Lista de Questões - Neoplasias

GABARITO

1. A ocorrência de pelo menos uma das características a seguir num mesmo grupamento familiar sugere a existência de um componente genético/hereditário que predispõe ao câncer de mama, EXCETO:
    a. Casos de câncer de mama bilateral.
    b. Casos de câncer de mama em homens.
    c. Parentes afetados em três gerações sucessivas.
    d. Um parente de primeiro grau com diagnóstico da doença no período da pós-menopausa.
    e. Negatividade para os receptores hormonais estrogênio ER, progesterona PR e HER2.
2. Sobre o efeito Warburg, marque verdadeiro ou falso:
    a. (**F**) "O efeito Warburg provoca baixos níveis de absorção de glicose e diminuição da conversão de glicose para lactose através da via glicolítica".
    b. (**V**) "A glicólise aeróbica proporciona intermediários metabólicos que são necessários para a síntese de componentes celulares no contexto do efeito Warburg".
3. Quanto ao processo de metastização, marque verdadeiro ou falso:
    a. (**V**) "São implantes tumorais descontínuos com o tumor principal".

    b. (**V**) "Todos os tumores podem gerar metástases, com exceção dos gliomas e dos carcinomas basocelulares da pele."
4. Explique as 3 vias das quais podem ocorrer metástases:
    a. Via linfática:
        i. A via linfática é via mais comum de disseminação de carcinomas.
        ii. Os tumores não possuem vasos linfáticos em seu interior, mas apenas ao seu redor. Células metastáticas que por ventura tomem essa via podem chegar ao linfonodo denominada "linfonodo sentinela". Esse linfonodo é definido como "o primeiro linfonodo em uma bacia linfática que recebe o fluxo da linfa que vem do tumor primário". Daí por diante, podem seguir a rota natural de drenagem da cadeia linfática acometida ou podem saltar linfonodos, ou seja, podem fazer um contorno devido à anastomoses venolinfáticas, inflamação ou radiação.
    b. Via hematogênica:
        i. É via a mais comum de disseminação de sarcomas.
        ii. Na via hematogênica, devido à espessura da parede das artérias elas são comumente menos penetradas que as veias. Portanto, a via de disseminação venosa é mais comum e ocorre com o desprendimento de células metastáticas que alcançam o primeiro leito capilar que

encontram. Os dois leitos capilares mais acometidos são o fígado (toda drenagem portal flui para o fígado) e o pulmão (toda drenagem da veia cava flui para o pulmão).

iii. A via de disseminação arterial pode ocorrer nos seguintes contextos:

1. Passagem através dos leitos capilares pulmonares (em pequenas artérias do leito?);
2. Através de shunts arteriovenos pulmonares;
3. Formação de êmbolo tumoral originadas por metástases pulmonares.

c. Via implantação:

i. Pode ocorrer em processos cirúrgicos e o local mais atingido é a cavidade peritoneal. As células metastáticas que aderem à superfície ou cavidade acometida podem permanecer aderidas sem penetrar ou podem penetrar e gerar um novo tumor. Outros locais que podem ser acometidos dessa forma são as cavidades pleural, pericárdica, subaracnóidea e o espaço articular.

5. Explique as 4 classes de reguladores gênicos:
   a. Proto-oncogenes:
      i. São genes potencialmente oncogênicos, ou seja, não se tornaram ainda oncogenes. Porém, em caso de mutações podem torna-se oncogenes e estimularem o crescimento de células tumorais assim como sua proliferação. Além disso são considerados dominantes – um alelo é suficientemente transformador mesmo na presença de outro alelo normal.
   b. Genes supressores tumorais:
      i. São genes que Inibem o crescimento e a proliferação celular. Além disso, são considerados recessivos – Ambos os alelos devem estar lesionados para que ocorra transformação – Entretanto, há uma exceção: a perda de um alelo as vezes torna a proteína supressora menos ativa e incapaz de frear a proliferação celular (haploinsuficiencia).
   c. Genes reguladores da apoptose:
      i. São genes que impedem a apoptose e que podem atuar como proto-oncogenes ou como genes supressores tumorais;
   d. Genes envolvidos no reparo do DNA:
      i. Esses genes controlam o processo de reparo do DNA que e essencial para correção de processos danosos como mutações, inserções, deleções e etc. Mutações nesses genes podem aumentar a susceptilidade a esses processos danosos ao DNA.
6. Qual o papel da p53 na angiogênese?

Lista de Questões - Neoplasias

A p53 estimula a expressão de moléculas antiangiogênicas como trombospondina-1 e atua na repressão da expressão de moléculas pró-angiogênicas como a VEGF.

