



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS
LICENCIATURA PLENA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



JOANA GÉSSICA LIMA SOUSA

UM ENFOQUE BIOLÓGICO E MOLECULAR SOBRE O CÂNCER

PICOS-PI
2013

JOANA GÉSSICA LIMA SOUSA


UM ENFOQUE BIOLÓGICO E MOLECULAR SOBRE O CÂNCER

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros como requisito parcial para obtenção do grau de Licenciada em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof.º Me. Leonardo Henrique Guedes de Morais Lima.

Eu, **Joana Géssica Lima Sousa**, abaixo identificado(a) como autor(a), autorizo a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar, gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação abaixo discriminada, de minha autoria, em seu site, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, a partir da data de hoje.

Picos-PI, 19 de março de 2014.



Assinatura

FICHA CATALOGRÁFICA

Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca José Albano de Macêdo

S725e Sousa, Joana Géssica Lima.
Um enfoque biológico e molecular sobre o câncer /
Joana Géssica Lima Sousa. – 2013.
CD-ROM : il; 4 ¾ pol. (29 p.)

Monografia(Licenciatura em Ciências Biológicas) –
Universidade Federal do Piauí. Picos-PI, 2013.
Orientador(A): Prof. MSc. Leonardo Henrique G. de M. Lima

1.Câncer. 2.Abordagem Molecular. 3. Abordagem
Biológica. I. Título.

CDD 616.994

JOANA GÉSSICA LIMA SOUSA

UM ENFOQUE BIOLÓGICO E MOLECULAR SOBRE O CÂNCER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros como requisito parcial para obtenção do Grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Aprovada pela Banca Examinadora em Picos (PI), 17 / 09 /2013

BANCA EXAMINADORA

Leonardo Henrique Guedes de Morais Lima

Prof. Me. Leonardo Henrique Guedes de Morais Lima
Orientador - UFPI

João Marcelo de Castro e Sousa

Prof. Me. João Marcelo de Castro e Sousa
Membro - UFPI

Ticiane Maria Lúcio de Amorim

Prof^a Me. Ticiane Maria Lúcio de Amorim
Membro - FIP

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que me permitiu tudo isso, que esteve comigo em todos os momentos, segurando a minha mão quando eu pensei que não iria conseguir, me fazendo acreditar que seria capaz e que no seu tempo tudo daria certo, é ao SENHOR que dirijo minha maior gratidão e dedico essa conquista.

Ao Senhor Jesus, por tudo que já fez e faz por mim, pois se não fosse por ele eu não seria capaz. Por ter me concedido a graça de chegar ao final dessa caminhada e abrir novas possibilidades com as quais eu sempre sonhei.

À minha mãe, Sra. Maria Lima, mulher batalhadora e incansável, que esteve sempre comigo, dividindo derrotas e conquistas, acreditando no meu melhor, e me fazendo ver a vida com fé e otimismo.

Ao meu Pai, que me ensinou de maneira muito dura, porém, muito eficiente, a importância de um pai na vida de uma filha.

À minha família, pelo bom exemplo de Caráter e pela presença constante.

Ao meu noivo Ronnydercio, pelo companheirismo, apoio e disponibilidade no decorrer dessa caminhada.

Ao meu orientador: Prof.º Me. Leonardo Henrique Guedes de Moraes Lima, primeiramente por ter aceitado me orientar, por ser paciente, gentil e ter dedicado parte do seu tempo durante esses três períodos para ajudar na minha formação, sempre com competência e seriedade.

Aos professores Me. João Marcelo de Castro e Me. Ticiania Maria Lúcio de Amorim por terem aceitado o convite em fazer parte da banca avaliadora deste trabalho.

As amigas e colegas por ter me ajudado de forma muito especial.

Aos(as) professores(as) pela dedicação.

RESUMO

Este trabalho aborda os aspectos biológicos e moleculares do câncer, uma doença complexa e heterogênea caracterizada por numerosas alterações genéticas e epigenéticas, cuja incidência nos últimos anos tem aumentado consideravelmente, juntamente com os altos índices de mortalidade. Trata-se de um trabalho de revisão bibliográfica que visa esclarecer alguns pontos fundamentais para o entendimento do câncer, bem como os principais e mais recentes avanços da ciência em relação a essa patologia. Esta pesquisa contempla os conceitos relacionados ao câncer, seus aspectos moleculares, genes envolvidos no seu desenvolvimento, tratamentos disponíveis e pesquisas promissoras. Devido aos impactos do câncer para a saúde pública, constantemente estudos são produzidos a fim de desenvolver estratégias que possam melhorar cada vez mais a qualidade de vida e a longevidade de seus acometidos, ou até mesmo promover a cura dos mesmos.

Palavras-chave: Câncer. Revisão. Abordagem molecular e biológica.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	07
2	OBJETIVOS.....	09
2.1	Objetivo Geral.....	09
2.2	Objetivos Específicos.....	09
3	METODOLOGIA.....	10
4	REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
4.1	Câncer.....	11
4.2	Aspectos moleculares do câncer.....	12
4.3	Genes do câncer.....	13
4.3.1	Gene supressor de tumor p53.....	16
4.4	Tratamentos.....	18
4.4.1	Quimioterapia.....	18
4.4.2	Radioterapia.....	18
4.4.3	Cirurgia.....	19
4.4.4	Tratamento molecular.....	19
4.4.5	Tratamento imunomodulador.....	20
4.5	Pesquisas promissoras.....	21
5	PERSPECTIVAS.....	24
	REFERÊNCIAS.....	25

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença complexa e heterogênea caracterizada por numerosas alterações genéticas e epigenéticas (VARELLA-GARCIA, 2004). No início do processo, uma célula que já tem alterações em seu material genético (mutações) específicas nesse sentido, herdadas ou ocorridas nela própria, sofre uma nova mutação, por acaso ou por indução de um agente capaz de gerar câncer (oncogênico), o que completa a ação desordenadora do processo de reprodução. As células cancerosas passam a seguir um programa próprio e desordenado de reprodução (RIBEIRO; FREIRE-MAIA, 2002).

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), do Ministério da Saúde, divulgou a publicação Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil. O estudo, que serve para orientar as políticas públicas para o setor, aponta uma estimativa de 520 mil casos novos da doença para o ano de 2013.

Novos e fascinantes horizontes têm sido abertos pela biologia molecular no combate ao câncer. Apesar de ser um tema relativamente complexo para aqueles que atuam na prática clínica, é um verdadeiro consenso a expectativa de que os estudos baseados em biologia molecular venham a oferecer os necessários avanços na compreensão da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento do câncer. A biologia molecular representa a aquisição de uma ampla e abrangente gama de ferramentas geradas a partir de um grande desenvolvimento biotecnológico, as quais nos permitem a identificação e manipulação das biomoléculas que os compõem. Assim sendo, trata-se na verdade do processo de entrada em um amplo universo ainda inexplorado no qual se situam por certo muitas das respostas por nós perseguidas ao longo da história da Medicina (PINHO, 2008).

