



UNIVERSIDADE
DO BRASIL
UFRJ

INSTITUTO DE BIOLOGIA – CEDERJ



BIOLOGIA COMPUTACIONAL DO CÂNCER

MARCELO BEAZUSSI ALEXANDRE DE SOUSA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
PÓLO UNIVERSITÁRIO DE CAMPO GRANDE

2017



UNIVERSIDADE
DO BRASIL
UFRJ

INSTITUTO DE BIOLOGIA – CEDERJ



BIOLOGIA COMPUTACIONAL DO CÂNCER

MARCELO BEAZUSSI ALEXANDRE DE SOUSA

Monografia apresentada como atividade obrigatória à integralização de créditos para conclusão do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas - Modalidade EAD.

Orientador (a): Israel Calheiros Grünevald

ORIENTADOR: ISRAEL CALHEIROS GRÜNEVALD

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
PÓLO UNIVERSITÁRIO DE CAMPO GRANDE

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Beazussi, Marcelo

Titulo: Biologia computacional do câncer. Polo de Campo Grande, 2017. 49 f. il: 31 cm

Orientadora: Israel Calheiros Grünevald.

Monografia apresentada à Universidade Federal do Rio de Janeiro para obtenção do grau de Licenciado no Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas – Modalidade EAD. 2017.

Referencias bibliográfica: f.46

1. Biologia computacional, câncer.

I. Grünevald, Israel Calheiros.

II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Licenciatura em Ciências Biológicas – Modalidade EAD

III. Titulo Biologia computacional do câncer.

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar a Deus, pelo dom da vida, a Nossa Senhora Aparecida, padroeira do Brasil e minha intercessora junto a Deus. A minha esposa, grande amor da minha vida, que sempre me motivou nunca permitindo que eu desistisse, a minha família por seu apoio e conforto durante os momentos difíceis do percurso. Ao meu orientador, pela confiança, dedicação e acompanhamento e, por nunca me permitir desistir. Agradeço as diretoras do Polo CEDERJ de Campo Grande, pela paciência e atenção a mim dispensadas, e todos os tutores que sempre mostraram compreensão e dedicação.

Sumário

Agradecimentos	i
Lista de Figuras	iv
Lista de Tabelas	v
Lista de Abreviaturas e Siglas	vi
Resumo	vii
Introdução	1
0.1 Objetivos	1
0.2 Materiais e métodos	1
0.3 Motivação para o estudo do câncer	2
0.4 Definição	3
0.5 Câncer é uma doença genética	4
0.6 Protooncogenes e oncogenes	5
1 Oncogenes e Genes supressores de tumor	6
1.1 Genes Supressores de Tumor	6

1.2 Oncogenes retrovirais	11
2 Genes de reparo de DNA	13
3 Morte Celular	18
4 Ciclo Celular	21
4.1 Ponto de checagem de dano no DNA	22
5 Mutações	24
Resultado e discussão	29
6.1 Biologia Computacional	29
6.2 Projeto Genoma Humano	30
6.3 Plataformas para estudos moleculares e Oncologia	31
6.4 Registro de câncer por base populacional-RCBP	33
Conclusão	36
Referências	38

Lista de Figuras

Figura 1: Genes envolvidos na transformação neoplásica	8
Figura 2: Ciclo celular e suas fases.	22
Figura 3: Anemia falciforme	25
Figura 4: Oncogenes de tumores	27
Figura 5: Crescimento do GenBank	30
Figura 6: Relatório RCBP de porto Alegre	34
Figura 7: Relatório RCBP de porto Alegre	35

Lista de Tabelas

Tabela 6.1: Tamanho do genoma	31
Tabela 6.2: Sites na Internet para análise de dados de Oncologia Molecular	32

Lista de Abreviaturas e Siglas

INCA	Instituto Nacional do Câncer
DNA	Ácido desoxirribonucleico
PTNs	Proteínas
PDB	Protein Databank
IARC	International Agency for Research on Cancer

RESUMO

Biologia Computacional do Câncer

MARCELO BEAZUSSI ALEXANDRE DE SOUSA

Maio/2017

Orientador: Israel Calheiros Grünevald, M.Sc.

Em se tratando de pesquisas no campo da oncologia e, levando em consideração o fato de o câncer ser uma doença genética, cria-se necessariamente um vínculo entre tais estudos e as ferramentas necessárias para o processamento, armazenamento e consolidação dos dados gerados nas pesquisas.

Nesse aspecto surge a ciência da computação e sua aplicação à biologia como saída para resolver a problemática da demanda de dados gerados nas pesquisas genéticas, além de trazer possibilidades interações de trocas de informações e trabalhos em escala global como, o Projeto Genoma Humano (PGH).

O crescente entendimento da biologia dos cânceres já começou a conduzir a melhores maneiras de prevenir, diagnosticar e tratar estas doenças. Terapias anticânceres podem ser desenvolvidas para destruir células cancerosas, preferencialmente, pela exploração das propriedades que as distinguem das células normais, incluindo as suas dependências por proteínas oncogênicas, a compreensão e estudos dos genes supressores de tumor, nos seus mecanismos de reparo de DNA, nos mecanismos de ponto de verificação do ciclo celular e na via de controle da apoptose (ALBERTS et al., 2006b).

Compreender e processar todas as informações a respeito dessas vias biomoleculares em seus minuciosos aspectos genéticos, promove um longo caminho nas pesquisas terapêuticas relacionadas aos cânceres, além de promover o crescimento da biologia computacional do câncer e seu amadurecimento como ramo da ciência biológica.

Palavras chave: Câncer, Biologia computacional

Introdução

0.1 Objetivos

Definir o câncer em suas bases genéticas e moleculares.

Apresentar a biologia computacional como ferramenta necessária para as pesquisas relacionadas ao câncer.

Apresentar ferramentas computacionais e bases de dados estatísticos em nível global e nacional para o estudo e controle dos casos de câncer.

0.2 Materiais e métodos

A metodologia que norteará a investigação baseia-se nos princípios da abordagem qualitativa. O procedimento desse estudo será a coleta de textos para realização de pesquisa bibliográfica sobre a os fundamentos moleculares do câncer, seguido das relações entre câncer e recursos computacionais. Será observado o processo de produção do conhecimento procurando entender a partir de que viés os textos falam, sobre biologia do câncer e biologia computacional, trabalhadas ao longo dos textos escolhidos. A segunda etapa é a discussão teórica e análise de alguns pontos desses textos. A coleta da primeira etapa da pesquisa será o levantamento bibliográfico de artigos, teses, dissertações e documentos que tratem sobre o tema escolhido. Posteriormente a pesquisa se voltará para o levantamento da aplicação nacional dos recursos da informática e bioinformática no campo da pesquisa e dados relacionados ao câncer. Para tal tomaremos o Instituto Nacional do Câncer como referência na

produção de tecnologia nesse viés no Brasil.

0.3 Motivação para o estudo do câncer

Com base no documento *World cancer report 2014 da International Agency for Research on Cancer (IARC)*^[1], é inquestionável que o câncer é um problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento, onde é esperado que, nas próximas décadas, o impacto do câncer na população corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de novos casos estimados para 2025.^[2]

No Brasil, os registros são feitos através de um banco de dados denominado *Câncer de Base Populacional (RCBP)* que fornece informações sobre o impacto do câncer nas comunidades, criando condições para o planejamento e a avaliação das ações de prevenção e controle de câncer. Em conjunto com os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS), formam o eixo estrutural para a vigilância de câncer e para o desenvolvimento de pesquisas, em áreas afins. Já aqui pode-se perceber a grande demanda de dados relacionados a oncologia, e a real necessidade de processamento desses dados, o que corrobora a temática do presente trabalho.^[3]

A estimativa mundial, realizada em 2012, pelo projeto Globocan/Iarc apontou que, dos 14 milhões de casos novos estimados, mais de 60% ocorreram em países em desenvolvimento. Para a mortalidade, a situação agrava-se quando se constata que, dos 8 milhões de óbitos previstos, 70% ocorreram nesses mesmos países. Os tipos de câncer que geraram mais incidentes no mundo foram: pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram: pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas foram: mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago

¹Órgão especializado em câncer da Organização Mundial de Saúde

²<<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>>

³<<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>>

(4,8%).⁴

A estimativa para o Brasil⁵ aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos). O perfil epidemiológico observado assemelha-se ao da América Latina e do Caribe, onde os cânceres de próstata (61 mil) em homens e mama (58 mil) em mulheres serão os mais frequentes. Eximindo os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes em homens serão próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) figurarão entre os principais.⁶

0.4 Definição

Segundo (WODARZ D.; KOMAROVA, 2008, p. 1), o desenvolvimento e a saúde da vida humana requerem a cooperação de mais de 100 trilhões de células em um organismo saudável. Esta cooperação é mantida por sinais e checkpoints celulares que determinam o momento exato da célula dividir, morrer ou diferenciar. Em um aspecto mais simplista, o câncer representa um colapso desta harmonia. Isto resulta em uma célula egoísta, de crescimento descontrolado que frequentemente conduz a morte do organismo.

Por câncer entende-se um conjunto de mais de cem doenças que possuem, por característica biológica comum, o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras partes do corpo. A chave para compreensão da doença está exatamente no entendimento dos fatores que descontrolam a divisão celular e os mecanismos biológicos que promovem a homeostase desse processo que precisa acontecer e acontece a todo momento, desde o nascimento até a morte do indivíduo.⁷

⁴<<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>>

⁵Biênio 2016-2017

⁶<<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>>

⁷<http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>

Normalmente, a divisão celular é regulada por uma família de fatores de crescimento extracelulares, um complexo sistema de sinalização intra e extracelular, proteínas que levam a células em repouso a dividirem-se e, em alguns casos, diferenciarem-se (NELSON; COX, 2011, p. 156).

