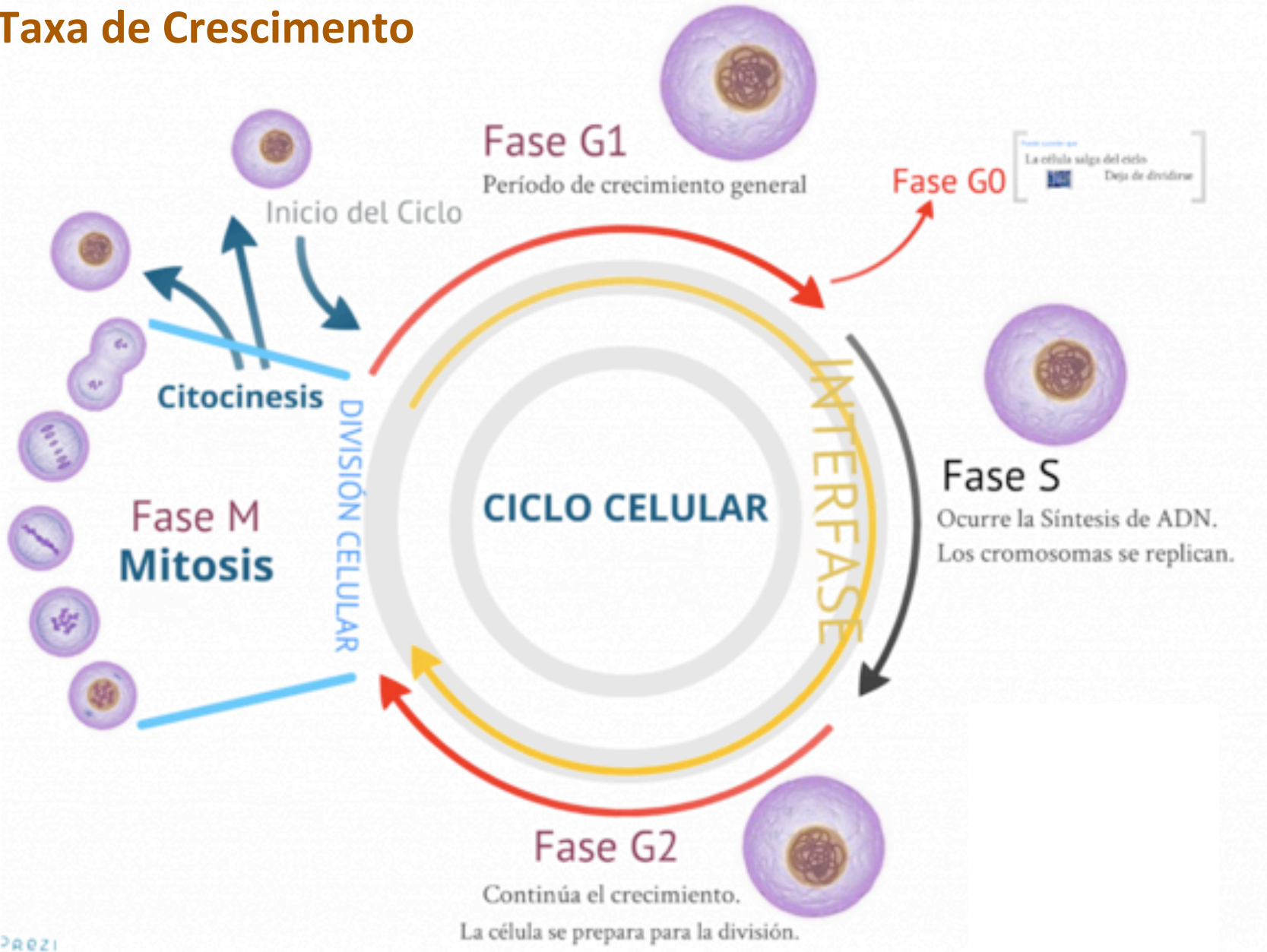
Taxa de Crescimento

A taxa de crescimento de um tumor é determinada por três factores principais:

- ✓ O **tempo de duplicação** das células tumorais;
- ✓ A fração de células tumorais que estão na ***pool replicativa***;
- ✓ A **taxa de células perdidas** e aprisionadas no processo de crescimento.