Os avanços recentes nas pesquisas com o genoma humano e no desenvolvimento de tecnologia de ponta têm contribuído significativamente para o entendimento dos mecanismos moleculares responsáveis pelas alterações tumorigênicas, oferecendo novas aplicações clínicas (VARELLA-GARCIA, 2004).

Em resumo, a capacidade de entendimento da biologia do câncer e de desenvolver agentes com alvo molecular pode mudar os paradigmas do tratamento oncológico. A descoberta e o desenvolvimento de novos agentes através deste conhecimento são resultado de um progresso da biologia molecular (ISMAEL; SEGALLA; ROSA, 2007).

O câncer já é hoje a principal causa de morte nos países desenvolvidos, e logo será também a principal causa de morbidade em todos os países, independente do nível socioeconômico, atingindo todas as faixas econômicas e sociais. O impacto de tal ocorrência

será sentido mais fortemente nos países que terão maior crescimento demográfico, o que implica em um aumento das doenças crônicas na população (INCA, 2011).

O Piauí é um dos estados brasileiros que mais realiza atenção oncológica, porém isso não significa que a população do estado seja a com maior número de casos, pois grande parte da demanda atendida é proveniente de estados e regiões vizinhas (INCA, 2011).

Diante do exposto, este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica a partir de uma abordagem biológica e molecular do câncer, visto que os casos de câncer vêm aumentando e já matam cerca de cinco milhões de pessoas por ano no mundo e a nível de Brasil, o câncer ocupa o segundo lugar como causa de morte por doença (INCA, 2011). Também vale destacar que os avanços na biologia molecular podem contribuir de forma essencial para uma mudança na história do diagnóstico e tratamento oncológico. Assim, faz-se relevante descrever os principais e mais atuais estudos sobre a temática publicados no Brasil e no mundo.

2 OBJETIVO

Reunir informações através de recursos bibliográficos relacionados ao câncer, como aspectos moleculares do câncer, genes do câncer, gene supressor de tumor p53 e sua importância, tratamento tradicional, tratamento imunomodulador, tratamento com alvo molecular e pesquisas promissoras.

3 METODOLOGIA

Para uma completa revisão, somente fontes primárias foram usadas. As bases de dados pesquisadas foram MEDLINE/*Index Medicus* (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Eletronic Library Online), PubMed e NCBI (National Center for Biotechnology Information).

As informações, disponibilizadas em Inglês ou Português, foram coletadas usando as seguintes palavras-chave: Câncer, aspectos moleculares do câncer, genes e câncer e tratamento do câncer.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Câncer

De um modo geral, o termo câncer é empregado para designar mais de uma centena de diferentes doenças heterogêneas que surgem a partir de alterações essenciais na fisiologia da célula, as quais, coletivamente, contribuem para o crescimento dos tumores malignos (GUEMBAROVSKI; CÓLUS, 2008).

A carcinogênese pode ser compreendida como um processo complexo no qual se encontram envolvidos muitos genes, particularmente os que regulam a estabilidade e o reparo do DNA, crescimento celular, imunidade e quimio-resistência às drogas (JÚNIOR; KLUMB; MAIA, 2002).

O que todas essas doenças têm em comum é principalmente a proliferação desordenada das células e a capacidade que algumas têm de se desprender do bloco inicial e migrar até outro local, onde se implantam e geram novos focos (RIBEIRO; FREIRE-MAIA, 2002). Dentre as alterações essenciais podem ser citadas: suficiência em relação aos fatores de crescimento; insensibilidade aos inibidores de crescimento; evasão à morte celular programada por apoptose; potencial ilimitado de replicação; angiogênese aumentada; invasão tecidual; disseminação à distância (metástase) (GUEMBAROVSKI; CÓLUS, 2008).

O câncer pode ser considerado uma doença genética uma vez que é desencadeado por alterações no DNA da célula. No entanto, ao contrário das demais síndromes genéticas humanas, o câncer não é necessariamente uma doença hereditária. Os cânceres humanos são, na sua maioria, de origem somática resultantes da interação de fatores genéticos e ambientais (PERERA, 1997).

Figura 01. Célula cancerígena



Fonte: Lopes et al., 2002.

O câncer é então resultante do crescimento de sucessivas populações celulares nas, quais as mutações se acumularam em um processo denominado de expansão monoclonal. Este processo culmina na formação de uma massa tumoral com células contendo diferentes padrões de alterações genéticas e com extensa heterogeneidade intra-tumoral e de paciente para paciente, mesmo para subtipos histologicamente idênticos. Assim, o câncer é uma doença associada a alterações genéticas múltiplas, originando-se a partir de uma única célula normal que acumulou mutações após sucessivas divisões celulares num processo de evolução clonal (GUEMBAROVSKI; CÓLUS, 2008).

As causas do câncer são variadas e denominadas fatores de risco, que podem ser internos: relacionados às características genéticas, e externos: tabaco, álcool, alimentação inadequada, radiação solar, inatividade física. Entretanto o câncer é uma doença genética, independente de ocorrer de forma esporádica ou hereditária, pois a carcinogênese sempre inicia com danos no DNA. Geralmente esses danos são causados por agentes químicos, físicos ou virais (SCAPIN, 2008).

4.2 Aspectos moleculares do câncer

Segundo Mori (2002), os estudos sobre o câncer iniciaram-se em 1663 com o inglês Robert Hooke (1635-1703), que descobriu que os tecidos vivos apresentavam agregados de pequenas estruturas, que chamou de células, pesquisas estas confirmadas mais tarde por outros pesquisadores como o patologista Rudolph Virchow (1821-1902), que depois de perceber a natureza herdável de uma célula neoplásica (ou seja, de um câncer), estabeleceu a base da teoria celular em 1885, ao afirmar que toda célula surge de outra célula preexistente. Para explicar essa afirmativa, o cientista destacou que os componentes celulares de um câncer metastático (capaz de liberar células que formarão tumores em outras partes do organismo) assemelham-se aos do tumor primário, como se fossem aparentados. Ele estava correto, e a partir daí foi fácil deduzir que as células tumorais surgem de células normais que de alguma forma são modificadas e, além disso, conseguem transmitir essas modificações às células-filhas, de modo que elas também serão tumorais.

Os cânceres são doenças do material genético (o genoma) de nossas células, e decorrem do acúmulo progressivo de mutações, ou seja, alterações no código genético. As mutações fazem com que células que antes executavam um programa bem definido, associado às suas funções em seu tecido de origem, cresçam de maneira descontrolada. (OTAKE; CHAMMAS; ZATZ, 2006).