7. Explique como as células abaixo reconhecem as células tumorais e as combatem:
    a. Linfócitos T citotóxicos:
        i. **Essas células ao serem apresentadas a antígenos de células tumorais atuam produzindo citotoxinas (granzimas e perforinas) que provocam a apoptose da célula alvo. Além disso, possuem em especial um papel protetor contra neoplasias causadas por vírus.**
    b. Células natural killer:
        i. **Essas células são estimuladas pelas IL-2 e IL-15 e provocam a lise de células cancerígenas sem necessidade de sensibilização.**
    c. Macrófagos:
        i. **Após serem estimulados por interferon gama e por interleucinas (IL-1, IL-2, IL-10) atuam fagocitando e destruindo células tumorais através da produção de EROS.**
8. Fale acerca dos efeitos de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2.
    a. São genes supressores de tumor.
    b. As células das quais esses genes encontram-se inativados desenvolvem quebras cromossômicas e intensa aneuploidia. Tais processos predispõem a transformação maligna dessas células.
    c. Estão envolvidos em 25% dos casos de câncer de mama familiar – Raramente esses genes são inativados nos casos de câncer de mama esporádico.
    d. As mutações no gene BRCA1 estão envolvidas em um maior risco de câncer epitelial de ovário e câncer de próstata em homens.
    e. **As mutações no gene BRCA2 estão envolvidas em um maior risco para câncer de mama, de ovário, de próstata, de pâncreas, das vias biliares e etc.**
9. De que forma os rearranjos cromossômicos abaixo podem gerar desregulações gênicas e levar ao câncer:
    a. Translocação cromossômica:
        i. **A translocação pode ativar proto-oncogenes e isso pode ocorrer de duas formas:**
            1. **Troca dos elementos reguladores de um proto-oncogene por elementos reguladores de outro gene com alta expressão gerando, portanto, superexpressão. Exemplo: No linfoma de Burkitt ocorre uma translocação (8:14)(q24;q32) envolvendo um oncogene (MYC) e o gene que codifica o receptor de antígeno (IGH). A translocação remove as sequencias reguladoras do gene MYC e as substitui pelas sequencias reguladoras do gene da cadeia pesada da imunoglobulina**

(IGH) – O IGH é altamente expresso nos precursores das células B.

2. **Formação de um gene de fusão – Codificação de proteína quimérica com novas propriedades. Exemplo: Leucemia mielóide crônica , com a formação da proteína de fusão BCR-ABL.**

b. Deleção:
   i. **Essas deleções podem resultar em inativação de genes supressores de tumor – Exemplos: genes RB e VHL – ou na ativação de oncogenes por meio da justaposição dos proto-oncogenes com um promotor ativo assim como ocorre na translocação – EX: TAL1 e a EML4-ALK.**

c. Amplificação gênica:
   i. **Essa amplificação gera uma superexpressão de uma sequência em específico de um gene alterado. Isso ocorre em especial com os genes NMYC no neuroblastoma e ERBB2 em cânceres de mama.**

10. Explique de que forma os vírus abaixo podem ser oncogênicos:
    a. HPV:
       i. **É o causador de uma DST etiológica para o câncer de colo de útero e sua ação oncogênica se dá basicamente pela integração do genoma viral com o genoma do hospedeiro. Essa integração leva a perda do repressor viral E2 e a superexpressão das oncoproteínas E6 e E7 que possuem como ação:**
          1. **Ação de E6 – Liga-se ao p53 e promove a sua degradação, e estimula a expressão da subunidade catalítica da telomerase (TERT).**
          2. **Ação de E7 – Ligação à proteína RB deslocando E2F e inativação dos inibidores de CDK p21 e p27**

    b. EBV:
       i. **É o causador da mononucleose infecciosa. Esse vírus infecta células B e promove uma infecção latente, porém com a expressão de proteínas virais. Uma dessas proteínas é a Proteína de Membrana Latente 1 (LMP1) que comporta-se como um receptor CD40 constitutivamente ativo. Esse receptor é usado pelas células T auxiliares para estimular a proliferação de células B.**

    c. HBV e HBC:
       i. **Segundo o Robbins: "Estima-se que 70% a 85% dos carcinomas hepatocelulares em todo o mundo são causados por infecção com vírus da hepatite B (HBV) ou C (HCV)".**
       ii. **O efeito oncogênico do HBV e do HBC se processa, assim como na HBV, por meio da interação entre os genomas viral e do hospedeiro.**

Lista de Questões - Neoplasias

Os genomas do HBV e do HCV, entretanto, não codificam nenhuma oncoproteína viral. Portanto, o efeito oncogênico desses vírus se processa por meio da instalação de uma infecção viral crônica (ambiente inflamatório com agentes genotóxicos) que possui maiores repercussões sobre o fígado e que leva a proliferação compensatória dos hepatócitos. A inflamação crônica não resolvida com resposta imune inadequada agrava ainda mais a situação.