0.5 Câncer é uma doença genética

O aparecimento do tumor está associado com a ocorrência de alterações genéticas que se acumulam progressivamente no material genético (DNA) de uma célula normal. Dessa forma, o câncer pode ser considerado uma doença genética e a identificação e caracterização dos genes alterados são fundamentais para compreensão das bases moleculares da doença. Nos últimos anos, correu um grande avanço na identificação de genes relacionados a formação e progressão tumoral, atualmente se conhece cerca de 200 genes dessa categoria, esses dados confirmam de maneira clara a origem genética dos tumores (FERREIRA; ROCHA, 2004, p. 3).

O câncer em sua concepção genética se difere de outras doenças genéticas pelo fato de que as mutações causadoras do câncer, são mutações somáticas⁸, diferentes das mutações na linhagem germinativa, que são aquelas células das quais um organismo como um todo se desenvolve. Cabe ressaltar, que a maioria das células cancerosas humanas não somente contém muitas mutações, mas também é geneticamente instável (ALBERTS et al., 2006a, p. 728).

A instabilidade genética resulta de mutações que: Interferem na replicação precisa do genoma e, portanto, aumentam a taxa de mutação; diminuem a eficiência no reparo do DNA; aumentam a ocorrência de quebras e rearranjos cromossômicos resultando em cariótipos grosseiramente instáveis e anormais. Dito isso acredita-se que o aumento da taxa de mutação desempenha um papel importante facilitando o aparecimento do câncer. (ALBERTS et al., 2006a, p. 729)

⁸Aquelas que ocorrem em células individuais do organismo maduro

0.6 Protooncogenes e oncogenes

Segundo [Robertis, HIB e Ponzio](#) 2003, protooncogenes são genes normais que codificam proteínas comprometidas com o controle da proliferação celular. Até o moment, foram caracterizados cem deles. Oncogenes, pelo contrário, se diferenciam pelo fato de transcreverem desmesuradamente - dando origem a quantidades excessivas de seus produtos que em consequência acarreta um aumento descontrolado da proliferação celular.

Diversos vírus são portadores de oncogenes. Hipoteticamente, ingressaram em seus genomas sendo protooncogenes, quando, em alguma ocasião remota, estes vírus infectaram células de animais e os contraíram. Uma vez instalados no genoma viral, os protooncogenes se transformaram em oncogenes. Respalda esta hipótese o fato de que nos vírus não tem nenhum papel funcional. Atualmente, alguns vírus infectam diversas espécies animais, nas quais injetam seus oncogenes, acarretando-lhes um quadro cancerígeno (por exemplo, o sarcoma de Rous, nos frangos, gerado pelo oncogene src). Apesar de alguns cânceres que afetam a espécie humana estarem associados a determinadas infecções virais (por exemplo, o vírus da hepatite B aumenta a incidência de carcinoma hepático, o papilomavírus aumenta o aparecimento de câncer de colo uterino, o vírus da AIDS causa o sarcoma de Kaposi etc.), felizmente nenhum dos cânceres humanos é gerado por oncogenes transferidos por vírus. Assim sendo, a presença de oncogenes nas células cancerígenas humanas, se deve ao aparecimento de defeitos nos próprios protooncogenes, gerados por alguns dos mecanismos que alteram o DNA, como mutações, translocações, duplicações, etc ([ROBERTIS; HIB; PONZIO](#), [2003](#), p. 335).

Capítulo 1

Oncogenes e Genes supressores de tumor

1.1 Genes Supressores de Tumor

A ativação de protooncogenes celulares com a inativação de genes supressores de tumor são as principais alterações genéticas envolvidas no desenvolvimento tumoral. Existem aproximadamente 30 genes supressores de tumor identificados e estes codificam proteínas que através da regulação de *checkpoints* celulares inibem a progressão do ciclo caso o DNA esteja danificado (FERREIRA; ROCHA, 2004 apud MASUDA et al., 2002, p. 37).

O gene p53, designado pela massa molecular do seu produto proteico, talvez seja o gene mais importante na prevenção do câncer humano. Em quase todos os cânceres humanos esse gene supressor de tumor ou outros componentes da sua via estão mutados. O p53 é considerado importante exatamente pelo fato de que o gene possui funções multifacetadas no controle do ciclo celular, na apoptose e na manutenção da estabilidade genética, sendo considerada uma proteína com papel fundamental na proteção do organismo contra as consequências das lesões celulares e o risco de câncer (ALBERTS et al., 2006b)

Em contraste com a Rb¹, a maioria das células corporais em condições normais possui pouca proteína p53: apesar de sua síntese, ela é rapidamente degradada, o que indica que a p53 não é essencial ao desenvolvimento normal. Camundongos com ambas as cópias do gene removidas ou inativadas parecem normais em todos os aspectos, exceto um, eles universalmente desenvolvem câncer antes dos dez meses de idade. Tais observações sugerem que a p53 possui funções requeridas somente em circunstâncias especiais. Na verdade, quando células normais são privadas de oxigênio ou expostas a tratamento que lesionam o DNA, como luz ultravioleta ou raios gama, elas aumentam a sua concentração de p53 bloqueando a degradação da molécula. O acúmulo da proteína p53 também é visto em células onde oncogenes como Ras e Mtc são ativos de maneira incomum, gerando um estímulo anormal para a divisão celular (ALBERTS et al., 2006b)

O gene p53 ajuda um organismo multicelular a enfrentar com segurança lesões no DNA ou outros estresses celulares, agindo como uma guardiã da proliferação celular em circunstâncias que seriam perigosas. A perda da atividade do p53 pode promover o desenvolvimento do câncer por quatro razões diferentes:

1. Permitindo que a célula com DNA lesionado progrida no ciclo celular.
2. permitindo a divisão das células com cromossomo lesionado, o que leva a instabilidade genética.
3. Permitindo o acúmulo de mutações promotoras de câncer.
4. E ao fato de que as células se tornam relativamente resistentes a fármacos anticâncer e a irradiação, em alguns tipos de tumores (ALBERTS et al., 2006b).

A figura 1 correlaciona oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo com tipos de câncer já ligados aos genes representados.

Assim pode-se concluir que, muitas outras mutações podem contribuir com um

¹A proteína pRb está envolvida na regulação do ciclo celular. O produto do gene RB é o responsável por regular a passagem das células de G1 para a fase S no ciclo celular. Sendo assim, o foco de estudo é nas neoplasias, pois se esse gene não tiver a devida funcionalidade, as células sofrerão mitoses desordenadas.

Gene	Função Normal	Exemplo de Câncer para o gene mutado
<i>Oncogenes</i>		
<i>B-RAF</i>	Sinalização Intracelular	Melanoma
<i>HER2</i>	Receptor de fator de crescimento	Mama
<i>MYC</i>	Fator de Transcrição	Neuroblastoma
<i>RAS</i>	Sinalização Intracelular	Colorretal
<i>VEGF</i>	Promove Angiogênese	Colorretal Metastático
<i>Genes Supressores de Tumor</i>		
<i>APC</i>	Proteína "Scaffold"	Colorretal
<i>CDKN2A</i>	Regula a divisão celular	Melanoma
<i>RB</i>	Regula a divisão celular	Retinoblastoma
<i>TP53</i>	Regula a divisão celular e a apoptose	Pulmão
<i>VHL</i>	Regula a divisão celular e a angiogênese	Rim
<i>Genes de Reparo</i>		
<i>ATM</i>	Reparo do DNA	Leucemia
<i>BRCA1/2</i>	Reparo do DNA	Mama
<i>MLH1</i>	Reparo do DNA	Colorretal
<i>MSH2</i>	Reparo do DNA	Colorretal
<i>XPA</i>	DNA repair	Lung

Figura 1: Genes envolvidos na transformação neoplásica.

Fonte: <http://www.moreira.jr.com.br>

ou outro tipo de comportamento inadequado, porém, mutações no gene p53, contribuem com todos (ALBERTS et al., 2006b, p. 1246).

Os indivíduos com mutações hereditárias nos genes supressores tumorais apresentam uma predisposição hereditária para certos tipos de câncer. Esses indivíduos geralmente herdam uma mutação na linhagem germinativa em um alelo do gene. Uma mutação somática no segundo alelo facilita a progressão do tumor. Estudos relacionados ao câncer colorretal revelam que a anormalidade está relacionada a deleções ou inativações de um gene denominado APC². Os indivíduos afetados herdam uma cópia mutante e uma cópia normal do gene. O câncer surge de células que sofreram uma mutação somática que inativa a outra cópia normal do gene. Em alguns casos de câncer colorretal podem ser causados por duas mutações somáticas de forma independente no gene APC. Mesmo em casos em que não existam histórico familiar ou razões hereditárias (ALBERTS et al., 2006a).

Em alguns casos de câncer colorretal podem ser causados por duas mutações somáticas de forma independente no gene APC. Mesmo em casos em que não existam histórico familiar ou razões hereditárias (ALBERTS et al., 2006a).

Desta forma, é possível rotular o gene APC como um gene supressor de tumor e, conhecendo sua sequência, além do fenótipo mutante, é possível correlacionar sua perda, como estimuladora para o desenvolvimento de células cancerígenas. O gene APC codifica uma proteína que normalmente restringe a ativação da via de sinalização célula-célula, denominada via *Wnt*, a qual está envolvida na estimulação da proliferação celular das criptas que revestem o intestino. Quando o APC é perdido, a via é hiperativada e as células proliferam, em excesso, gerando pólipos, dentro dessa massa de tecido em crescimento, outras mutações podem ocorrer, resultando no câncer invasivo. (ALBERTS et al., 2006a, p. 733)

Os estudos do primeiro gene supressor de tumor surgiram a partir de um tipo raro de câncer humano denominado retinoblastoma. Esse tumor surge nas células da retina ocular que são convertidas ao estado canceroso por um pequeno número de mutações. A descoberta surgiu através de um caso especial, que revelou um gene de

²polipose adenomatosa de cólon

importância amplamente difundida. De fato, genes identificados em casos raros de síndrome cancerosa familiar comumente são relevantes em casos de câncer esporádicos, onde com frequência servem como supressores de tumor. Alguns indivíduos com retinoblastoma hereditário têm um cariótipo nitidamente anormal com deleção de uma banda específica do cromossomo 13. As deleções no mesmo *locus* também são encontradas em alguns pacientes com a forma não hereditária da doença indicando que o câncer pode ter sido causado pela perda de um gene crítico localizado naquela região do cromossomo (ALBERTS et al., 2006b, p. 1233).