O Projeto Genoma Humano – primeiro passo para decifrar a mensagem genética contida em nosso DNA, concluiu que em cada célula, das muitas trilhões existentes em nosso organismo, existem, em dose dupla, cerca de 35 mil a 45 mil genes . Esse número é muito inferior aos 100 mil estimados pela genética clássica. Entre os genes humanos já descritos, cerca de 100 seriam proto-oncogenes e cerca de 30 seriam supressores de tumores (RIBEIRO; FREIRE-MAIA, 2002). Enfim, conhecesse todas as peças do quebra-cabeça; agora é preciso montá-lo e entender como as peças se encaixam em diferentes situações – por exemplo, durante o desenvolvimento, em condições normais e em doenças, como nos cânceres (OTAKE; CHAMMAS; ZATZ, 2006).

4.3 Genes do Câncer

Sendo o câncer uma doença genética, a identificação e caracterização dos genes envolvidos na sua origem e progressão são de fundamental importância para a compreensão das bases moleculares da doença (PARMIGIANI; CAMARGO, 2004). Existem basicamente duas categorias de genes envolvidos nas formações neoplásicas: os oncogenes ou proto-oncogenes e os genes supressores tumorais, principais responsáveis pelo desencadeamento do processo canceroso.

Os proto-oncogenes estimulam a divisão da célula, enquanto os genes supressores de tumor inibem o processo. Quando sofrem mutação, os proto-oncogenes tornam-se oncogenes, levando a célula a se multiplicar em excesso. Ao contrário, os genes supressores de tumor, que contém instruções para a produção de proteínas que evitam o crescimento celular inapropriado, favorecem a instalação do câncer quando são inativados por mutações. As alterações genéticas nas células cancerosas vão depender basicamente da ação dos oncogenes e da não ação dos que são genes supressores dos tumores (PIAZZA; URBANETZ; CARVALHO, 2010).

Os proto-oncogenes podem se transformar em oncogenes, por exemplo: 1) Translocações e inversões - permitem que um proto-oncogene seja inserido próximo ou fusionado a um gene frequentemente transcrito, levando a sua expressão aumentada e/ou produção de proteínas aberrantes; 2) Deleções - têm importância oncogênica quando envolvem genes supressores do crescimento celular; 3) Amplificações - levam à expressão exacerbada de proteínas estruturalmente preservadas; 4) Mutações puntiformes - causam produção de proteínas estruturais e funcionalmente aberrantes e 5) Inserção de DNA viral - inserem oncogenes virais no genoma humano (LOPES; OLIVEIRA; PRADO, 2002). Como

consequência dessas alterações, a expressão dos oncogenes leva a uma proliferação celular anormal, resultando na formação do tumor (GUEMBAROVSKI; CÓLUS, 2008).

Muitos dos conhecimentos atuais relacionados aos oncogenes foram obtidos inicialmente de estudos com retrovírus. Estes são vírus de RNA e, durante o seu ciclo de vida, necessitam da síntese de DNA através da transcriptase reversa. Atualmente estão descritos cerca de 100 proto-oncogenes que podem ser classificados em diferentes grupos, baseados nas propriedades funcionais de seus produtos protéicos: fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, proteínas transdutoras de sinais, fatores de transcrição e reguladores de apoptose (GUEMBAROVSKI; CÓLUS, 2008).

Segundo Scapin (2008) os principais oncogenes e suas funções específicas nas células são:

- ✓ Gene RAS: foi um dos primeiros oncogenes descoberto. O gene RAS normal codifica as proteínas G, que se ligam ao GTP para ativar ou inibir a proliferação celular. Quando mutado codifica proteína anormal que não mais depende da presença de GTP ligado ou não para sinalizar e estimular a proliferação celular. Geralmente a mutação que ocorre nesse gene é a troca de apenas um par de bases (mutação de ponto).

- ✓ Genes ABL / BCR a translocação do proto-oncogene ABL do cromossomo 9 para o 22 (cromossomo Philadelphia) faz com que ele fique em justaposição ao gene BCR, o que provoca a síntese de proteína abl alterada (quimera). O aumento da atividade dessa proteína é fator desencadeante para a Leucemia Mielóide Crônica.

- ✓ Gene MYC: algumas vezes esse gene sofre uma translocação do cromossomo 8 para o 14, ficando posicionado próximo a um gene codificador de imunoglobulinas, o que desregula a sua função. Como essa translocação geralmente é balanceada não provoca alterações evidentes no portador e pode ser transmitida a outras gerações subseqüentes. A proteína myc atua como fator de transcrição e na expressão da telomerase, portanto esses eventos se darão de forma desordenada se a proteína estiver mutada. Esse oncogene está associado a um tipo importante de câncer: o Linfoma de Burkitt.

- ✓ Gene HER2: é um proto-oncogene responsável por codificar receptores de fatores de crescimento. Se transformado em oncogene produz um número maior de receptores muito sensíveis, mas pouco específicos, ou seja, responderão a qualquer

estímulo iniciando a proliferação celular. Esse gene está muito relacionado ao câncer de mama em ambos os sexos.

✓ Gene BCL2: responsável por regular a apoptose. Quando ocorre uma translocação cromossômica específica, um gene de cadeia pesada de imunoglobulinas é translocado do cromossomo 14 para o 18, onde está posicionado o BCL2. Essa justaposição ativa o gene, que passa a codificar uma proteína com efeitos antiapoptóticos nas células B, originando o Linfoma de Células B Folicular.

✓ Genes MET e RET: são oncogenes responsáveis por desencadear uma série de eventos, que quando combinados a outros fatores, provocam o carcinoma papilar renal e o carcinoma medular da tireóide, ambos hereditários.

✓ Genes que codificam a telomerase: são responsáveis pela fabricação da enzima de mesmo nome, que mantém um número suficiente de repetições tipo TTAGGG na região do telômero, impedindo a destruição da célula. Porém, é normal que uma célula, com o passar do tempo, perca os telômeros e seja eliminada, sendo esse um processo importante de controle da qualidade das células do organismo. Quando há uma mutação, a telomerase é expressa de forma desregulada perpetuando as células em que atua.

Uma característica importante dos oncogenes é que eles têm efeito dominante na célula, ou seja, um único alelo mutado é suficiente para alterar o fenótipo de uma célula normal para tumoral. As mutações formadoras de oncogenes necessariamente são adquiridas, uma vez que se ocorrerem na linhagem germinativa (mutações herdadas) são letais para o embrião. A ativação dos oncogenes tem papel importante tanto nos cânceres hereditários como nos esporádicos (SCAPIN, 2008). Resumindo, pode-se dizer que de alguma maneira o gene passa a ser expresso de forma alterada, em maior quantidade ou em um momento em que não deveria estar sendo expresso (MORI, 2002).

