

Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais

Oncobiologia

2016/17

Aula 3

Inês Rodrigues

igrodrigues@ualg.pt

Gab. 2.06 na ESSUAlg

Sumário

Epidemiologia

Cancro nas populações

Factores epidemiológicos

Epidemiologia

- ✓ Estudo dos padrões de cancro em populações contribui substancialmente para o conhecimento sobre as **origens do cancro**.
- ✓ Por exemplo, o conceito de que produtos químicos podem causar cancro surgiu das observações de *Sir Percival Pott* (1714 – 1788), que relacionou o aumento da incidência de cancro escrotal nos limpa chaminés com a exposição crónica à fuligem



Epidemiologia

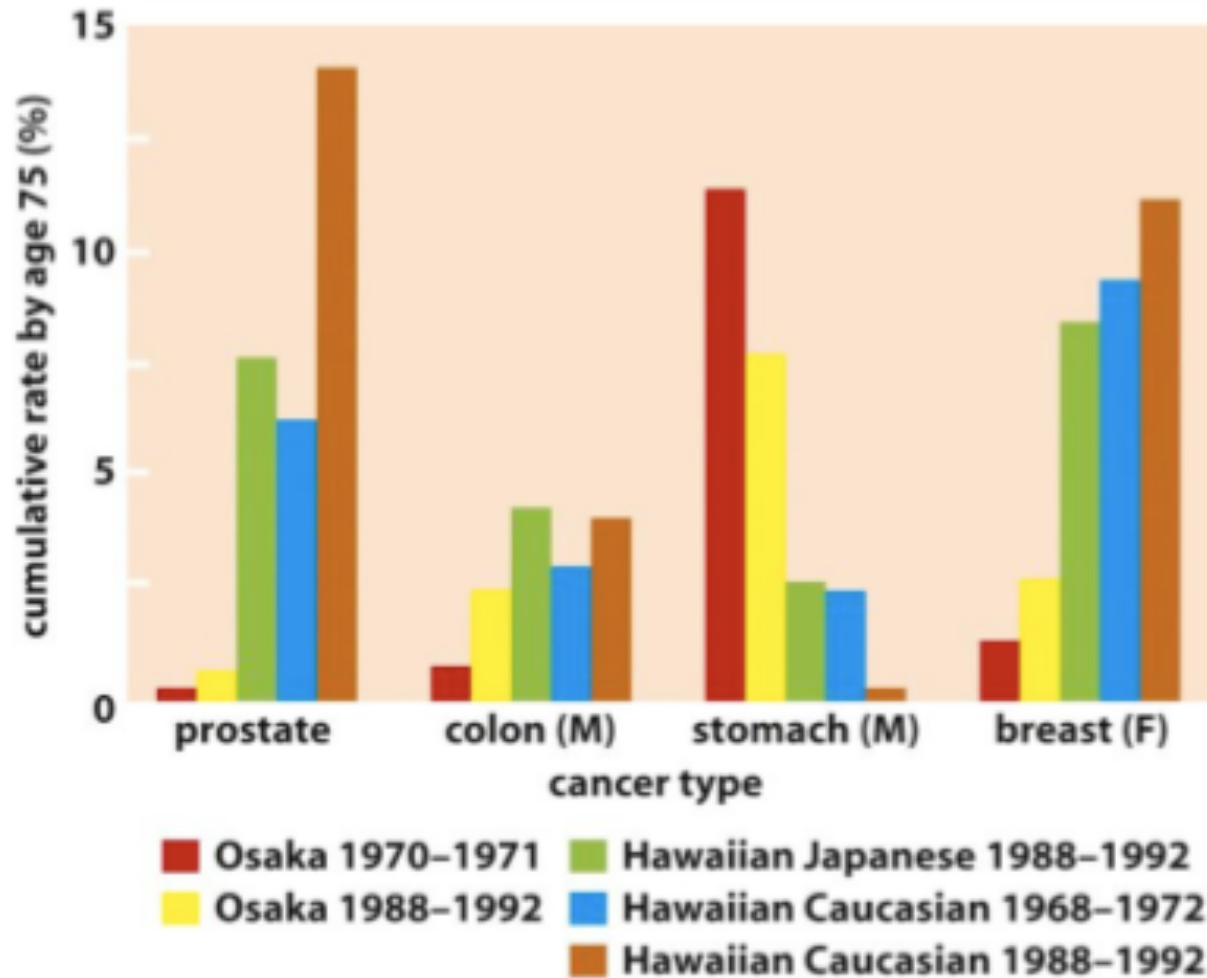
- As principais causas do câncer podem ser obtidas por estudos epidemiológicos que relacionam influências ambientais, hereditárias, e culturais com a ocorrência de neoplasias malignas.