Com o conhecimento da localização da deleção associada ao retinoblastoma, foi possível clonar e sequenciar o gene cuja perda parecia ser decisiva para o desenvolvimento do câncer, o gene Rb. Como previsto, nos indivíduos que sofrem da forma hereditária da doença, há uma deleção ou uma mutação que leva à perda da função em uma das cópias do gene Rb em cada uma das células somáticas. O gene Rb codifica para a proteína Rb, que é uma reguladora universal do ciclo celular normalmente é expressa em praticamente todas as células do organismo. Isso acontece pelo fato do gene Rb ser um dos principais interruptores do processo de divisão celular e sua perda pode ocasionar tumores, caso o sistema de reparo não corrija a falha. (ALBERTS et al., 2006b, p. 1234)

Um outro aspecto relacionado aos mecanismos de defesa do organismo refere-se ao sistema imune. A respeito da participação desse sistema no processo de neoplasias afirma (ALBERTS et al., 2006b): Células tumorais variantes com uma exposição reduzida ao ataque imune podem derrotar a vigilância imunológica, e o processo da progressão tumoral ao que se pensa inclui mudanças herdáveis que reduzem a antigenicidade do tumor. No entanto pelo crescente entendimento dos complexos mecanismos da imunidade adaptativa e inata, os especialistas estão aprendendo agora a manipular a resposta imune para intensificar o ataque em tumores específicos. Acredita-se que isso permitirá que as células cancerosas sejam eliminadas como se fosse tecido estranho.

1.2 Oncogenes retrovirais

O primeiro oncogene descoberto foi o do retrovírus RSV (Vírus do Sarcoma de Rous) que infecta aves domésticas e parasita os fibroplastos em uma cultura. Estudos pioneiros do cientista norte americano Peyton Rous, iniciados em 1911, indicaram pela primeira vez que um vírus poderia causar câncer quando injetado em um hospedeiro animal adequado. Anos depois os biólogos moleculares demonstraram que o vírus do sarcoma de Rous (RSV) é um retrovírus. Além dos genes normais presentes em todos os retrovírus, os vírus com capacidade de transformação oncogênica, como o RSV, demonstraram que apenas o gene v-src, que é outro gene viral, está envolvido na indução de câncer (ALBERTS et al., 2006b)

No final da década de 70, os cientistas descobriram que células normais de frangos e de outras espécies contêm um gene muito semelhante ao gene v-src de RSV. O RSV e outros vírus que transportam oncogenes parecem ter surgido pela incorporação ou tradução de um proto-oncogene celular normal em seu genoma. Mutações subsequentes no gene transduzido, então, o converteram em um oncogene dominante, que pode induzir a transformação celular na presença do proto-oncogene c-src normal. Esses vírus são denominados retrovírus transdutores, esse nome se dá porque seus genomas contêm um oncogene derivado de um proto-oncogene celular transduzido (ALBERTS et al., 2006b).

Alguns poucos vírus de DNA, que infectam os animais, também são oncogênicos, esse vírus integram seu DNA viral no genoma da célula hospedeira. O DNA viral contém um ou mais oncogenes que transformam as células infectadas permanentemente. Por exemplo: várias verrugas e outros tumores benignos de células epiteliais são causados por papilomavírus, um vírus de DNA. Em contraste com os oncogenes retrovirais, que derivam de genes celulares normais e não têm função no vírus, exceto a de permitir sua proliferação nos tumores, os oncogenes dos vírus de DNA conhecidos são parte integrante do genoma viral. As oncoproteínas expressas pelo DNA viral integrado nas células infectadas atuam de várias formas na estimulação do crescimento e da proliferação celular (ALBERTS et al., 2006b).

Estudos sugerem que 15% de todos os cânceres humanos, aparecem por mecanismos que envolvem a participação de vírus, bactérias e parasitas. Os principais ofensores são os vírus de DNA (FERREIRA; ROCHA, 2004). O papel preciso de um vírus associado a um câncer frequentemente é difícil de ser decifrado, exatamente porque há um retardo de muitos anos entre a infecção viral e o desenvolvimento do câncer, além disso, o vírus acaba sendo responsável por um dos fatores causadores das diversas etapas de evolução do câncer. (ALBERTS et al., 2006b, p. 1226)

Capítulo 2

Genes de reparo de DNA

A diversidade de organismos vivos e seu sucesso na colonização de quase toda parte da superfície terrestre resultam de alterações genéticas acumuladas gradativamente por milhões de anos. Essas alterações permitiram a adaptação de organismos às novas condições e a colonização de novos ambientes. O DNA, apesar de precioso para os organismos vivos não é estável e está constantemente sujeito à formação de lesões, que são alterações na estrutura química da molécula original. Essas alterações químicas possuem três causas principais: Espontâneas, geradas por produtos do metabolismo celular e causas ambientais (FERREIRA; ROCHA, 2004, p. 45).

Durante a evolução, foram selecionadas diversas estratégias a fim de minimizar os efeitos deletérios das lesões induzidas no DNA. As células dos organismos são equipadas com um grande número de enzimas envolvidas em impedir ou reparar erros de cópia, quebras espontâneas e outros tipos de alterações que ocorrem na estrutura do DNA. (FERREIRA; ROCHA, 2004, p. 45)

Alterações genéticas, normalmente, são prejudiciais ao organismo, principalmente os multicelulares, pois uma alteração pode comprometer o desenvolvimento e a estrutura fisiológica de maneira drástica, sendo assim pode-se concluir que, para sobreviver e se reproduzir, um indivíduo precisa ser geneticamente estável. Essa estabilidade é alcançada não apenas pelo mecanismo preciso durante a replicação do DNA, mas também por mecanismos capazes de corrigir os raros erros de cópia

originados pela máquina de replicação e de reparar as lesões acidentais que ocorrem continuamente no DNA. (ALBERTS et al., 2006a, p. 209)

cada tipo de lesão no material genético requer um mecanismo de reparo específico. Por exemplo, lesões que causam distorções maiores na dupla hélice são reconhecidas e removidas pelo mecanismo de excisão de nucleotídeo. lesões mais sutis, como pequenas modificações de bases, são removidas pelo reparo por excisão de bases. (FERREIRA; ROCHA, 2004, p. 45)

Quando se pensa na maquinaria de replicação do DNA, entende-se um sistema que trabalha de maneira extremamente elaborada e atinge uma precisão altíssima, trabalhando na taxa de até mil nucleotídeo por segundo. Esse sistema atinge tamanha precisão que a proporção de erro é de um a cada 10.000.000.000 de nucleotídeo copiado. A primeira linha de defesa na prevenção de mutações é a DNA polimerase¹ em si. Ocasionalmente, quando a DNA polimerase replicativa está replicando o DNA-molde, um nucleotídeo incorreto é adicionado a fita crescente (LODISH; BERK; MATSUDAIRA, 2005, p. 960).

As correções dos erros dependem da atividade exonucleásica de algumas DNA polimerases. Quando uma base incorreta é incorporada durante a síntese de DNA, a polimerase faz uma pausa e transfere o setor onde ocorreu o erro para o sítio da exonuclease, onde a base malpareada é removida. Após o setor é transferido de volta para o sítio da polimerase onde essa região é copiada corretamente. (LODISH; BERK; MATSUDAIRA, 2005, p. 960)

Sempre que a maquinaria de replicação comete um erro na cópia do DNA, ela deixa o nucleotídeo malpareado, esse pareamento mal sucedido, se deixado sem correção, irá resultar em uma mutação permanente no próximo ciclo de replicação. Nesse momento entra em ação um complexo de Ptns de reparo que uma vez reconhecendo a falha remove a fita incorreta do DNA malpareado e sintetiza a fita perdida de maneira correta (ALBERTS et al., 2006b, p. 277).

As proteínas envolvidas no reparo de malpareamento de DNA estão presentes

¹DNA polimerase é uma classe de enzimas, presente tanto em células procarióticas como em eucarióticas, responsável pela polimerização das novas fitas de DNA

tanto em células bacterianas quanto em eucarióticas. A proteína MutS liga-se especificamente a um par de bases malpareadas, enquanto a MutL verifica o DNA das proximidades procurando quebras. Uma vez encontrada uma quebra, a MutL promove a degradação da fita com a quebra até o pareamento incorreto. Como as falhas são quase que exclusivas de fitas de DNA semi sintetizadas em eucariotos, os erros de replicação são removidos seletivamente. A proteína MutS é um dímero que se prende a hélice de DNA, torcendo o DNA no local do pareamento incorreto. Estudos revelam que a Ptn MutS verifica pareamentos incorretos de DNA testando os sítios que podem ser prontamente curvados, isto é, aqueles sem um pareamento complementar correto (ALBERTS et al., 2006b, p. 277).