Os genes supressores tumorais são divididos em dois grandes grupos: os Gatekeepers e os Caretakers. Os Gatekeepers ou genes protetores regulam diretamente o ciclo celular. Já os Caretakers ou genes de manutenção atuam reparando danos no DNA, mantendo a integridade genômica e evitando a instabilidade genética. Sozinhos não induzem a formação de neoplasia, pois alterações nesses genes não conferem vantagem à célula, mas facilitam a ocorrência de mutações nos genes gatekeepers que darão início a carcinogênese (SCAPIN, 2008).

Os genes supressores de tumores são recessivos, isto é, o efeito cancerígeno só aparece quando eles estão ausentes ou são defeituosos nos dois cromossomos do genoma

(JUNQUEIRA; CANEIRO, 2000). São genes que expressam produtos que regulam negativamente o ciclo celular. Quando mutados deixam de exercer seus papéis através de processos específicos para cada gene (SCAPIN, 2008).

Existem aproximadamente 30 genes supressores tumorais identificados que codificam para proteínas reguladoras dos checkpoints celulares e inibem a progressão do ciclo celular, caso o DNA esteja danificado. Muitos autores incluem nesta classe as proteínas que promovem apoptose e aquelas envolvidas no reparo a danos do DNA. Uma vez que estes genes controlam negativamente a proliferação e a sobrevivência celulares, mutações que levam à perda das funções por eles reguladas podem contribuir para o desenvolvimento de um tumor. Conseqüentemente, alterações inativadoras liberariam a célula da inibição imposta por estes genes, levando à proliferação desordenada, característica das células cancerosas (WEINBERG, 1991).

O conhecimento atual sobre esta classe de genes veio da observação de Knudson, em 1971, de que aproximadamente 30% dos casos de retinoblastoma eram bilaterais. Assim, foi sugerido que estes tumores possuíam uma base hereditária e a hipótese postulada por Knudson é conhecida por “inativação em dois passos” e propõe que tanto os casos hereditários quanto aqueles esporádicos seriam causados por dois eventos mutacionais no gene retinoblastoma (RB1). No retinoblastoma hereditário, um alelo mutado é herdado pelo indivíduo determinando o aparecimento dos tumores em idade precoce, ainda na infância, mas a inativação somática do segundo alelo é necessária para o desenvolvimento tumoral. No retinoblastoma não hereditário, para que haja a inativação das duas cópias do gene RB1, são necessários dois eventos somáticos independentes, levando ao aparecimento dos tumores em idade mais tardia, já na fase adulta do indivíduo (SILVA, 2004).

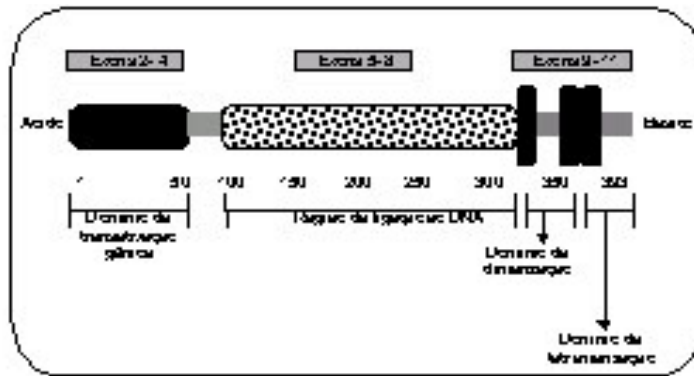
Atualmente, são conhecidos cerca de cem diferentes tipos de oncogenes e um número sensivelmente menor de genes supressores de tumores. No entanto, nem todos estão relacionados a tumores humanos. Atualmente, é conhecido que a inativação de genes supressores dos tumores é uma situação bem mais comum do que a inativação dos oncogenes. No entanto, com os esforços direcionados ao conhecimento exato das sequências gênicas, a identificação de mutações das proteinoquinases permitirá que novos oncogenes sejam identificados (PIAZZA; URBANETZ; CARVALHO, 2010).

4.3.1 Gene supressor de tumor p53

Um importante instrumento no estudo do câncer são os recentes avanços da biologia molecular, que trouxe como um de seus principais elementos o gene supressor de tumor p53, ao qual é atribuído um papel significativo na carcinogênese, por possuir como principal função a preservação da integridade do genoma (ARRUDA et al., 2008).

Existem várias razões que justificam o título de “guardião do genoma” do gene P53. Seu envolvimento, direto ou indireto, tem sido observado na etiopatogenia de praticamente todas as neoplasias humanas, incluindo as leucemias e linfomas. Conhecer seus mecanismos de ação é fundamental para compreender os aspectos moleculares da carcinogênese. (FETT-CONTE; SALLES, 2002).

Figura 02: Representação esquemática estrutural e funcional da proteína p53.



Fonte: Cavalcante Júnior et al., 2002.

É ativado pelo surgimento de DNA alterado, através de mecanismos ainda não totalmente esclarecidos. Sua ativação produz uma proteína que estimula a síntese de outras proteínas, que vão atuar inibindo a replicação celular através da ligação com o antígeno de proliferação nuclear (PCNA) e estimulando as enzimas de reparo do DNA. Caso o reparo do DNA seja completo, o p53 é inativado e a célula retorna ao estado normal. Caso não haja reparo satisfatório, a célula permanece impedida de replicar e é induzida a apoptose. A apoptose é um tipo de morte celular, desencadeada, entre outros estímulos, por mutações potencialmente lesivas (LOPES; OLIVEIRA; PRADO, 2002).

Cerca de mais da metade (70%) dos cânceres humanos possuem principalmente uma deficiência na função do gene p53 (ARRUDA et al., 2008). Portanto, a importância médica deste gene é inegável, primeiro porque a detecção de mutações pode ser indicadora do diagnóstico e do prognóstico, segundo porque é um alvo perfeito para prevenção, o que estimula as abordagens de terapia gênica (FETT-CONTE; SALLES, 2002).

4.4 Tratamentos

Conforme Mori (2002) os avanços das pesquisas sobre a natureza genética do câncer foram enormes nas últimas décadas, mas as terapias gênicas ainda não são uma realidade acessível para a maioria. A possibilidade de cura, ou seja, de erradicação da doença, é crescente, mas ainda depende principalmente do diagnóstico precoce, aliado aos tratamentos (cirúrgicos, químicos e radiológicos) cada vez mais eficazes.

Esse quadro poderá mudar muito a partir do conhecimento do genoma humano, que possibilitará a identificação rápida e eficiente de todos os genes mutantes das células tumorais, abrindo caminho para a identificação do potencial oncogênico antes que este se manifeste e para terapias mais diretas e específicas contra as células mutantes (MORI, 2002).

