**ASPECTOS GENÉTICOS E MOLECURES DO CÂNCER: LEUCEMIA LMA [[1]](#footnote-1)**

*Thayna Rodrigues[[2]](#footnote-2)*

**Resumo**: Este artigo foi elaborado com finalidade de apresentar aspectos moleculares e genéticos que possam estar relacionados com o surgimento de câncer do tipo Leucemia Mielóide Aguda LMA. Deste modo serão apresentados assuntos relacionados para compreensão do tema e a própria relação de proliferação patológica celular com a doença.

**Palavras-chave:** Leucemia. Ciclo Celular. Gene p53. Cromossomo. Oncogenes

**1 INTRODUÇÃO:**

O objetivo deste artigo é mostrar os aspectos genéticos e moleculares do câncer de tipo leucemia. Visando demonstrar na primeira seção a conceituação do câncer em geral e causas desta doença. Em seguida será apresentado um resumo sobre ciclo celular normal como introdução ao ciclo celular patológico com intuito de possibilitar compreensão acerca dos assuntos subsequentes. Adiante será apresentada uma introdução sobre LMA e um breve comentário sobre o processo de hematopoiese. Nas seções 6 e 7 serão apresentados os aspectos do ciclo celular patológico e possíveis causas da LMA, mostrando os aspectos moleculares e genéticos envolvidos nesse processo. Neste artigo foram usados como principais fontes de referencias os autores Mauro Pinho (2005) e Junqueira Carneiro (2012).

**2 CONCEITUAÇÃO DE CANCER**

De acordo com Autor Mauro Pinho (2005), o câncer é uma das principais causas de morte entre seres humanos. Seu surgimento no organismo sempre foi tema de profundos estudos da ciência medica. Esta doença é caracterizada por uma neoplasia – proliferação deliberada de células- onde os fatores ligados a este descontrole são múltiplos e discutidos ao longo do artigo.

 No câncer, onde estão inclusos mais de 100 tipos de doenças com as mesmas características, se tem o prejuízo de função fisiológica dos órgãos e tecidos, quando estes são acometidos pelo desenvolvimento descontrolado de células. As células cancerígenas tendem a serem incontroláveis e agressivas. Neste artigo, focalizaremos o câncer do tipo leucemia. (MAURO PINHO, 2005).

2.1 CAUSAS DA DOENÇA

 As causas do desenvolvimento do câncer podem ser relacionadas a fatores externos ou internos, podendo ser também a junção de ambos estes fatores. Entre os fatores externos podemos citar como exemplo: exposição a raios UV, agrotóxicos, radiações diversas e uso de fármacos. Relacionados a fatores internos teremos mutações gênicas, deficiência de genes supressores de tumor entre outros que serão discutidos separadamente. Do ponto de vista molecular e genético abordaremos em detalhes o câncer do tipo Leucemia, visando principalmente esclarecer as formas de origem deste câncer. (MAURO PINHO, 2005).

**3 CICLO CELULAR NORMAL COMO INTRODUÇÃO A PROLIFERAÇÃO CELULAR PATOLÓGICA**

 De acordo com Mauro Pinho (2005) a junção dos gametas masculino e feminino, se dá origem a uma única célula, que mais tarde, por meio de intensas e continuas divisões, dará originara um ser humano completo e com trilhares de células. Estas células por sua vez não irão cessar suas divisões, elas continuarão crescendo e se multiplicando, seja para amadurecer, fazer reposição ou reparar um tecido. Este processo de divisão de células somáticas ocorre por mitose, enquanto a meiose está ligada a formação de células gaméticas.

 Cada tecido apresenta um ritmo e demanda diferente de divisão em suas células componentes, isso varia de acordo com seu nível de função tecidual e diferenciação. Algumas células apresentam intensa atividade proliferativa, como por exemplo as células epiteliais, das quais chegam a se dividirem duas vezes ao dia, ou como as células intestinais que se renovam de 2 a 5 dias. Isto varia bastante de tecido para tecido, levando em conta que as que sofrem maior desgaste, como as de revestimento, possuem uma maior necessidade de divisão, para manter o tecido em funcionamento. Células hepáticas possuem uma atividade proliferativa intermediária, realizando em volta de apenas uma divisão a cada ano. Por outro lado, células como neurônios nunca se divide, sendo assim impossível sua reposição em caso de perda. As hemácias (ou eritrócitos) são anucleadas, ou seja, não possuem núcleo em sua composição, já que é necessário bastante espaço em seu interior para abrigar diversas hemoglobinas, uma molécula transportadora de hidrogênio e CO2. Devido à falta de núcleo, também se torna impossível sua duplicação. Porém no caso de hemácias, sua produção ocorre na medula óssea pela diferenciação da Stem Cell (célula pluripotente indiferenciada), não havendo então em casos fisiológicos problemas para sua renovação. (MAURO PINHO, 2005).Os eventos relacionados a sequência de eventos que ocorrem ao longo da vida de uma célula é denominado de ciclo celular. Acompanhe agora nos próximos tópicos o processo de divisão celular.