A importância desse sistema de correção de pareamento é vista em indivíduos que herdam uma cópia defeituosa de um gene de reparo de pareamento. Esses indivíduos apresentam uma predisposição significativa para certos tipos de câncer. Por exemplo, em um tipo de câncer de colo chamado de câncer de colo hereditário não polipomatoso, mutações espontâneas no gene funcional produzem clones de células somáticas que, devido à deficiência do sistema de reparo de pareamento, acumulam mutações rapidamente. A maioria dos cânceres surgem a partir de células que acumularam múltiplas mutações e as células deficientes para esse sistema de reparo apresentam uma chance muito maior de se tornarem cancerosas. (ALBERTS et al., 2006b, p. 277)

Uma vez que a célula pode regular a expressão gênica de acordo com sua necessidade, muitas enzimas envolvidas no reparo do DNA são induzidas pelo próprio defeito da molécula de DNA. As enzimas mais importantes desse processo são derivadas dos genes SOS, cuja expressão é induzida por um defeito severo o bastante a ponto de impedir a síntese de DNA. Estes genes dão origem a proteínas de reparo como, por exemplo, endonucleases de excisão, helicases, entre outras. Os dímeros de pirimidinas constituem um exemplo típico desse tipo de dano. Quando a forquilha de replicação encontra um dímero, a síntese para e só é reiniciada a alguma distância além do dímero, ficando uma lacuna no DNA na qual a enzima de recombinação

RecA² se liga³

Essa ligação em RecA inicia uma atividade enzimática completamente independente da recombinação: ela destrói o repressor dos genes SOS⁴. Dessa maneira, a proteína RecA promove reparação do material genético de duas formas: por recombinação, com troca das fitas, e por indução dos genes SOS⁵.

Um dos mecanismos mais gerais e eficiente é o sistema de reparo por excisão. Esse sistema, em linhas gerais, remove as bases lesadas do genoma e as substituem por seqüências de nucleotídeos não alteradas. Existem três mecanismos de reparo por excisão conhecidos: Reparo por excisão de bases, onde enzimas da classe denominada DNA-glicosilases inicia a via metabólica através do reconhecimento da lesão. O reparo por excisão de nucleotídeos, considerado o sistema mais versátil, pois é capaz de lidar com uma grande variedade de lesões. E o reparo por emparelhamento errôneo. (FERREIRA; ROCHA, 2004, p. 47)

O reparo por excisão de bases, é um processo conduzido pelas enzimas DNA glicosilases⁶ que reconhecem os produtos de citosina e adenina deaminadas (um tipo de lesão frequente) no DNA gerando uracila e hipotantina. Esse tipo de reparo tem início com a ação de DNA glicosilases que reconhecem e removem bases lesadas da cadeia do DNA pela quebra da ligação N-glicosil, a qual mantém a base nitrogenada associada com o esqueleto de açúcar-fosfato. Após a retirada da base lesada gera-se no DNA um sítio apurínico ou apirimidínico (AP) que será reparado por AP endonucleases⁷.

Um outro tipo de reparo muito utilizado nos casos de quebras duplas após a duplicação do DNA durante a divisão celular, é o sistema de reparo por recombinação

²É a proteína central da recombinação homóloga. Ela é o membro fundador de uma família de enzimas denominada proteínas de permuta de fitas.

³www.educacaopublica.rj.gov.br

⁴repressor LexA

⁵www.educacaopublica.rj.gov.br

⁶As enzimas com atividade de DNA glicosilase foram inicialmente estudadas e caracterizadas em *E. coli*, mas atualmente diferentes DNA glicosilases foram caracterizadas em eucariotos e essas apresentam grande homologia com as enzimas procariotas. A maioria das DNA glicosilases reconhecem lesões específicas como a adenina metilada na posição 3

⁷www.ufpe.br/biolmol

homóloga⁸. Nesse tipo de reparo uma das cópias precisa estar intacta, ou seja não ter sofrido nenhum tipo de dano. Esse tipo de reparo se dá em fases específicas da divisão celular, ou seja, fases S e G2. A atividade de reparo por essa via se dá pela ação do complexo proteico RAD50, MRE11 e NBS1⁹. O correto posicionamento das cromátides irmãs por coenzimas provavelmente facilita a identificação da sequência homóloga. Após a identificação das sequências das cromátides irmãs, a cópia dupla fita intacta é utilizada como molde para selar as extremidades quebradas. Defeitos nessa via de reparo são críticos a ponto de gerarem quadros clínicos bastante comprometedores como a síndrome de Bloom¹⁰ (FERREIRA; ROCHA, 2004, p. 52)

⁸Conhecido pela sigla HRR

⁹Este complexo proteico é importante na reparação de dupla cadeia de DNA, ativação do ponto de controlo do ciclo celular, manutenção do telômero e recombinação meiótica.

¹⁰A síndrome de Bloom é uma doença autossômica recessiva rara. É caracterizado por quebras e rearranjos nos cromossomas das pessoas infectadas, fotossensibilidade, crescimento lento, imunodeficiência (incapacidade do sistema imunitário responder com eficácia aos agentes patogênicos) e aumento do risco de tumores.

Capítulo 3

Morte Celular

As células de um organismo multicelular são membras de uma comunidade altamente organizada. O número de células nessa comunidade é fortemente controlada, não somente quanto à velocidade da divisão, mas também pelo controle e morte celular. Este processo é denominado **morte celular programada**, embora, seja mais comumente chamada de apoptose¹. A quantidade de morte celular programada que ocorre no organismo é muito alta, em um organismo humano adulto saudável, bilhões de células morrem na medula óssea e no intestino a cada hora. Em uma análise superficial, pode parecer um desperdício tantas células morrerem de maneira rápida no organismo, no entanto, esse processo é necessário e, dependendo do tecido, os motivos para a morte celular podem ser diversos. Em tecidos adultos, por exemplo, a morte celular faz o balanço exato da divisão celular. Caso isto não ocorresse, o tecido iria crescer ou se encolher. (ALBERTS et al., 2006a, p. 625)

A maquinaria intracelular responsável pela apoptose é similar em todas as células animais. Elas são dependentes de uma família de *proteases* que tem uma *cisteína* em seu sítio ativo e clivam suas proteínas-alvo em *ácidos aspárticos* específicos chamados de *caspases*. Nem todas as *caspases* controlam a apoptose, algumas delas estão envolvidas com respostas inflamatórias, mais do que com a apoptose. Atualmente sabe-se que enquanto várias *caspases* estão envolvidas na resposta imunológicas, muitas outras estão envolvidas na apoptose. A função das *caspases* está relacionada

¹palavra grega que significa queda, como as folhas caem das árvores

a clivagem de proteínas alvo da lâmina nuclear, essa clivagem resulta na quebra da lâmina nuclear. Uma outra função das *caspases* na apoptose está relacionada as *endonucleases*², as *caspases* clivam a proteína que deixa as *endonucleases* inativas, deixando-as ativas, desta forma elas digerem o DNA no núcleo da célula (ALBERTS et al., 2006a, p. 1118).

Outra proteína alvo das *caspases* são componentes dos citoesqueletos e proteínas de adesão célula-célula que ligam as células às suas vizinhas, a clivagem dessas proteínas ajuda a célula que está sofrendo apoptose a arredondar-se e desligar-se de suas vizinhas, tornando mais fácil para uma célula vizinha engolfá-la. A ação das *caspases* não é apenas destrutiva mas também irreversível, desta forma a célula alcançando um ponto crítico ao longo da via de destruição, ela não pode voltar atrás (ALBERTS et al., 2006a, p. 1118).

Todas as células animais nucleadas contêm as sementes da sua própria destruição, ou seja, as *procaspases* inativas ficam inativas até o momento em que recebem um sinal para destruir a célula. Desta forma, não é surpreendente que a atividade das *caspases* seja fortemente regulada dentro das células a fim de assegurar que o programa de morte seja mantido (ou reprimido) até que seja necessário. As principais proteínas que regulam a ativação das *procaspases* são membros da família das Bcl-2³ proteínas intracelulares. Alguns membros dessa família de proteínas promovem a ativação da *procaspase* enquanto outros inibem esse processo. Dois dos membros mais importantes da família promotora da morte celular são as proteínas chamadas de Bax e Bak. Essas proteínas ativam as *procaspases* indiretamente, pela indução da liberação do *citocromo c* a partir das mitocôndrias para o citosol. O *citocromo c* se liga a uma proteína adaptadora, que então ativa uma *procaspase* específica. Essa *procaspase* ativada inicia a cascata de *caspase* que conduz a apoptose (ALBERTS et al., 2006a, p. 628).. O programa de morte intracelular é também regulado por sinais vindo de fora da célula, sinais de outras células, esses sinais podem ativar ou anular o programa de morte celular. Desta forma, pode-se concluir que a sobrevivência da célula, a divisão celular e o crescimento celular são todos regulados por sinais

²enzima que degrada o DNA

³refere-se a uma família de genes dos mamíferos e proteínas produzidas por estes genes.

extracelulares, que unidos ajudam o organismo multicelular a controlar o número de células e o tamanho das células (ALBERTS et al., 2006a, p. 628).

Estudos revelam que desde os primeiros estágios de desenvolvimento de um animal, células saudáveis produzem continuamente procaspases e outras proteínas requeridas para a apoptose. Desta forma, podemos concluir que a maquinaria da apoptose está sempre pronta. Tudo que é necessário é um sinal para ativá-la, como vimos anteriormente. De forma didática, podemos dividir as vias de sinalização da apoptose em duas: **Via extrínseca** e **via intrínseca**. Por via extrínseca entende-se aqueles sinais vindos de fora da célula (extracelulares). Essas proteínas ligam-se a receptores de morte⁴ na superfície celular disparando a via extrínseca da apoptose (ALBERTS et al., 2006b).

As células também podem ativar seus programas de apoptose de dentro da célula, geralmente como resposta a alguma injúria ou outros estresses, como danos ao DNA ou alguma falta de oxigênio ou nutrientes. Em células de vertebrados a ativação intracelular do programa de morte apoptótico ocorre por meio da via intrínseca da apoptose já discutidos anteriormente (ALBERTS et al., 2006b).