4.4.1 Quimioterapia

Quimioterapia (QT) é a forma de tratamento sistêmico do câncer que usa medicamentos denominados genericamente de “quimioterápicos” (sejam eles quimioterápicos propriamente ditos, hormonioterápicos, bioterápicos, imunoterápicos, alvoterápicos) que são administrados continuamente ou a intervalos regulares, que variam de acordo com os esquemas terapêuticos (BRASIL, 2010).

Existem muitos tipos de medicamentos quimioterápicos e aqueles que cada paciente irá receber, bem como a duração do tratamento, serão estabelecidos pelo médico oncologista em função do seu caso particular. Os medicamentos, em sua maioria, são aplicados na veia, podendo também ser dados por via oral, intramuscular subcutânea, tópica e intratecal. Estes medicamentos se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo, também, que se espalhem pelo corpo. Qualquer que seja a via de administração, alguns medicamentos e tratamentos oncológicos precisam ser administrados a intervalos específicos (1 vez por semana ou a cada 21, 28 dias, etc.) para que o objetivo do tratamento seja alcançado (YAMAGUCHI, SILVA, LAGANÁ, ANO DESCONHECIDO).

4.4.2 Radioterapia

A Radioterapia (RT) consiste no uso de radiações para destruir um tumor ou impedir que suas células aumentem (FROIS; KOJARSKI, 2010). A radioterapia é o método de

tratamento local ou locoregional do câncer, que utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do organismo humano, prévia e cuidadosamente demarcadas. (BRASIL, 2006). A radiação pode ter a função de matar as células tumorais em um câncer. O ponto importante é que as células doentes são "mortas" com maior rapidez e eficiência que as células saudáveis, assim obtêm-se resultados positivos na eliminação total ou parcial dos tumores tratados com radiação (CUFFA et al., 2001).

De modo geral, a radioterapia de uma área já irradiada não poderá mais ser autorizada se o número máximo de campos previstos tenha sido integralmente alcançado. Isso porque, uma vez administrada à dose total para uma determinada região do organismo, esta não poderá ser ultrapassada (BRASIL, 2006).

4.4.3 Cirurgia

A Cirurgia é a modalidade de tratamento mais antiga e mais definitiva, principalmente quando o tumor está em estágio inicial e em condições favoráveis para sua retirada (INSTITUTO ONCOLOGIA, 2013).

Uma descoberta de pesquisadores do London Imperial College, no Reino Unido, promete tornar as cirurgias para retirada de tumores mais efetivas e seguras. Trata-se de um bisturi elétrico acoplado a um espectrômetro de massa capaz de fazer análises químicas que pode detectar em segundos se um tecido que está sendo cortado é canceroso ou não. O novo recurso denominado de "iKnife" é desenhado para analisar amostras da fumaça que surge quando o tecido é cortado pela corrente elétrica do bisturi. Dentre 91 pacientes submetidos a teste como novo instrumento, o percentual de acerto na identificação de tecido com câncer foi de 100%. Antes do surgimento do "iKnife", o procedimento consistia em aguardar meia hora com o paciente sedado enquanto a amostra passava por exame laboratorial. O bisturi inteligente consegue fazer essa checagem em apenas três segundos (PORTAL PROFISSÃO SAÚDE, 2013).

4.4.4 Tratamento molecular

Nos últimos anos, houve grandes avanços nas ciências biológicas, graças ao desenvolvimento de novas técnicas para investigação da biologia molecular. Estas técnicas permitiram o conhecimento e a definição dos mecanismos moleculares e das estruturas responsáveis por processos celulares complexos, como, por exemplo, o câncer, que envolve

danos genéticos, particularmente nos genes que regulam o ciclo celular, a estabilidade do DNA e a morte programada da célula (GRIFFITHS et al., 1998). Desde então, uma vasta literatura tem sido criada visando definir melhor o papel dos genes relacionados ao câncer, permitindo uma maior compreensão das alterações genéticas associadas às transformações do câncer (ARRUDA; BORDIN; MIRANDA et al., 2008).

Determina-se como ótimo alvo molecular aquele presente somente nas células tumorais, que seja facilmente detectado através de exames de rastreamento e que tenha relação direta com o processo oncogênico (ISMAEL; SEGALLA; ROSA, 2007).

A quimioterapia convencional muitas vezes oferece somente respostas parciais, temporárias e imprevisíveis. As terapias voltadas para mecanismos moleculares têm sido reconhecidas como mais efetivas em associar eficácia com níveis mais baixos de efeitos tóxicos. Contudo, os desafios oferecidos pelos aspectos práticos da terapia molecular são tão grandes como a esperança trazida pelos resultados dos estudos básicos (VARELLA-GARCIA, 2004).

A primeira dessas drogas voltadas para mecanismos moleculares, o Mesilato de Imatinib (Gleevec), foi planejada para bloquear a atuação de uma proteína que favorece a sobrevivência da célula tumoral. Esta droga representou um grande avanço no controle e mesmo cura de milhares de pacientes em todo o mundo, prolongando, por décadas, vidas de pacientes de todas as idades (YAMAGUCHI, SILVA, LAGANÁ, ANO DESCONHECIDO). É usada, por exemplo, no tratamento de formas de leucemias, sendo eficiente em até 90% dos casos de leucemia mielóide crônica (OTAKE; CHAMMAS; ZATZ, 2006).

Geralmente, os medicamentos oncológicos de alvo molecular específico são administrados por via oral (comprimidos) e podem ser prescritos em combinação com outros tratamentos oncológicos ou em sequência a eles, de acordo com os protocolos estabelecidos em estudos científicos e a critério do médico para cada caso em particular (YAMAGUCHI, SILVA, LAGANÁ, ANO DESCONHECIDO).

4.4.5 Tratamento Imunomodulador

Segundo Yamaguchi, Silva e Laganá (ANO DESCONHECIDO) as terapias imunomoduladoras utilizam moléculas que auxiliam o sistema imunitário a reconhecer as células cancerosas e atacá-las. Muitas vezes, porém o sistema imunitário reconhece o câncer, mas não consegue realizar uma ataque completo. Anticorpos monoclonais e vacinas

oncológicas são tratamentos oncológicos adjuvantes (auxiliares) que aumentam a capacidade das defesas imunes do organismo de realizar uma ataque mais completo aos tumores.

Ainda segundo os autores, os anticorpos monoclonares são moléculas desenvolvidas para tornar células tumorais facilmente reconhecíveis pelo sistema imunitário. Existem diferentes tipos de anticorpos monoclonais, cada um com afinidade por um tipo de câncer específico que são utilizados da forma e quando o médico oncologista responsável pelo caso julgue necessário.