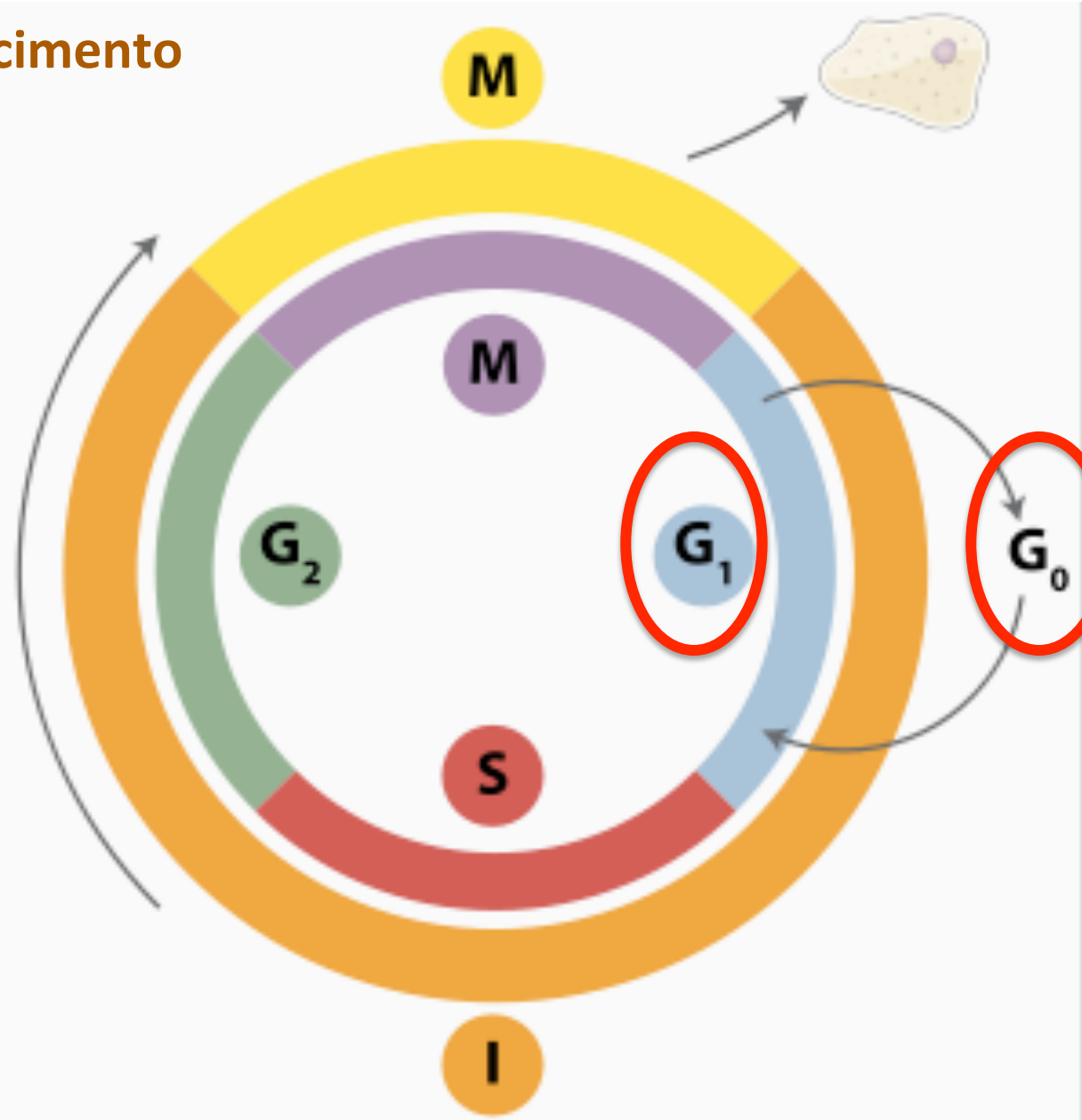
Biología do Crescemento Tumoral

Taxa de Crescemento



Biologia do Crescimento Tumoral

Taxa de Crescimento



Biologia do Crescimento Tumoral

Taxa de Crescimento

- Como o controlo do ciclo celular se encontra ausente as células neoplásicas entram mais facilmente no ciclo, sem as habituais restrições e controlos
- Isto não implica que o ciclo celular seja completado mais rapidamente nestas células
- O tempo do total do ciclo celular é para muitos tumores igual ou maior do que a de células normais correspondentes
- A proporção de células neoplásicas no seio do tumor, responsáveis pelo crescimento representam a ***pool* proliferativa**.
- **A *pool* proliferativa** representa a **fracção de crescimento** do cancro

Biologia do Crescimento Tumoral

Taxa de Crescimento

- Estudos clínicos e experimentais sugerem que, durante o início do cancro, a grande maioria das células se transformaram na ***pool* proliferativa**.
- Com o avançar do crescimento tumoral, as células deixam a *pool* proliferativa em números cada vez maiores devido à ausência de adesão, à falta de nutrientes, ou apoptose.
- As células **deixam a *pool* proliferativa** através da **diferenciação e pela reversão para G0**.

Biologia do Crescimento Tumoral

Taxa de Crescimento

- A maioria das células no centro do cancro permanece nas fases G0 ou G1.
- Assim, num tumor clinicamente detectável, a maioria das células não estão na ***pool replicativa (G1)***.
- Mesmo em alguns tumores de rápido crescimento, a fracção de crescimento é de apenas cerca de 20% ou menos.

Biologia do Crescimento Tumoral

Taxa de Crescimento

- Tumores de crescimento rápido podem ter uma alta rotatividade de células, o que implica que ambas as taxas de **proliferação** e **apoptose** são elevadas.