Em um tecido adulto, especialmente aqueles em risco de câncer, as células podem proliferar continuamente, porém, seu número permanecerá estacionário porque a produção celular é balanceada pela perda celular, garantindo o controle homeostático do corpo. Desta forma, a morte celular programada por apoptose, em geral, tem um papel essencial nesse balanço. Se muitas células são geradas, ocorre um aumento nas taxas de apoptose, a fim de eliminar o excesso. Uma das mais importantes propriedades de muitos tipos de células cancerosas é que elas falham ao entrar em apoptose quando as células normais o fazem normalmente, o que contribui bastante para o crescimento do tumor. (ALBERTS et al., 2006b)

⁴Receptores de morte são proteínas transmembrana que possuem um domínio intra-celular de morte, esse domínio é requerido pelos receptores para ativar o programa de morte. Exemplos de receptores de morte seriam os TNF (tumor necrose factor), receptores do fator de necrose tumoral

Capítulo 4

Ciclo Celular

O ciclo de divisões da maioria das células acontece por uma sequência de eventos de alta complexidade, visando a transmissão correta das informações genéticas da célula mãe para as células filhas. Durante o ciclo celular as etapas de síntese de DNA são separadas por fases¹, nas quais ocorrem tanto síntese de RNA quanto de proteínas. Em linhas gerais, o ciclo celular acontece em quatro fases ao observá-lo em um microscópio, os dois principais eventos no ciclo são quando o núcleo se divide, um processo chamado mitose e quando a célula se divide em duas, processo denominado citocinese (ALBERTS et al., 2006a, p. 613).

Esses dois processos juntos constituem a fase M do ciclo celular. Em uma célula de mamífero típica, a fase M dura cerca de uma hora, que é apenas uma fração do tempo total do ciclo celular. O período entre uma fase M e a próxima é chamado de interfase, sob o microscópio, parece, ilusoriamente, um intervalo sem ocorrências especiais, durante o qual a célula aumenta de tamanho. No entanto a interfase constitui uma fase de intensa atividade para a célula, essa fase é dividida em fase S, G1 e G2. Durante a fase S a célula replica seu DNA do núcleo, um requisito essencial para a divisão celular. A fase S é flanqueada por duas fases, nas quais a célula continua a crescer ou seja as fase G1 e G2. Nessas fases a célula monitora o meio interno e externo para assegurar que as condições são adequadas para a divisão. Nessas fases também ocorrem os preparos antes que ela própria passe para

¹ *gaps*

a principal reviravolta da fase S e mitose (ALBERTS et al., 2006a, p. 613).

A figura 2 resume o ciclo celular e suas fases:

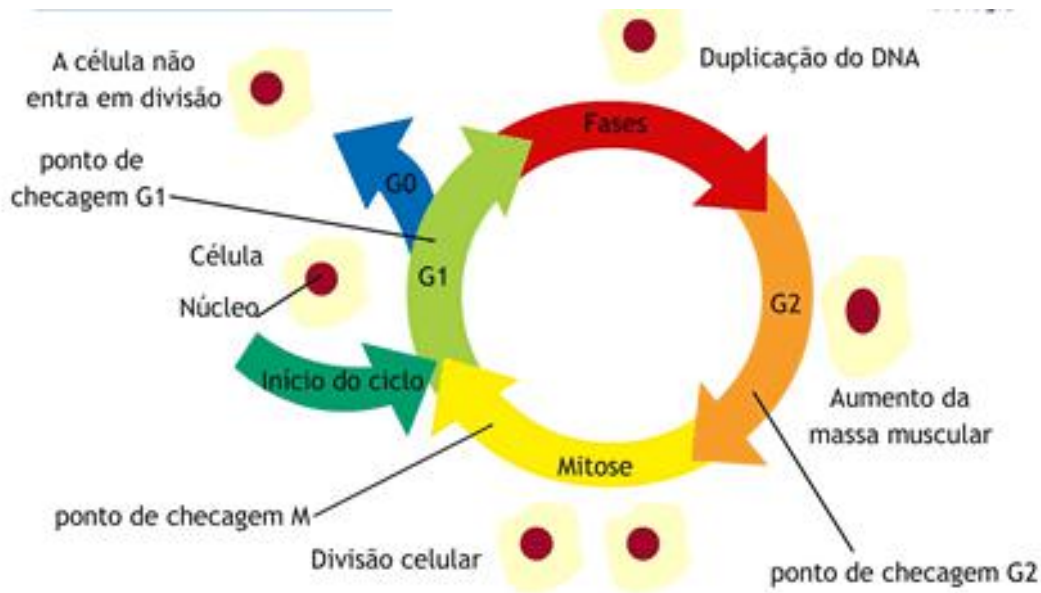


Figura 2: Ciclo celular e suas fases.

4.1 Ponto de checagem de dano no DNA

Os eventos do ciclo celular devem ocorrer de forma ordenada e em uma determinada sequência. Essa sequência deve ser preservada mesmo se uma das etapas levar mais tempo do que levaria normalmente. Todo o DNA do núcleo, por exemplo, deve ser replicado antes que o núcleo comece a se dividir, o que significa que a fase S completa deve preceder a fase M. Se a síntese de DNA é desacelerada ou parada a divisão celular também deve ser atrasada. Similarmente, se o DNA é danificado, todo o ciclo deve ser interrompido em G1 ou G2, de modo que a célula possa reparar o dano. O sistema de controle do ciclo celular executa isso por meio de freios moleculares que podem parar o ciclo em vários pontos de checagem. Assim o sistema de controle não aciona a próxima fase do ciclo antes que a célula esteja preparada. (ALBERTS et al., 2006a, p. 615)

Dois **pontos de checagem** importantes ocorrem um pouco antes ou durante

a mitose: O ponto de checagem que bloqueia as células em G2/M em resposta a *DNA não-duplicado* ou *lesado* e o ponto de checagem que impede o início da anáfase enquanto todos os cromossomos não mostrarem uma ligação correta ao fuso. Observa-se em ambos o papel da fosforilação nos pontos de checagem mitótico. Assim qualquer alteração nos componentes desses processos podem ter importantes efeitos sobre a proliferação celular (FERREIRA; ROCHA, 2004, p. 65).

O ponto de checagem de dano no DNA bloqueia a progressão no ciclo celular até que o dano seja reparado. Os danos no DNA podem resultar de agentes químicos e de radiações com a luz ultravioleta ou raios gama. A parada em G1 e S impede que as bases danificadas sejam copiadas, o que perpetuaria as mutações no genoma. A replicação do DNA com dano também promove rearranjos nos cromossomos que podem contribuir para o estabelecimento de câncercite[p. 933]lodish2008.

A inativação dos genes supressores de tumores contribui para o desenvolvimento do câncer. As proteínas codificadas por diversos genes supressores de tumores incluindo as Proteínas ATM e o Chk2, normalmente funcionam no ponto de checagem de dano no DNA. Observa-se que pacientes com anomalias nas duas cópias de ATM e Chk2, desenvolvem cânceres com muito mais frequência. Uma outra proteína supressora de tumoral é a p53, essa proteína contribui para a parada de células com dano no DNA. Estudos revelam que as células com p53 funcional param em G1 e G2 quando expostas a radiação gama (LODISH; BERK; MATSUDAIRA, 2005, p. 933).

Capítulo 5

Mutações

Nada em Biologia faz sentido exceto à luz da evolução. Isso também se aplica à nossa compreensão do câncer. O processo de carcinogênese inclui todo o entendimento do câncer. O processo de carcinogênese inclui todos os ingredientes essenciais da teoria evolucionária: reprodução, mutação e seleção (WODARZ D.; KOMAROVA, 2008).

Raramente os processos celulares de replicação de DNA e reparo falham, entretanto, quando uma alteração permanente acontece no DNA denominamos de **mutação** podendo ter consequências graves. A alteração de apenas um nucleotídeo pode causar efeitos desastrosos para um organismo se tal alteração comprometer uma área vital (ALBERTS et al., 2006a, p. 209).

A grande maioria das mutações não é prejudicial e nem benéfica. Essas mutações, chamadas de neutras, também são distribuídas e tornam-se fixadas na população contribuindo muito para as alterações evolutivas dos genomas. Sendo assim, a luz do processo evolutivo, as mutações contribuem para o aumento da variabilidade genética, tendo em vista que aquelas prejudiciais, em tese, são eliminadas. (ALBERTS et al., 2006b, p. 257)

Pode-se observar na figura 3 o surgimento da anemia falciforme a partir da alteração na posição de um único nucleotídeo. Se tal alteração ocorrer no par do cromossomo a anomalia será danosa.

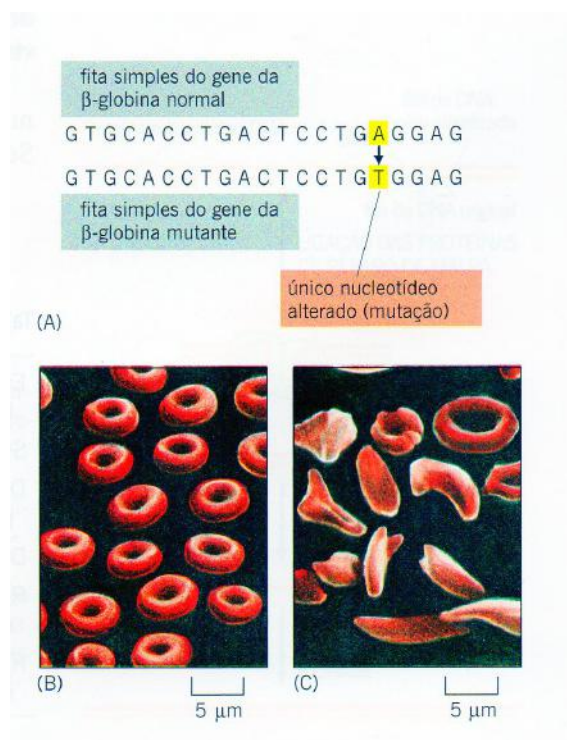


Figura 3: Anemia falciforme. A sequência completa do gene β -hemoglobina é apresentada na figura, uma única alteração nucleotídica (mutação) na sexta posição do aminoácido do ácido glutâmico pela valina. não é capaz de gerar a anemia falciforme porque o DNA possui duas cadeias capazes.