As vacinas Oncológicas são ferramentas úteis no tratamento auxiliar de alguns tipos de tumores, havendo também aquelas com a finalidade de prevenir cânceres originados de infecções virais e as hepatites causadas por vírus. O Brasil foi pioneiro no desenvolvimento de vacinas oncológicas, já tendo aprovado pela ANVISA em 2003 vacinas adjuvantes para o tratamento de tumores renais de células claras. As vacinas oncológicas são produzidas a partir de células do sistema imunitário do próprio paciente, destinadas especialmente ao mesmo, e ao serem utilizadas em combinação com outros tratamentos auxiliam o sistema imunitário do paciente a reconhecer e combater de forma mais eficaz as células cancerosas (YAMAGUCHI, SILVA, LAGANÁ, ANO DESCONHECIDO).

4.5 Pesquisas promissoras

Grande variedade de alterações celulares que podem culminar no desenvolvimento de um tumor, vem sendo estudadas em todo o mundo. A cada ano, inúmeras pesquisas são publicadas com o objetivo principal de elucidar as possíveis variações de cada componente celular (genes, proteínas, enzimas etc.), que podem atuar na transformação de uma célula normal em célula neoplásica e na sua progressão em diferentes tipos de tecidos. (LIMA et al., 2006). Na seqüência têm-se algumas dessas pesquisas realizadas em oncologia : Com os microRNAs, em Oncologia Comparativa, novas drogas(inclusive em Fase de estudo III) e “assinaturas” ou padrões de alteração genética .

Os microRNAs estão se mostrando promissores como biomarcadores para o diagnóstico, prognóstico, progressão e resposta ao tratamento de câncer .O papel do microRNA no câncer é sustentado também pelo fato de que mais de 50% dos genes de microRNAs dos humanos estão localizados em regiões genômicas associadas com o câncer ou em sítios frágeis. Trabalhos confirmam (ESAU, 2008; LU et al., 2005) que os microRNAs controlam múltiplos processos biológicos incluindo desenvolvimento, divisão de células sistêmicas, apoptose, evolução de patologias e câncer. Na maioria dos casos, vários

microRNAs podem regular um mesmo gene. No entanto, ainda não se descobriu como estes microRNAs se relacionam um com o outro e qual o tipo de mecanismo que controla esses microRNAs para ter como alvo um mesmo gene. A expressão aberrante de microRNAs específicos em um tipo específico de câncer sugere que esses microRNAs podem servir como novos alvos para o tratamento de câncer e podem possivelmente proporcionar novas pesquisas voltadas para a terapia gênica (BATISTA; VERBISCK, 2009).

Nos Estados Unidos foi lançado em 2003 pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI) o programa “Comparative Oncology Trails Consortium” (COTC) que funciona através de uma colaboração entre o NCI e centros acadêmicos de oncologia comparativa. Sua função é planejar e executar ensaios clínicos em cães com câncer em colaboração com a indústria farmacêutica e grupos não governamentais com interesse no desenvolvimento de drogas anti-câncer (GORDON et al., 2009). O objetivo desse programa é responder questões biológicas que podem ajudar no desenvolvimento de novas drogas anti-câncer que possam ser usadas em humanos com câncer de forma mais rápida e integrada. A Oncologia Comparativa é a disciplina que integra o câncer que ocorre naturalmente nos pacientes veterinários a estudos mais gerais da biologia e terapia do câncer (PAOLONI; KHANNA, 2007).

O maior conhecimento do genoma canino e felino na última década forneceu uma ferramenta importante para desvendar e decifrar os mecanismos da carcinogênese em animais, possibilitando inclusive, estudos comparativos e a identificação de importantes marcadores tumorais tanto para humanos quanto para animais (LOPES et al., 2010).

Há atualmente 209 novas drogas sendo investigadas, inclusive em Fase de estudo III. A maioria delas, baseadas nos progressos realizados no conhecimento da biologia da célula cancerosa, se refere ao uso de alvos seletivos para atuação dos agentes anti-tumorais. Subdividem-se em oito grandes grupos, de acordo com o mecanismo de ação proposto. Abaixo estão citados três desses oito grupos:

1) Drogas que visam alteração da expressão gênica / terapia gênica: a utilização de oligonucleotídeos anti-sentido (ONs, “antisense oligonucleotides”) permite o bloqueio da expressão de um oncogene. ONs, que têm por alvos o gene Bcl-2 (um tipo de gene antiapoptótico), têm sido objetos de estudos clínicos. (BERNARDI; JACQUES-SILVA; LENZ, 2003).

2) Inibidores da invasão do tumor e metástases: recentemente, muita atenção tem sido direcionada à possibilidade de se impedir que a célula tumoral seja capaz de induzir a degradação da matriz extracelular e invadir o estroma, ocasionando metástases. O uso de mecanismos de inibição de disseminação dessas células tem sido

bem-sucedido. As enzimas chamadas metaloproteinasas, que são uma família de endopeptidases, estão envolvidas, tanto na invasão, quanto nas metástases dos cânceres, por terem a capacidade de degradar os componentes da matriz extracelular. Agentes que inibem essas enzimas, como, por exemplo, o marimastat, já se encontra em estudos clínicos de Fase III.

3) Agentes Diferenciadores: sabe-se que um dos processos que resultam na malignidade das células é a perda do processo de diferenciação. Estudos com o objetivo de induzir a diferenciação e tornar as células “normais” utilizam análogos da vitamina D3 e agonistas do receptor do ácido retinóico, mas as vias pelas quais esses compostos induzem a diferenciação ainda não estão bem descritas. (BERNARDI; JACQUES-SILVA; LENZ, 2003).

A utilização das técnicas moleculares tem propiciado aos oncologistas o entendimento dos eventos envolvidos no processo de carcinogênese, resultando na geração de uma série de novas informações que influenciam nas condutas e tomadas de decisões. (MOURA et al., 2006).

Recentemente pesquisadores britânicos, do Wellcome Trust Sanger Institute (WTSI), identificaram 21 “assinaturas”, ou padrões de alteração genética, que eles acreditam estar diretamente vinculadas a processos específicos que desencadearam o câncer. As “assinaturas” são informações básicas que poderão nortear a busca por novos métodos de prevenção e tratamento da doença. Algumas são específicas de determinados tipos de câncer; outras aparecem em uma variedade de tumores. Algumas estão relacionadas à idade dos pacientes; outras a fatores de risco já bem estabelecidos, como exposição ao fumo ou à radiação solar ultravioleta. Várias, porém, não têm causa estabelecida - por enquanto. Os resultados revelam a diversidade de processos mutacionais envolvidos no desenvolvimento do câncer, com potenciais implicações para a compreensão da etiologia, prevenção e tratamento da doença (JORNAL O ESTADO DE SÃO PAULO, 2013).