- Obviamente, para que o tumor cresça, a taxa de proliferação deverá ultrapassar a da apoptose.
- **A fracção de crescimento das células tumorais tem um profundo efeito sobre a sua susceptibilidade à quimioterapia.**

Biologia do Crescimento Tumoral

Taxa de Crescimento

A fracção de crescimento tem efeito sobre a susceptibilidade à quimioterapia.

Uma vez que a maioria dos agentes anticancerígenos presentes na quimioterapia agem em células que estão no ciclo.

Um tumor que contém 5% de todas as células na **pool replicativa** (G1) terá um crescimento lento, mas será relativamente refractário ao tratamento com drogas que atuam durante a divisão celular.

Biologia do Crescimento Tumoral

Taxa de Crescimento

A fracção de crescimento tem efeito sobre a susceptibilidade à quimioterapia.

Uma estratégia utilizada no tratamento de tumores com uma baixa fracção de crescimento consiste em alterar o estado G0 das células.

Esta alteração é feita através da destruição do tumor com cirurgia ou radioterapia.

As células sobreviventes tendem a entrar no ciclo celular e, portanto, tornam-se sensíveis à quimioterapia.

Biologia do Crescimento Tumoral

Taxa de Crescimento

- Em geral, a taxa de crescimento de tumores correlaciona-se com seu nível de diferenciação
- Tumores mais malignos, **menos diferenciados**, crescem mais rapidamente do que as lesões benignas.
- Existem, no entanto, muitas exceções a esta banalização:
 - A taxa de crescimento de lesões benignas e de tumores malignos pode não ser constante ao longo do tempo.
 - Factores como a **estimulação hormonal**, a adequação do **suprimento sanguíneo**, e influências desconhecidas podem afectar seu crescimento.