Fonte: (ALBERTS et al., 2006a, p. 209)

O problema ocorre quando uma mutação prejudicial não é eliminada e causa males ao organismo como no caso da anemia falciforme, síndromes como síndrome de Down¹ e outras, assim pode-se concluir que Mutação é uma modificação do material genético. Qualquer alteração na organização molecular do DNA ou no número e na estrutura dos cromossomos produz novo genótipo e, conseqüentemente, novo caráter que poderá ser transmissível. Tais alterações genotípicas e transmissíveis são chamadas de mutações (ALBERTS et al., 2006a)

É sabido que diferentes órgãos possuem diferentes taxas de divisão celular. Então a probabilidade de câncer aumenta quanto maior esta taxa. Por exemplo, as células do cólon do útero se dividem em uma taxa muito maior que células do intestino. Sendo assim, o câncer de cólon do útero tem maior incidência se comparado com o câncer no intestino. As células cerebrais também têm uma divisão mais lenta, assim sendo menor risco de câncer.²

Este processo de “cópia” é natural do corpo humano e ajuda a re-popular as células que morem em um determinado órgão, mantendo o equilíbrio do organismo. As vezes ocorrem enganos aleatórios na replicação do DNA celular nestas divisões, ou seja, pequenas mutações, e nesse momento o câncer pode vir a se desenvolver. O valor encontrado corresponde a dois terços das causas de câncer, sendo que o restante, 9 tipos, podem ser atribuídos também a estas mutações genéticas aliadas a maus hábitos ou fatores genéticos hereditários.³

A ciência tenta explicar o porquê destas mutações, mas ainda se tem muito a descobrir a respeito desse assunto. Para que esses cânceres se desenvolvem, estas mutações precisam ter escapado de pelo menos três sistemas à prova de falhas do corpo humano: a morte celular programada, ou apoptose; sistemas de reparação de DNA e do sistema imunológico. A figura 4 apresenta alguns protooncogenes e seus mecanismos de ativação, ou seja, tipos de mutação que ocorrem tornando-os oncogenes.⁴

¹Síndrome de Down é uma aneuploidia trissômica, no par 21. Os portadores de trissomia 21 apresentam um cromossomo a mais nesse par

²<http://raisdata.com/>

³<http://raisdata.com/>

⁴<http://raisdata.com/>

ONCOGENES ENVOLVIDOS EM TUMORES HUMANOS E SEUS MECANISMOS DE ATIVAÇÃO			
ONCOGENE	FUNÇÃO DO PROTOONCOGENE	TIPO DE CÂNCER	MECANISMO DE ATIVAÇÃO
ABL	TIROSINA-QUINASE	LEUCEMIA MIELÓTICA CRÔNICA	TRANSLOCAÇÃO
AKT	SERINA/TREONINA QUINASE	CARCINOMA DE OVÁRIO	AMPLIFICAÇÃO
BCL-2	PROTEÍNA ANTI APOPTÓTICA	LINFOMA FOLICULAR DE CÉLULA B	TRANSLOCAÇÃO
ERBB-2	TIROSINA QUINASE	CARCINOMA DE MAMA E OVÁRIO	AMPLIFICAÇÃO GÊNICA
C-MYC	FATOR DE TRANSCRIÇÃO	LINFOMA DE BURKITT	TRANSLOCAÇÃO
H-RAS	GTPase	CARCINOMA DE TIREÓIDE	MUTAÇÃO PONTUAL
K-RAS	GTPase	CARCINOMA DE CÓLON, PULMÃO E PÂNCREAS	MUTAÇÃO PONTUAL
N-ras	GTPase	LEUCEMIAS LINFICÍTIAS E MIELOÍDES	MUTAÇÃO PONTUAL
PDGFR	RECEPTOR DE SUPERFÍCIE	LEUCEMIAS	TRANSLOCAÇÃO

Figura 4: Oncogenes envolvidos em tumores humanos e seus mecanismos de ativação. Fonte: (FERREIRA; ROCHA, 2004)

As mutações ativam os proto-oncogenes⁵ através de alterações estruturais nas proteínas por eles codificadas. Estas alterações podem ocorrer tanto nas regiões responsáveis quanto no domínio catalítico da proteína. Diferentes tipos de mutação, tais como substituição de base⁶, deleções⁷ e inserções⁸, são capazes de levar a ativação dos proto-oncogenes. No entanto quando se trata de tumores humanos, o mecanismo de ativação mais comumente encontrado é a substituição de bases, também conhecida como mutação pontual, que resulta na troca de um único aminoácido dentro da PTN. Estima-se que algo próximo de 15% dos tumores humanos de di-

⁵As alterações genéticas que promovem o desenvolvimento de câncer ocorrem em duas classes de genes reguladores do crescimento, que estão presentes em células normais: os proto-oncogenes (que promovem o crescimento) e os genes supressores de tumor (que inibem o crescimento celular). Alterações nos proto-oncogenes e nos genes supressores de tumor podem provocar desenvolvimento de células com crescimento descontrolado.

Os proto-oncogenes podem transformar-se em oncogenes através de 2 formas:

Mudanças na estrutura do gene: resultando na síntese de oncoproteínas (produtos genéticos anormais) tendo função aberrante.

Mudanças na regulação da expressão do gene: resultando um aumento ou produção inadequada de proteínas promotoras de crescimento estruturalmente normais.

Amplificação gênica - a ativação do proto-oncogene associada com aumento da expressão de seus produtos pode resultar da reduplicação do DNA, produzindo várias cópias de proto-oncogene nas células tumorais. O caso mais interessante de amplificação envolve N-myc em neuroblastoma ec-erb B2 em câncer de mama.

⁶Uma substituição é uma mutação que troca uma base por outra (por exemplo, a troca de uma única "letra química" como trocar uma Adenina por uma Guanina).

⁷Deleções são mutações nas quais um trecho de DNA é perdido ou deletado.

⁸Inserções são mutações nas quais pares de bases extras são inseridos em um novo lugar no DNA.

ferentes origens possuam mutações pontuais nos proto-oncogenes. Estas mutações derivam em sua maioria da exposição a elementos carcinógenos⁹, e a consequência é a ativação constitutiva da função transdutora de sinal de proteína (FERREIRA; ROCHA, 2004)

Uma das mutações ativadoras descritas para a Ptn RAS¹⁰ resulta na substituição de um aminoácido na posição 12 da sequência proteica por glicina. Essa alteração causa uma mudança na estrutura tridimensional da RAS, essa mudança, mesmo que pequena, é suficiente para torna-la uma oncoproteína¹¹. O resultado desse tipo de mutação são moléculas predominantemente ligadas à GTP¹². Mutações ativadoras da proteína RAS estão descritas em tumores malignos de bexiga, cólon, pele, neuroblastos e leucemias. (FERREIRA; ROCHA, 2004, P. 30)

⁹Termo usado para designar qualquer agente capaz de levar ao câncer. Os carcinógenos estão relacionados aos fenômenos de iniciação, promoção e progressão, e podem ser físicos, químicos ou biológicos.

¹⁰O nome RAS é derivado do inglês: RAt Sarcoma vírus, ou vírus do sarcoma de rato), porque essas proteínas foram identificadas primeiramente como as proteínas oncogênicas (oncogenes) de vírus tumorais que causam sarcomas em ratos. Nos sarcomas, houve desequilíbrio na função de controle da divisão celular.

¹¹são proteínas que foram codificadas a partir de genes denominados oncogenes, que atuam como promotores da proliferação celular desregulada. Estas oncoproteínas são responsáveis pela sinalização celular em várias etapas da divisão celular e estão muito relacionadas ao surgimento do câncer

¹²Trifosfato de guanósina, também conhecido como guanósina trifosfato ou GTP é uma purina. Pode atuar como substrato para a síntese do RNA durante o processo de transcrição ou de DNA durante a replicação.

Resultado e discussão

6.1 Biologia Computacional

Muito antes da consolidação da biologia, física e química como campos distintos de conhecimento, Mendel já fazia suas anotações sobre o padrão de cor e textura das ervilhas e Darwin sobre o padrão dos bicos dos tentilhões no arquipélago de Galápagos (FERREIRA; ROCHA, 2004, p.383). Entretanto, décadas se passaram e o volume de informação aumentou exponencialmente de tal forma que não é mais possível a pesquisa através de blocos de anotações. A natureza da informação mudou drasticamente. Gigantescas bases relacionais foram criadas em todo mundo, a partir de consórcios formados de diferentes laboratórios dinamizando consultas e possibilitando a comunicação com acesso e divulgação de novas bases de dados diariamente. A figura 7 apresenta o crescimento do banco de dados do Gen Bank da década de 80 até o ano 2010, corroborando o crescimento considerável de dados. A partir da união da biologia com a ciência da computação surgiu um novo campo na ciência denominado bioinformática (LESK, 2008, p. 7).