5 PERSPECTIVAS

Ficou evidente neste trabalho a complexidade do câncer, uma doença que a cada dia vitima mais pessoas no mundo inteiro. Por ser de causa multifatorial, a impossibilidade de tomar atitudes que previnam totalmente sua ocorrência é inexistente, o que deixa qualquer individuo susceptível a ter tal enfermidade ao longo da sua vida.

Os estudos e inovações científicas para tratamento e cura do câncer não param, e a cada dia instigam pesquisadores de diversas áreas a vencer o desafio de curar seus acometidos. A vacina contra o câncer, que tem como princípio estimular o sistema imunológico a fim de que as células tumorais possam ser destruídas, apresenta avanços significativos e parecem ser promissoras, porém a longo prazo, e com a promessa apenas de aumentar a sobrevida do portador e não de promover a cura, o que já é um avanço importante visto a agressividade crescente dos cânceres que acometem a população.

Segundo Gusmão (2010), o entendimento dos processos moleculares que levam ao câncer era pequeno, mas nos últimos anos o progresso nesta área tem sido impressionante. Hoje já entendemos os passos moleculares que levam uma celular normal a se transformar numa célula maligna, como ela se perpetua, multiplica e invade outros tecidos. A descoberta destes sítios de alteração molecular proporcionou o desenvolvimento de uma nova área de pesquisa no tratamento do câncer. Hoje o tratamento está mais sofisticado, mais específico, mais individualizado. Assim como os indivíduos portadores da doença não são iguais, o câncer também não é igual nestes indivíduos. Caminhamos para uma era na qual os tratamentos serão individualizados, direcionados para aquele paciente específico e para as alterações moleculares específicas daquele paciente. Uma nova jornada na guerra contra o câncer se iniciou.

Conhecer as bases biológicas e moleculares do câncer permite compreender melhor a fisiopatologia da doença, seus mecanismos de morbidade e letalidade. As pesquisas na área da biologia celular e molecular despertam esperanças e possibilidades, de que em um futuro não tão distante, existam procedimentos e medicamentos para atender de maneira mais eficiente e menos dolorosa a toda a demanda de novos casos que devem surgir e casos já existentes. Assim, melhorando suas condições e expectativas de vida.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, L. C.; LOPES, M. T. P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

ARRUDA, J. T.; BORDIN, B. M.; MIRANDA, L. C. B. M.; MAIA, D. L. M.; MOURA, K. K. V. O. Proteína P53 e o câncer: controvérsias e esperanças. **Estudos**, v. 35, n. 1/2, 2008.

BATISTA, M.S.; VERBISCK, N. V. Estudo molecular sobre a aplicabilidade terapêutica de microRNAs regulatórios da expressão gênica em processos patológicos da glândula tireóide. 2009. Disponível em <http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=estudo+molecular+sobre+a+aplicabilidade+terapeutica+de+micro+rnas+regalatorios+da+express%C3%A3o+genica&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CCYQFjAA&url=http%3A%2F%2Fic.ufabc.edu.br%2FII_SIC_UFABC%2Fresumos%2Fpaper_5_182.pdf&ei=vpc_UJuEH4ik9ATJtoDYDg&usg=AFQjCNG7PeEu65WmpqKtk8LRS8jVVtdf5w>.

BERNARDI, A.; JACQUES-SILVA, M. C.; LENZ, G. Abordagem molecular no desenvolvimento de fármacos anti-tumorais. **Infarma**, v.15, n° 9-10, Setembro/Outubro de 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde e Instituto Nacional do Câncer. O que você precisa saber sobre o câncer. Disponível em <<http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=sobre+c%C3%A2ncer+O+que++voc%C3%AA++precisa++saber&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CFEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.inca.gov.br%2Fpublicacoes%2Ffolder27112003.pdf&ei=XTM1UIXSH4mc8QSB7oHwDg&usg=AFQjCNH3VwkqIUEChp7t6KuGIegPLUht-A>> .

BRASIL, Ministério da Saúde, SIA/SUS: Sistema de Informações Ambulatoriais. **Oncologia: Manual de Bases Técnicas**. 11ª edição, Agosto de 2010. Disponível em <http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=minist%C3%A9rio%20da%20sa%C3%BAde%20secretaria%20de%20aten%C3%A7%C3%A3o%20C3%A0%20sa%C3%BAde%20departamento%20de%20regula%C3%A7%C3%A3o%20C2%0Aavalia%C3%A7%C3%A3o%20e%20controle%20coordena%C3%A7%C3%A3o-geral%20de%20sistemas%20de%20informa%C3%A7%C3%A3o%20%20agosto%2F2010%20brasilia%20df%20E2%80%93%20brasil%2011%20BA%20edi%C3%A7%C3%A3o&source=web&cd=2&cad=rja&ved=0CCgQFjAB&url=http%3A%2F%2Fportal.saude.gov.br%2Fportal%2Farquivos%2Fpdf%2FManual_Oncologia_2010.pdf&ei=NyM9UNSIHcjk6QG6rYBQ&usg=AFQjCNE7OZJ4f_5drrVMSd1r3hiiQCYWyw>.

BRASIL, Ministério da Saúde. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), Manual de Bases Técnicas, Oncologia, **Atualização do Manual do Sistema de Informações Ambulatoriais** – APAC/ONCO, MS/INCA/SAS/DRAC/CGSI Coordenação Geral dos Sistemas de Informações, INCA, SAS, DAE, CGAC, DRAC e CGSI, Novembro de 2006.

CUFFA, A. C.; TOZZO, A. D.; BRITO, A. F. B.; MATSUZAWA, F.; COELHO, I.; MARTINS, J. P. O. B.; MOTTA, L. P.; EIDAM, M.; PADILHA, M.; LEME, R. G. M.; KOROQUI, W. J. Perspectivas e tratamentos para a cura do câncer no século XXI, 2001.

ESAU, C. Inhibition of microRNA with antisense oligonucleotides. **Methods**. v. 44, n. 1, p. 55-60, 2008.

FETT-CONTE, A. C.; SALLES, A. B. C. F. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. **Rev. bras. hematol. hemoter.**, v. 24, n. 2, p. 85-89, 2002.

FROIS, G. R. A; KOJARSKI, M. M. Quimioterapia antineoplásica, 2010. Disponível em < <http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=Quimioterapia+antineopl%C3%A1sica+Gisele+Ribeiro+da+Assun%C3%A7%C3%A3o+Frois+Marcella+Moraes+Kojarski&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fpetfarmaciaufpr.files.wordpress.com%2F2010%2F11%2Fantineoplasticos.pdf&ei=wRw9UMjAI8qo6wG08IH0CQ&usg=AFQjCNHGifhambA9X035tiB96YlX7C5BhA>>.