- Além disso, certas doenças associadas com um risco aumentado de desenvolver cancro podem fornecer informações sobre a patogénese da doença maligna.

Epidemiologia **Cancro nas Populações**

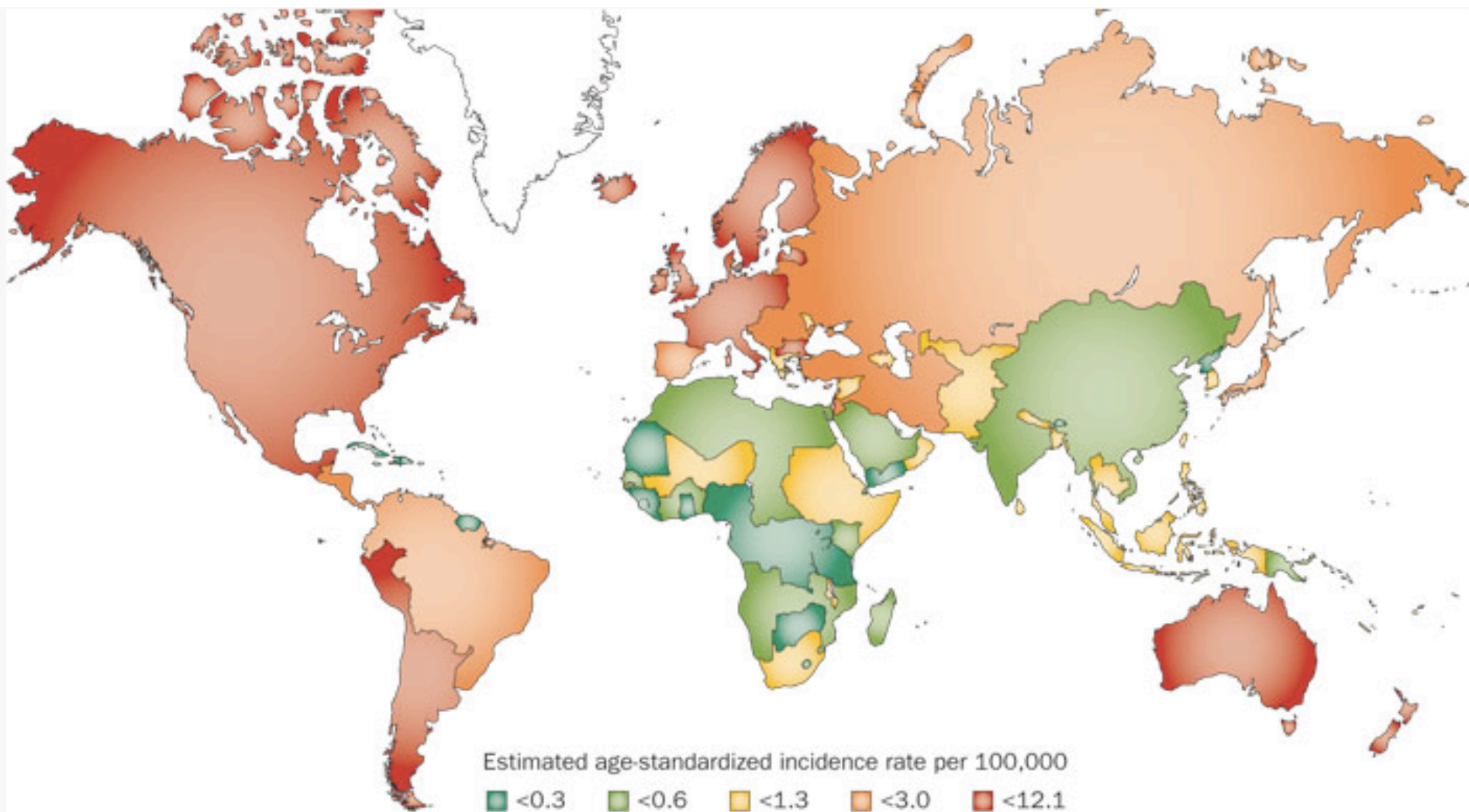
- ✓ A existência de mais de 10^{13} células com capacidade de se multiplicarem explica o elevado risco de que uma delas comece a dividir-se de forma descontrolada.
- ✓ Para alguns cancros as taxas de incidência são diferentes entre populações distintas, o que para outros não se verifica.
- ✓ Alguns tipos de cancros têm uma incidência muito aumentada em populações particulares.
- ✓ A **hereditariedade** e o **ambiente** são responsáveis por estas diferenças.