Hoje a bioinformática é uma ciência autônoma. Novos desafios surgiram, mais notadamente, no campo da computação que exigem novas abordagens e algoritmos que permitam trabalhar com a imensa quantidade de informação a ser processada. O grande volume de dados é evidente. ¹³ O anúncio do sequenciamento do genoma humano abriu novas oportunidades de pesquisa e novos desafios, alavancou

¹³Atualmente, os banco de dados de sequência de nucleotídeo contém 80.000×10^6 bases, ou, abreviadamente, 80.000 Mpb. Se utilizássemos o tamanho apropriado do genoma humano, 3×10^9 letras - como unidade, esses bancos de dados conteriam 26 **huges**, 1 huge equivale ao número total de caracteres impressos em seis anos de edições do jornal New York Times. (LESK, 2008, p. 22).

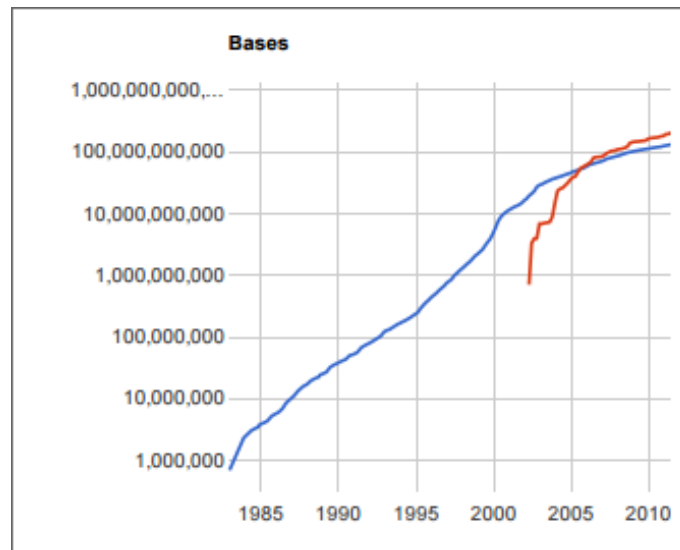


Figura 5: Crescimento do GenBank.

Fonte: <http://www.cs.tau.ac.il/~rshamir/algmb/presentations/GenBank>

o interesse científico, tanto por parte de organizações públicas, quanto por parte de entidades privadas. O surpreendente baixo número de genes encontrados no genoma humano¹⁴ denota que existiam fatores extrínsecos à arquitetura gênica para a formação da diversidade do proteoma humano (FERREIRA; ROCHA, 2004, 383).

Segundo Ferreira e Rocha (2004, 384), no transcriptoma¹⁵ humano, o *splicing alternativo* merece uma atenção especial, pois já foi comprovada a sua abundância que possibilita um aumento de diversidade proteica sem aumento do genoma .

6.2 Projeto Genoma Humano

Este projeto iniciado em 1990 por um consórcio de 6 países. Embora existam muitas sequências de genomas completas conhecidas¹⁶, o sequenciamento do genoma humano foi o passo mais importante para entrada da biologia molecular na produção de dados em escala industrial. Ao final de 2001, já haviam sido sequenciados mais

¹⁴Existem cerca de 23 mil genes catalogados, estima-se que este número suba para 40 mil. (LESK 2008, p. 90)

¹⁵Wikipedia define transcriptoma como "o conjunto completo de transcritos (RNAs mensageiros, RNAs ribossômicos, RNAs transportadores e os microRNAs) de um dado organismo, órgão, tecido ou linhagem celular" (Transcriptoma (2016)).

¹⁶O primeiro organismo eucarioto a ter todo o seu genoma sequenciado foi a levedura do pão, *Saccharomyces cerevisiae* (GOFFEAU et al., 1996)

de três bilhões de nucleotídeos, como demonstrado na tabela 7.1. Estes dados gerados, conforme [Ferreira e Rocha \(2004\)](#), p. 384), permitiriam o desenvolvimento de medicamentos que tratem das causas das doenças, ao invés dos sintomas ao exemplo de drogas que agem na esfera da transcrição em oposição ao produto proteico ou, alternativamente, oligonucleotídeos para a **terapia gênica** ([PRIMROSE, 2008](#), p. 8).

Tabela 6.1: Tamanho do genoma

Organismo	Tamanho do genoma (pares de base)
Vírus Epstein-Barr	$0,172 \times 10^6$
Bactéria (E. coli)	$4,6 \times 10^6$
Levedura (S. cerevisae)	$12,5 \times 10^6$
Verme nematódeo	$100,3 \times 10^6$
Agrião Thale (A. thaliana)	$115,4 \times 10^6$
Mosca-da-fruta (D. melanogaster)	$128,3 \times 10^6$
Humanos (H. sapiens)	$3,223 \times 10^6$

Segundo [Lesk \(2008\)](#), p. 13), além do genoma, o transcriptoma humano é de fundamental importância para que os genes sejam mapeados e o padrão de expressão seja entendido.

Até [2004](#), diferentes formas para o sequenciamento da parte expressa do genoma foram usadas, dentre elas: EST (Expressed Sequence Tags (EST) e a Open Reading Frame (ORESTES) são atualmente as mais difundidas ([FERREIRA; ROCHA, 2004](#), p. 384).

6.3 Plataformas para estudos moleculares e Oncologia

Mais especificamente no campo da oncologia, levando em consideração o fato do câncer ser uma doença genética, o conhecimento e processamento de informações de relevância da biologia molecular, ganha real necessidade de avanços e capacidade de armazenamento. A tabela a seguir apresenta Sites da internet especializados em análise de dados de oncologia molecular.

Tabela 6.2: Sites na Internet para análise de dados de Oncologia Molecular.

Fonte: (FERREIRA; ROCHA, 2004, p. 384)

Ferramenta	Descrição	Disponibilidade
Basic Local Alignment Search Tool(BLAST)	Programa para comparação de sequências biológicas	< http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST >
The Cancer Genoma Anatomy Project Tools (CGAP Tools)	Ferramenta para a análise de dados biológicos relacionados ao câncer	< http://cgap.nci.nih.gov/Tools >
European Bioinformatics institute Toolbox (EBI Toolbox)	Ferramentas para manipulação de dados biológicos em larga escala	< http://www.ebi.ac.uk/Tools >
European Molecular Biology Open Software Suite (EMBOSS)	Pacote de ferramentas para manipulação de dados biológicos em larga escala	< http://www.hgmp.mrc.ac.uk/Software/EMBOSS >
HapScope	Analisa e Visualiza SNPs	< ftp://ftp1.nci.nih.gov/pub/HapScope >
National Center for Biotechnology	Ferramenta para manipulação de dados biológicos em larga escala	< http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Tools/index.html >
PolyBayes	Analisa e Visualiza SNPs	< http://genome.wustl.edu/groups/informatics/software/polybayes >
Protein Databank Softwre (PDB)	Ferramentas para manipulação de proteína	< http://www.rcsb.org/pdb/software-list.html >
PolyPhred	Analisa e Visualiza SNPs	< http://droog.mbt.washington.edu/polyPhred.html >
Serial Analysis of Gene Expression Genie (SAGE Genie)	Ferramenta para análise de expressão gênica por SAGE	< http://cgap.nci.nih.gov/SAGE >
Sorting Intolerant From Tolerant(SIFT)	Verifica substituições não-sinônimas causadas por SNPs que podem atuar na mudança de estrutura protéica	< http://blocks.fhrc.org/~pauline/SIFT.html >

6.4 Registro de câncer por base populacional-RCBP

Um exemplo da utilização de recursos da informática e estatística para o desenvolvimento e progresso dos estudos relacionados ao câncer no Brasil é o RCBP, registro de câncer por base populacional. Desenvolvido pelo INCA, O Registro de Câncer de Base Populacional é gerenciado pelas secretarias estaduais de saúde e gerenciado pelas Secretarias Estaduais da Saúde.


O registro utiliza como Sistema de Informática o BasePopWeb, tendo sido criado pelo Instituto Nacional do Câncer- INCA. Tem como finalidade cadastrar, armazenar, processar, agilizar e padronizar os casos com diagnóstico de câncer e o óbito por câncer. Através deste sistema são elaborados relatórios detalhados de informações sobre incidência de Câncer em um determinado município, uma região e no País. O próprio sistema permite a emissão de relatórios com os índices e taxas calculados automaticamente, como os apresentados nas páginas das secretarias estaduais de saúde.

Este Registro se caracteriza como um centro de coleta, armazenamento, processamento e análise de informações de pessoas com diagnóstico de câncer residentes na área geográfica dos Estados e busca conhecer a incidência do câncer nas capitais.

Constam nos relatórios informações sobre o número bruto de casos novos por sexo e por faixa etária, as taxas de incidência por sexo e as taxas de incidência ajustadas (a população mundial e população brasileira) por sexo, como pode-se verificar nas figuras 6 e 7.

A conjugação de recursos técnicos da ciência da computação a fim de gerar banco de dados e de processamento de informações de relevância biológica, reforça o fato de que a biologia computacional é um recurso imprescindível para as pesquisas tanto no campo molecular quanto em monitoramentos. Dessa união, além do aumento de dados, pode-se inferir a possibilidade de cálculos mais precisos e rápidos, modelagens e troca de informações entre agências de pesquisa em âmbito global.