3.1 INTERFASE

 Segundo o autor Junqueira Carneiro (2012) é na interfase que a célula desenvolve suas atividades, além disso, se prepara para a divisão celular desenvolvendo mecanismos para que a essa divisão possa ocorrer. A divisão célula ocorre tanto em células somáticas (mitose) quanto em células gaméticas (meiose), porem neste artigo abordaremos apenas a divisão celular do tipo mitose, da qual será necessário entendimento para compreensão de assuntos que trataremos ao longo do artigo.

O crescimento celular na interfase é essencial, já que esta célula está sendo preparada para dar origem a duas novas células de tamanho normal. Então é na fase G1 ou *gap* que ocorre o aumento do volume celular, além de síntese de RNA e proteínas, dos quais serão necessários para o progresso do ciclo. Este fenômeno de crescimento garantir células subsequentes de tamanhos normais, e não reduzidos. Junqueira Carneio (2012).

Outro evento essencial nesta fase do ciclo celular é a fase S. É nessa fase que o DNA da célula é duplicado por um processo de replicação. Note que, uma célula somática normal possui 23 pares de cromossomos (46 cromossomos) e é dita diploide 2n, logo para que ocorra a divisão celular, é necessário que seu Ade células filhas com o numero normal esperado de cromossomos.(MAURO PINHO,2005)

3.2 MITOSE PROPRIAMENTE DITA

A mitose é o período em que a célula entra efetivamente em divisão. Várias etapas acontecem antes da formação completa de duas células filhas. Estes eventos serão descritos resumidamente passo a passo a seguir para possibilitar a compreensão da proliferação celular patológica. Todo este processo será baseado na obra de Junqueira Carneiro (2012).

* Prófase: É a etapa mais longa da mitose, onde ocorre o início da compactação dos cromossomos e a formação do cinetócoro nos centrômeros. Na Prófase ocorre a formação do fuso mitótico.
* Pro Metáfase: Ocorre a fragmentação do envoltório nuclear e ligação dos cromossomos ao fuso através do cinetócoro.
* Metáfase: Ocorre a formação da placa equatorial, ou seja, nesta fase os cromossomos se encontram alinhados na parte central da célula. É nesta etapa que os cromossomos se encontram em máxima compactação.
* Anáfase: Na Anáfase acontecera a separação das cromátides-irmãs dos cromossomos. Cada cromátide partira para um polo diferente da célula. No final desse processo cada polo da célula estará com o mesmo número de cromossomos.
* Telófase: A descondensação dos cromossomos e o surgimento do nucléolo mais envoltório nuclear marcam a Telófase.
* Citocinese: É nesta etapa que ocorre a divisão citoplasmática, ocorre o estreitamento de dentro para fora da célula até que esta se divida em duas. Estas duas células formadas agora entraram em fase G1 da interfase, e realizando posteriormente seu ciclo celular normal esperado.

**4 INTRODUÇÃO A LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (MLA)**

A leucemia mielóide aguda (MLA) é uma doença do tecido hematopoiético, caracterizado por uma proliferação anormal de células progenitoras de linhagem mielóide. Esta produção anormal de células progenitoras mielóides tem como consequência a produção deficiente de células sanguíneas normais e maduras capazes de realizarem suas respectivas funções ao quão são designadas. De acordo com a Revista Associação Médica Brasileira (acesso 2015).

A LMA é um grupo de doenças clonais do tecido hematopoiético, que apresenta os seguintes subtipos distintos morfologicamente, de acordo com o sistema de classificação French-American-British (FAB).