Epidemiologia **Cancro nas Populações**



Incidência do Cancro por Populações e Período

Epidemiologia



Epidemiologia

Fatores ambientais e geográficos

São verificadas diferenças notáveis na incidência e mortalidade por formas específicas de cancro ao redor do mundo.

Exemplos:

A taxa de mortalidade por carcinoma gástrico tanto nos homens como nas mulheres é de sete a oito vezes mais elevada no Japão do que nos Estados Unidos.

Em contraste, a taxa de mortalidade de carcinoma do pulmão é um pouco mais de duas vezes maior nos Estados Unidos do que no Japão, e é ainda mais elevada na Bélgica do que nos Estados Unidos.

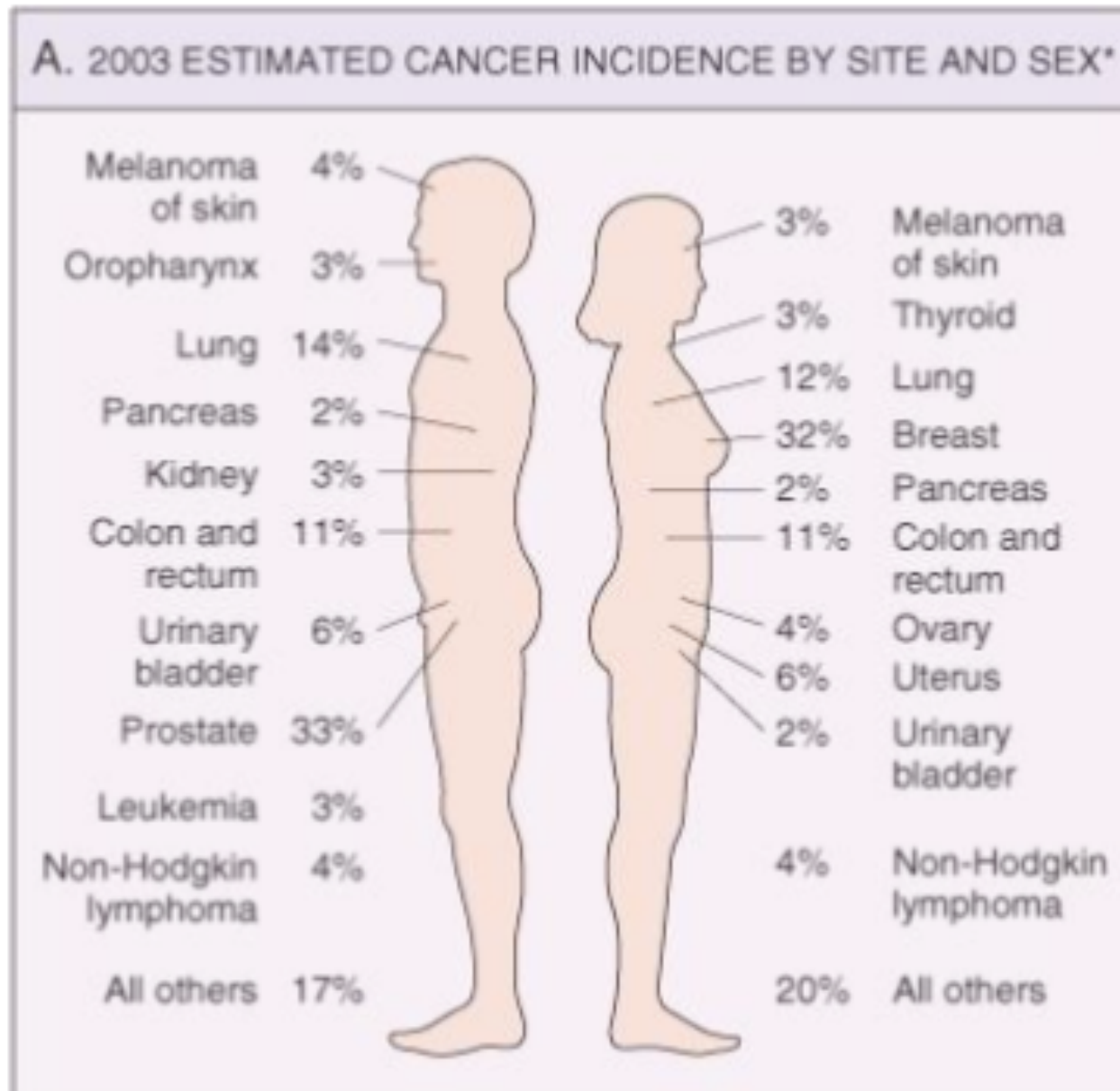
Mortes por cancro da pele, principalmente causadas por melanomas, são seis vezes mais frequentes na Nova Zelândia do que na Islândia, o que se deve provavelmente a diferenças na exposição solar.