Biologia do Crescimento Tumoral

Invasão Local

Tumores Benignos

- ✓ Crescem como massas expansivas que permanecem localizadas no seu local de origem
- ✓ Não têm a capacidade de infiltração, invasão, ou metastatizam para locais distantes.
- ✓ Expandem-se lentamente e levam a que se desenvolva uma cápsula fibrosa, que os separa do tecido hospedeiro.

Biologia do Crescimento Tumoral

Invasão Local

Tumores Malignos

- ✓ Crescimento acompanhado pela progressiva infiltração, invasão e destruição do tecido circundante.
- ✓ Em geral, são mal delimitados
- ✓ A maioria dos tumores malignos é invasivo e pode, penetrar através da parede do cólon ou de útero, por exemplo.
- ✓ Este tumores não reconhecem as fronteiras anatómicas naturais

Biologia do Crescimento Tumoral

Metástases

- ✓ Implantes tumorais descontínuos do tumor primário.
- ✓ Marcam inequivocamente as neoplasias como malignas, porque as neoplasias benignas não metastizam.
- ✓ Permitem que as células tumorais penetrem nos vasos sanguíneos e linfáticos e se disseminem por todo o organismo.

Biologia do Crescimento Tumoral

Metástases

Com poucas exceções, todos os cânceros podem metastizar.

Exceções:

Maioria das neoplasias malignas de células gliais no sistema nervoso central – gliomas-, e carcinomas basocelulares da pele.

Ambos são formas de neoplasias localmente invasiva, mas raramente metastizam à distância.

Biologia do Crescimento Tumoral

Metástases

- ✓ Aproximadamente 30% dos pacientes recém-diagnosticados com tumores sólidos (salvo as exceções) apresentam-se já com metástases.
- ✓ A propagação metastática reduz fortemente a possibilidade de cura.
- ✓ A terapêutica de maior benefício para os pacientes seria a investigação em métodos para bloquear a propagação à distância.

Biologia do Crescimento Tumoral

Metástases

Vias de Disseminação

A disseminação dos tumores pode ocorrer através de uma das três vias:

- **Invasão direta de cavidades ou superfícies corporais;**
- **Disseminação linfática;**
- **Disseminação hematogénica.**

Biologia do Crescimento Tumoral

Metástases

Invasão Directa de Cavidades ou Superfícies Corporais

- Na maioria das vezes está em causa a cavidade peritoneal, mas é possível em qualquer outra cavidade - pleural, pericárdica, etc.
- Esta característica é particularmente comum nos carcinomas originados nos ovários
- As células tumorais podem permanecer confinadas à superfície do revestimento das vísceras abdominais sem penetrar na nos órgãos em questão.

Biologia do Crescimento Tumoral

Metástases

Disseminação Linfática

- É a via mais comum para a disseminação inicial de **carcinomas**, mas os sarcomas também podem utilizar esta via.
- Os tumores não contêm vasos linfáticos funcionais.
- linfáticos localizados nas margens do tumor são suficientes para que a disseminação linfática se dê.

Biologia do Crescimento Tumoral

Metástases

Disseminação Linfática

Normalmente:

Disseminação linfática → carcinomas

Disseminação hematogénica → sarcomas

No entanto esta assunção é enganosa, uma vez que existem numerosas interligações entre os sistemas vasculares e linfático.

O padrão de envolvimento ganglionar segue as linhas naturais de drenagem linfática.

Biologia do Crescimento Tumoral

Metástases

Disseminação Hematogénica

- É típica de **sarcomas**, mas também é vista em carcinomas.
- Normalmente a disseminação é feita através de veias, pois possuem paredes menos espessas
- A disseminação arterial pode ocorrer, no entanto, é mais comum as células tumorais passarem pelos capilares pulmonares
- O que podem dar origem a êmbolos tumorais.