6.4. REGISTRO DE CÂNCER POR BASE POPULACIONAL-RCBP



RCBP PORTO ALEGRE
Taxas de Incidência Segundo Localização do Câncer Primário

Filtros: Cidade: PORTO ALEGRE
 Período: de 2004 até 2004; Sexo: Masculino Versão de CID: CID Vigente; População Mundial: 1960 - POPULAÇÃO MUNDIAL; População Brasileira: 2000 - POPULAÇÃO BRASIL 2000;
 Ordenar Por: Código

CID 10	Localização Primária	Número Total de Casos Novos	Taxa Bruta	Taxa Padronizada Por					
				População Mundial		População Brasileira			
			L.S.	Tx	L.I.	L.S.	Tx	L.I.	
C00 - LABIO		5	0,76	1,52	0,81	0,09	1,32	0,70	0,08
C01 - BASE DA LINGUA		17	2,59	3,98	2,69	1,40	3,36	2,27	1,19
C02 - OUTRAS PARTES DA LINGUA		25	3,81	5,78	4,15	2,51	4,48	3,22	1,96
C03 - GENGIVA		1	0,15	0,34	0,12	-0,11	0,41	0,14	-0,13
C04 - ASSOALHO DA BOCA		7	1,07	2,24	1,28	0,32	1,66	0,95	0,24
C05 - PALATO		6	0,91	1,78	0,99	0,19	1,46	0,81	0,16
C06 - OUTRAS PARTES DA BOCA		12	1,83	2,59	1,63	0,66	2,32	1,46	0,59
C07 - GLANDULA PAROTIDA		6	0,91	1,74	0,96	0,18	1,51	0,84	0,16
C08 - OUTRAS GLANDULAS SALIVARES MAIORES		2	0,30	0,87	0,37	-0,14	0,64	0,27	-0,10
C09 - AMIGDALA		16	2,44	3,82	2,53	1,23	2,93	1,94	0,96
C10 - OROFARINGE		10	1,52	2,59	1,59	0,59	2,12	1,31	0,50
C11 - NASOFARINGE		3	0,46	0,98	0,46	-0,07	0,81	0,38	-0,05
C12 - SEIO PIRIFORME		6	0,91	1,65	0,92	0,18	1,37	0,76	0,15
C13 - HIPOFARINGE		5	0,76	1,56	0,83	0,09	1,25	0,67	0,08
C14 - LOCALIZACOES MAL DEFINIDAS DA FARINGE		3	0,46	0,99	0,46	-0,07	0,84	0,39	-0,05
C15 - ESOFAGO		112	17,06	21,53	18,12	14,72	17,98	15,15	12,32
C16 - ESTOMAGO		83	12,64	16,81	13,79	10,77	13,72	11,26	8,79
C17 - INTESTINO DELGADO		4	0,61	1,15	0,58	0,01	1,03	0,52	0,01
C18 - COLON		118	17,98	21,79	18,40	15,00	19,25	16,26	13,27
C19 - JUNCAO RETOSSIGMOIDE		22	3,35	4,86	3,42	1,98	4,23	2,98	1,73
C20 - RETO		49	7,46	9,82	7,63	5,44	8,43	6,57	4,70
C21 - ANUS E CANAL ANAL		9	1,37	2,11	1,27	0,44	1,99	1,20	0,42
C22 - FIGADO E VIAS BILIARES INTRA-HEPATICAS		104	15,84	20,10	16,80	13,50	16,56	13,85	11,14

BasePopWeb

Data: 05/10/2011 Hora: 12:36

Página: 1 de 4

Figura 6: Exemplo de Relatório gerado pelo sistema do RCBP do Estado de Porto Alegre.

Fonte: <http://www1.saude.rs.gov.br>

6.4. REGISTRO DE CÂNCER POR BASE POPULACIONAL-RCBP



RCBP PORTO ALEGRE Localização do Câncer Primário por Faixa Etária

Cidade: PORTO ALEGRE
Período: de 2004 até 2004; Sexo: Masculino Somatórios: Todos os Pacientes; Versão de CID: CID Vigente; Tipo: Valor Absoluto;
Ordenar Por: Código

Localização Primária	Total de casos				Faixa etária																
	Total	%	Ign.	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
C00 - LÁBIO	5	0,16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	0
C01 - BASE DA LINGUA	17	0,56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	3	2	2	2	0	2	0
C02 - OUTRAS PARTES DA LINGUA	25	0,82	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	10	4	4	4	1	0	0	0
C03 - GENGIVA	1	0,03	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C04 - ASSOALHO DA BOCA	7	0,23	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	2	0	0	0	0
C05 - PALATO	6	0,20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0	0	1	0
C06 - OUTRAS PARTES DA BOCA	12	0,39	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2	2	0	1	1	2	0	0
C07 - GLÂNDULA PARÓTIDA	6	0,20	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	1	0
C08 - OUTRAS GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES	2	0,07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
C09 - AMIGDALA	16	0,52	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3	1	6	0	1	0	0	0
C10 - OROFARINGE	10	0,33	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	3	2	0	1	1	0	0
C11 - NASOFARINGE	3	0,10	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
C12 - SEIO PIRIFORME	6	0,20	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	0	0	1	1	0	0	0
C13 - HIPOFARINGE	5	0,16	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0
C14 - LOCALIZAÇÕES MAL DEFINIDAS DO LÁBIO, CAVIDADE ORAL E DA	3	0,10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
C15 - ESÓFAGO	112	3,66	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	17	14	15	19	11	8	10	6	4
C16 - ESTÔMAGO	83	2,71	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3	5	11	8	15	11	15	4	5	4
C17 - INTESTINO DELGADO	4	0,13	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
C18 - CÓLON	118	3,86	2	0	0	0	0	1	1	1	3	6	6	7	12	9	18	15	20	12	5
C19 - JIJUNO REOSSIGMOIDE	22	0,72	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	2	3	1	4	3	4	1	0

Data: 05/10/2011 Hora: 12:26

BasePopWeb

Página: 1 de 5

Figura 7: Exemplo de Relatório gerado pelo sistema do RCBP do Estado de Porto Alegre.

Fonte: <http://www1.saude.rs.gov.br>

Conclusão

O presente trabalho desenvolveu, com base em pesquisa bibliográfica, a temática do câncer essencialmente nas suas bases moleculares, e corroborou os recursos da informática como de grande importância nas pesquisas dessa área principalmente para processamento e armazenamento de dados. Isso se deve ao fato de o câncer ser definido como uma doença genética, e por tanto tratado como tal nas pesquisas e no desenvolvimento de terapias. Tais pesquisas geram uma quantidade muito grande de dados, principalmente, quando o DNA é a molécula central a ser estudada. Assim sendo, a biologia computacional traz ferramentas capazes de tornar os estudos dessa área viáveis e eficientes.

A Biologia computacional é uma área de estudo interdisciplinar que se ocupa da aplicação de técnicas da ciência da computação, matemática aplicada e estatística, a fim de resolver problemas ligados à Biologia. A grande demanda de dados, mais especificamente no campo da genética, foi o impulso para o investimento e aprimoramento da bioinformática

Os recursos da informática aplicados aos estudos do câncer passam não somente por sistemas de modelagem, mas também são usados para desenvolver estatísticas e banco de dados capazes de otimizar o controle e avanços da doença, como o apresentado RCBP (registro de câncer por base populacional).

A partir da devida compreensão e processamento das informações a respeito dos mecanismos de controle de células normais e de como exatamente elas são subvertidos em cânceres específicos, torna-se possível desenvolver fármacos que destruam cânceres precisamente, uma vez que moléculas específicas para o crescimento e a

6.4. REGISTRO DE CÂNCER POR BASE POPULACIONAL-RCB

sobrevivência de células cancerosas serão atacadas.

Referências

ALBERTS et al. *Fundamentos da Biologia Celular*. second. [S.l.]: artmed, 2006.

ALBERTS et al. *Biologia Molecular da Célula*. fifth. [S.l.]: artmed, 2006.

FERREIRA, G. C.; ROCHA, J. C. *Oncologia Molecular*. [S.l.]: Atheneu, 2004. 456 p. ISBN 85-7379-692-8.

GOFFEAU, A. et al. Life with 6000 genes. *Science (New York, N.Y.)*, American Association for the Advancement of Science, Université Catholique de Louvain, Unité de Biochimie Physiologique, Place Croix du Sud, 2/20, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium., v. 274, n. 5287, p. 546–567, out. 1996. ISSN 0036-8075. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1126/science.274.5287.546>.

LESK, A. M. *Introdução à bioinformática*. second. [S.l.]: artmed, 2008.

LODISH, H.; BERK, A.; MATSUDAIRA. *Biologia Celular e Molecular*. first. [S.l.]: Artmed, 2005. 1054 p. ISBN 85-363-0535-5.

MASUDA, M. et al. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with cyclin d1 overexpression and may provide a novel prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Research*, American Association for Cancer Research, v. 62, n. 12, p. 3351–3355, 2002. ISSN 0008-5472. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/62/12/3351>.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de Bioquímicas de Lehninger*. [S.l.]: artmed, 2011. 1274 p. ISBN 9788536324180.

PRIMROSE, S. B. *Princípios de análise do genoma: um guia para mapeamento e seqüenciamento de DNA de diferentes organismos*. first. [S.l.]: FUNPEC, 2008.

ROBERTIS, D.; HIB; PONZIO. *De Robertis Biologia Celular e Molecular*. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2003. 413 p. ISBN 85-227-0859-0.

TRANSCRIPTOMA. In: WIKIPÉDIA: a enciclopédia livre. Wikimedia, 2016. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Transcritoma&oldid=46571772>. Acesso em: 03 nov, 2016.

WODARZ D.; KOMAROVA, N. L. *Computacional Biology of Cancer*. [S.l.]: Word Scientific, 2008. 250 p. ISBN 9789812560278.

Índice Remissivo

anemia falciforme, [24](#)

apoptose, [18](#)

 endonucleases, [19](#)

 procaspase, [19](#)

 receptores de morte, [20](#)

 tumor necrose factor(TNF), [20](#)

 Via extrínseca, [20](#)

 via intrínseca, [20](#)

apoptose caspases, [18](#)

citocinese, [21](#)

mitose, [21](#)

mutação, [24](#)

 anemina falciforme, [24](#)

Oncogene

 papilomavírus, [11](#)

 Vírus do Sarcoma de Rous, [11](#)

pontos de checagem, [22](#)

retinoblastoma, [9](#)

retrovírus, [11](#)

tecido, [20](#)

terapia gênica, [31](#)

transcriptoma, [30](#)