Epidemiologia

Fatores ambientais e geográficos

- Estima-se que o sobrepeso e a obesidade representam 14% das mortes por cancro em homens e 20% em mulheres.
- O abuso de álcool isoladamente aumenta o risco de carcinomas da orofaringe, laringe, esófago e fígado.
- Fumar, sobretudo cigarros, tem sido implicado no cancro da boca, faringe, laringe, esófago, pâncreas e bexiga
- O risco de cancro do colo do útero está associado à idade da primeira relação sexual e do número de parceiros sexuais.

Epidemiologia **Incidência do cancro**



Epidemiologia



Incidência do cancro

- Os tumores mais comuns nos homens são próstata, pulmão e cancro colorretal.
- Nas mulheres, os cancros da mama, pulmão e cólon e recto são os mais frequentes.
- Ao longo dos últimos 50 anos, a taxa global de idade ajustada de mortes por cancro em homens aumentou significativamente.
- O aumento nos homens pode ser largamente atribuído ao cancro do pulmão.

Epidemiologia

Incidência do cancro



- Nas mulheres é notável uma diminuição significativa na mortalidade por cancro do útero, estômago, fígado, e carcinoma do colo do útero, uma das formas mais comuns de neoplasia maligna em mulheres.
- Verifica-se o aumento alarmante de mortes de carcinoma do pulmão, em ambos os sexos.

Epidemiologia

Incidência do cancro



- Nas mulheres, os carcinomas da mama ocorrem cerca de 2,5 vezes mais frequentemente do que os do pulmão.
- Devido à grande diferença nas taxas de cura destes dois cancros, o de pulmão tornou-se a principal causa de morte por cancro em mulheres.
- O declínio no número de mortes causadas por cancro uterino, incluindo o cervical, está provavelmente relacionado com diagnóstico precoce e maior cura possível graças ao Esfregaço *Papanicolaou*.

Epidemiologia

Idade

A maioria dos carcinomas ocorrem nos últimos anos de vida (≥ 55 anos)

O cancro é a principal causa de morte entre mulheres com idade entre 40 a 79 e entre os homens com idade entre 60 e 79.

Cada faixa etária tem sua própria predileção para certas formas de cancro, por exemplo:

As neoplasias mais comuns na infância incluem neuroblastoma, Tumor Wilms, retinoblastoma, leucemia aguda, e rabdomiosarcomas.

Epidemiologia

Predisposição Genética

- Cancro surge devido a factores externos e internos ao individuo, como a sua constituição genética e predisposição hereditária
- Por exemplo, o cancro do pulmão é, na maioria dos casos claramente relacionado com tabagismo.
- No entanto, a mortalidade por cancro do pulmão tem mostrado ser quatro vezes maior entre os familiares não-fumadores de pacientes com cancro de pulmão do que entre os pacientes não-fumadores parentes de individuo sem cancro.