GORDON, I.; PAOLONI, M.; MAZCKO, C.; KHANNA, C. The Comparative Oncology Trails Consortium: Using Spontaneously Occurring Cancers in Dogs to Inform the Cancer Drug Development Pathway. **PloS Medicine**. v. 6, n. 10, out. 2009.

GRIFFITHS, A. J. F. et al. Genética e diferenciação celular. In: **Introdução a genética**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 682-708.

GUEMBAROVSKI, R. L.; CÓLUS, I. M. S. Câncer: uma doença genética. **Genética na escola**. v. 3, n. 01, p. 4-7, 2008.

GUSMÃO, C. B. Um novo alvo para o câncer de pulmão. **Newsletter científico do Centro de Combate ao câncer**. Nº 02, Novembro de 2010.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, p. 57-100, 2000.

INCA, Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em < www.inca.gov.br> . Acessado em 01 de junho de 2013.

INCA, Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em < http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/control_cancer>. Acessado em 30 de julho de 2013.

INSTITUTO ONCOGUIA. Tratamentos do câncer. Disponível em < <http://www.oncoguia.org.br>>. Acessado em 12 de setembro de 2013.

ISMAEL, G. F. V.; SEGALLA, J. G. M.; ROSA, D. D. O desenvolvimento de drogas com alvo molecular e o seu impacto no tratamento do câncer. **Prática Hospitalar**. Ano IX. Nº 54. Novembro/Dezembro de 2007.

JORNAL O ESTADO DE SÃO PAULO. Cientistas mapeiam assinaturas genéticas do câncer. Disponível em < www.br.noticias.yahoo.com> . Acessado em 18 de agosto de 2013.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 7ª ed. 2000.

LIMA, J. M.; SERAFIM, P. V. P.; SILVA, I. D. C. G.; FORONES, N. M. Estudo do polimorfismo genético no gene p53 (códon 72) em câncer colorretal. **Arq. Gastroenterologia**, v. 43, n. 1, p. 8-13, 2006.

LOPES, A. A; OLIVEIRA, A. M; PRADO, C. B. C. Principais genes que participam da formação de tumores. **Revista de biologia e Ciências da Terra**, v. 2, n. 2, 2002.

LOPES, R. A; CARDOSO, T. C.; LUVIZOTTO, M. C. R.; ANDRADE, A. L. Occurrence and expression of p53 suppressor gene and c-Myc oncogene in dog eyelid tumors. **Veterinary Ophthalmology**, v. 2, n.13, p. 69-75, 2010.

LU, J. et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. **Nature**. v. 435, p. 834 – 838, 2005.

MORI, L. Mutação e câncer. **Ciência Hoje**, v. 30, n. 180, Março de 2002.

MOURA, S. A. B.; CATÃO, M. H.; GERBY, M.; BELTRÃO, R. V.; SALES, M. A. O.; COSTA, L. J. Marcadores biológicos no câncer de boca. *International Journal of Dentistry*, v. 1, n. 2, p. 58-62, Abril/Junho de 2006.

NASRALLA, F. D. Avaliação do dano de DNA causado por drogas antineoplásicas e outros fatores ambientais em pacientes com leucemia, 2008.

ONCOGUIA. Disponível em <www.oncoguia.org.br>. Acesso em: 10 de junho de 2013.

OTAKE, A. H.; CHAMMAS, R.; ZATZ, R. Câncer: Novos alvos para o tratamento. **Ciência Hoje**. v. 38., n. 223. Janeiro/Fevereiro de 2006.

PAOLONI, M. C.; KHANNA, C. Comparative Oncology Today. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 37, n. 6, p. 1023-32, nov, 2007.

PARMIGIANI, R. B.; CAMARGO, A. A. O genoma Humano e o Câncer. IN: Ferreira, C.G.; Rocha, J.C.C. (Org.). **Oncologia molecular**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.

PERERA, F.P. Environment and cancer: Who are susceptible? **Science**, v. 278, p. 1068-1073, 1997.

PIAZZA, M. J.; URBANETZ, A. A.; CARVALHO, N. S. Biologia molecular: aspectos básicos da genética: parte I. **Femina**, v. 38, n. 11, Novembro de 2012.

PINHO, M. S. L. Biologia Molecular do Câncer Colorretal: Uma Revolução Silenciosa em Andamento. **Revista Brasileira Coloproct**. v.28, n.3, Julho/Setembro de 2008.

PORTAL PROFISSÃO SAÚDE. Oncologia - Novo bisturi inteligente detecta tecido com câncer instantaneamente. Disponível em <<http://www.portalprofissaosaude.com.br>>. Acesso em : 12 de setembro de 2013.

RIBEIRO, E. M. S. F; FREIRE-MAIA, N. Câncer: causas, prevenção e tratamento. **Ciência Hoje**. v. 32., n. 189, 2002.

SCAPIN, F. Genética e Câncer. 2008. Disponível em <<http://genetica.ufcspa.edu.br/biomedic/conteudo/genetica%20e%20cancer/geneticaecancer.PDF>>.

SILVA, R.L.A. Oncogenes e genes supressores de tumor. IN: Ferreira, C.G.; Rocha, J.C.C. (Org.). **Oncologia Molecular**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.

VARELLA-GARCIA, M. Análise Genômica: do laboratório à prática oncológica. **Arquivo Ciência Saúde**; v. 11, n. 1, p. 40-3, jan-mar de 2004.

WEINBERG, R. A. tumor supressor genes. **Science**, v. 254, p. 1138-1145, 1991.

WÜNSCH FILHO, V.; GATTÁS, G. J. F. Biomarcadores moleculares em câncer: implicações para a pesquisa epidemiológica e a saúde pública. **Caderno de Saúde Pública**, v. 17, p. 467-480, 2001.

YAMAGUCHI, N. H; SILVA, L. M. G; LAGANÁ, M. T. C. Tipos de tratamentos oncológicos. Instituto Avanços em Medicina. Ano desconhecido. Disponível em <http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=++++A+abordagem+moderna++do+tratamento+oncol%C3%B3gico+busca+mobilizar++diferentes+recursos+no+combate+%C3%A0+doen%C3%A7as%2C+tais+como+a+combina%C3%A7%C3%A3o+de++diferentes+modalidades+de+tratamentos%2C+combina%C3%A7%C3%A3o+de+medicamentos+e++terapias+adjuvantes.++Seguem+abaixo+um+breve+descritivo+de+cada+uma++dessas+terapias.+++&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.avancosemmedicina.com.br%2Fpdf%2F3_tratamentos_oncologicos_3.pdf&ei=dnc_UM7uPOae6AHFvoHACg&usg=AFQjCNGybNylCUAUGSseJ2vV-uIhbOD-7g>.