Epidemiologia

Predisposição Genética

A predisposição hereditária para o cancro tem um grande impacto na compreensão da patogénese do mesmo.

Os genes associados causalmente com cancros, que têm uma forte componente hereditária geralmente estão também envolvidos nas formas mais comuns, mas esporádicas, do mesmo tumor.

Epidemiologia - Predisposição Genética

Síndromes Hereditários Autossômicos

- Normalmente as mutações herdadas representam uma mutação pontual num único alelo de um gene supressor tumoral.
- A mutação no segundo alelo ocorre em células somáticas, geralmente como uma consequência da supressão ou recombinação num cromossoma.
- Na infância o **retinoblastoma** é o exemplo mais marcante nesta categoria, aproximadamente 40% dos retinoblastomas são herdados.

Epidemiologia - Predisposição Genética

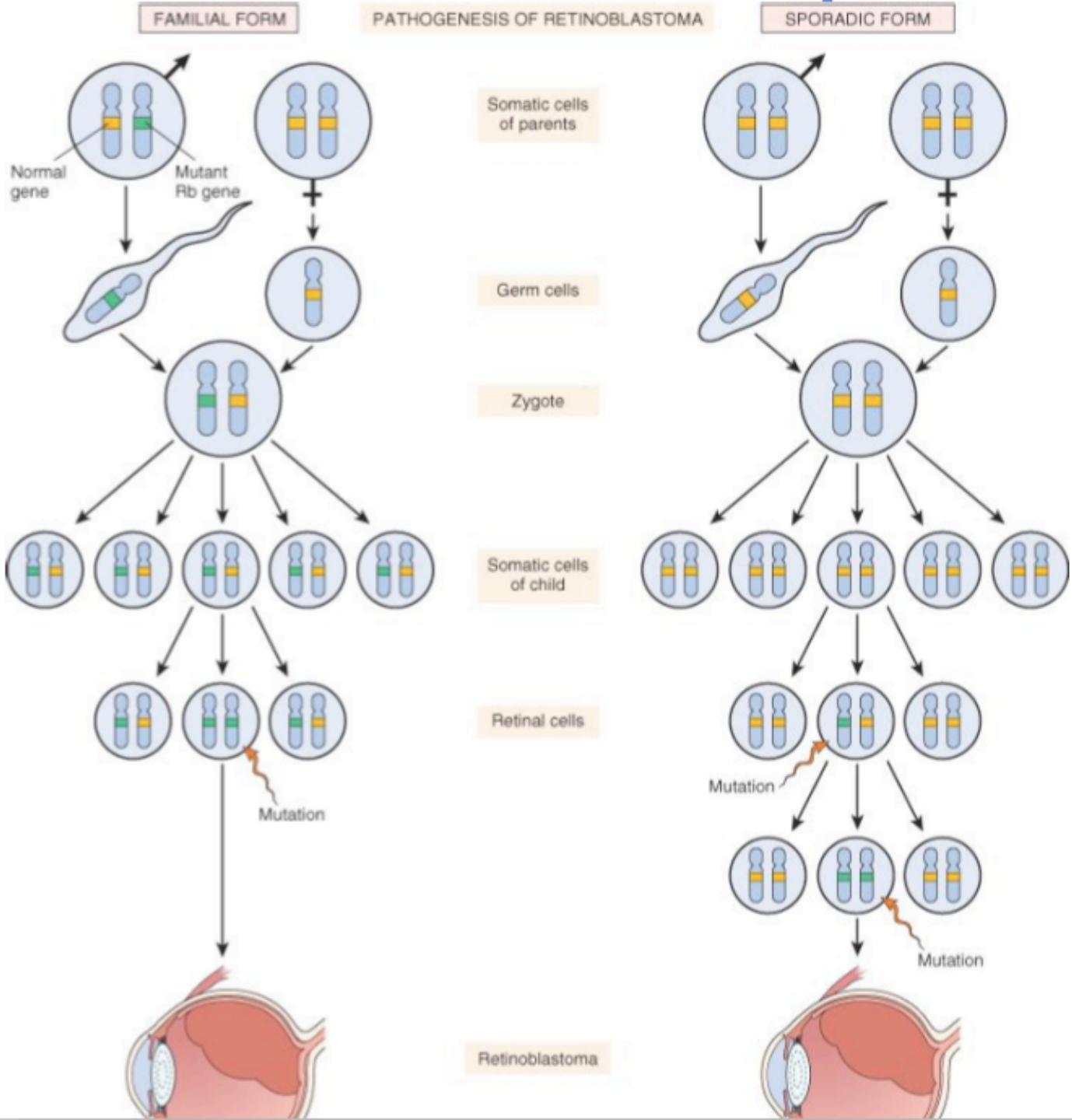
Síndromes Hereditários Autossômicos



Os portadores de uma mutação do gene supressor tumoral *Rb* têm um risco aumentado em 10000 vezes de desenvolver retinoblastoma, geralmente bilateral.

Epidemiologia

Síndromes
Hereditários
Autossômicos
Retinoblastoma



Epidemiologia - Predisposição Genética

Síndromes Hereditárias Autossômicas

- A **polipose adenomatosa familiar** também é marcado por um elevado risco de cancro.
- Os indivíduos que herdam a mutação autossômica dominante da **polipose adenomatosa coli (APC)** no **gene supressor tumoral**.
- Possuem desde o nascimento inúmeros adenomas polipóides no cólon
- Em praticamente 100% dos casos estão destinados a desenvolver um carcinoma do cólon por volta dos 50 anos de idade.



Epidemiologia - Predisposição Genética

Síndromes Hereditários Autossômicos

Outros cancros autossômicos dominantes incluem o Síndrome Li-Fraumeni, resultante de mutações na linha germinal do **gene p53, um gene supressor tumoral**, a Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 e 2 e Cancro Hereditário Não-poliposo, uma condição causada pela inativação de um **gene reparador de DNA (MSH2 e MLH1)**.

Como em outras condições autossômicas dominantes, tanto a penetrância incompleta como a expressividade variável, devido a múltiplos alelos podem ocorrer.

Epidemiologia - Predisposição Genética

Síndromes de Defeitos na Reparação do DNA

Geralmente têm um padrão **autossômico recessivo**, podendo apresentar-se também como autossômico dominante como no caso do Cancro Hereditário Não-poliposo

Resultam de defeitos nos **genes de reparação do DNA** que causam instabilidade genómica

Exemplos:

Xeroderma Pigmentoso, Telangectasia-Atáxica e o Síndrome de Bloom

Epidemiologia - Predisposição Genética

Cancros Familiares

- O cancro pode ocorrer com maior frequência em certas famílias sem um padrão bem definido de transmissão.
- Todos os tipos comuns de cancro que ocorrem esporadicamente também foram relatados em formas familiares.

Epidemiologia - Predisposição Genética

Cancros Familiares

- O padrão de transmissão familiar do cancro não é claro.
- Depende de vários alelos de baixa penetrância, cada um contribuindo com um pequeno aumento no risco de desenvolvimento tumoral.
- Foi estimado que 10% a 20% dos pacientes com cancro da mama ou do ovário tem um parente de primeiro ou segundo grau com um desses tumores.

Epidemiologia - Predisposição Genética

Cancros Familiares

- As mutações em dois dos genes de susceptibilidade ao cancro da mama, (BRCA1 e BRCA2) ocorrem em não mais de 3% dos cancros da mama.
- Assim, mutações no gene BRCA1 e BRCA2 podem não contribuir para a grande proporção de cancros da mama familiares.
- Alterações em outros genes, provavelmente de baixa penetrância, parece ser necessária para o desenvolvimento desses tumores.

Epidemiologia – Predisposição Não-Hereditária

Inflamação Crónica e o Cancro

- Leva à produção de **citocinas** que estimulam o crescimento das células transformadas.
- Aumenta a *pool* células estaminais, estando estas mais susceptíveis à incidência de agentes mutagénicos.
- Promove a instabilidade genómica nas células através da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), o que predispõe e à transformação maligna.

Epidemiologia – Predisposição Não-Hereditária

Condições Pré-Cancerígenas

Lesões: A grande maioria das lesões não se desenvolve uma neoplasia maligna. No entanto aumentam o risco.

Neoplasias benignas: a maioria das neoplasias benignas não se tornam malignas.

Cada tipo de tumor benigno está associado a um determinado nível de risco variando de quase nunca a frequente.