* M0-MLA que não possui diferenciação morfológica;
* M1-MLA com presença de mínima diferenciação morfológica;
* M2-MLA com diferenciação (componente monocítico < 20%);
* M3-MLA promielocítica hipergranular M3 com variante hipergranular;
* M4-MLA mielomonocítica (células monocíticas ≥ 20%) com M4 variante;
* M5-MLA LMA monocítica (com células monocíticas ≥ 20% das células leucêmicas) M5a – LMA monoblástica (sem diferenciação, blastos ≥ 80%) M5b – LMA monocítica (presença de diferenciação, blastos < 80%);
* M6-MLA eritroleucemia e variante;
* M7-MLA megacarioblástica;

 Para diferenciação desses subtipos são usados métodos de imunofenotipagem acrescidos de análise genética, critérios citoquimicos e morfológicos.

Este tipo de câncer inicia-se na medula óssea localizada na parte esponjosa do osso. A substancia esponjosa do osso apresenta espaços medulares amplos onde esta alojada a medula óssea, podendo ser a vermelha ou amarela onde são produzidas as células sanguíneas e tecido gorduroso respectivamente. Existem subclassificações das leucemias agudas, que serão discutidas mais adiante. Junqueira Carneiro (2012).

Os métodos imunofenotípicos do grupo FAB têm auxiliado no diagnóstico da LMA, assim como a detecção de alterações cromossômicas indicam subgrupos de pacientes com formas distintas de LMA e respostas a tratamentos. Para entendermos com mais clareza a LMA, deveremos a seguir levar em conta um breve comentário sobre hematopoiese, que consiste exatamente na produção e diferenciação de células sanguinas e plaquetas. (SILVA, 2006)

**5 HEMATOPOIESE**

Hematopoiese compreende o processo de formação de células e plaquetas do tecido sanguíneo. A partir de uma célula-tronco são originados diversos tipos de células diferenciadas em linhagem linfoide (linfócito T e B e células NK e células dendríticas e linfoides) e linhagem eritro-mielóide que compreende macrófagos, eosinófilos, mastócitos, neutrófilos eritrócitos etc. Esse processo acontece a partir de uma célula que irá se diferenciar nas linhagens linfoides e mielóides, chamadas stem cell. (AURO DEL, 2007)

É importante ressaltar que em cada etapa da vida, a hematopoiese acontece em diferentes locais no organismo, podendo ela nas primeiras semanas de vida ocorrer no saco vitelínico (período mesoblástico), logo após, por volta do primeiro mês de vida ocorre no fígado, baço e tecido linfático. Após esse período, por volta do oitavo mês de vida ainda intrauterina a produção se concentra na medula óssea de todos os ossos do corpo, que na medida do tempo vai sofrendo substituição da medula óssea vermelha pela medula óssea amarela, restando assim na vida adulta uma produção de células sanguíneas centralizada nos ossos da pelve, esterno, úmero, costelas e ossos do crânio. (MOORE, 2014)

Como já vimos a partir de uma única célula denominada Stem Cell, são produzidas as células que vão compor a parte figurada do sangue. Inicialmente está célula se diferencia em duas linhagens, a linfoide (linfócitos) e mielóide (Hemácias, plaquetas, granulócitos e monócitos). Já que o assunto tratado no artigo é exatamente leucemia mielóide aguda, o processo de produção das células desta linhagem estará comprometido, originando células anormais e malignas, que são lançadas na corrente sanguínea ainda imatura, não conseguindo cumprir os papeis fisiológicos determinados, ou ainda se acumulam na medula óssea atrapalhando a formação de novos glóbulos. (JUNQUEIRA 2012).

Abaixo uma imagem que representa esquematicamente o processo de hematopoiese.



Figura 1: Processo de hematopoiese em forma de esquema

Fonte: Google imagens

5.1 REGULAÇÃO DA HEMATOPOIESE

Para todo sistema do nosso corpo, pelo menos um mecanismo de regulação deve estar atuante, isso também ocorre na hematopoiese. Substancias mediadoras atuam nessa regulação, tais como interleucinas, CSF (fatores de crescimento) hormônios circulantes entre vários compostos específicos que irão regular a eritropoiese, leucopoiese e trombopoiese.(SILVA,2015).

**6** **PROLIFERAÇÃO CELULAR ANORMAL LIGADA A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

De acordo com Mauro Pinho (2005), o surgimento de novos tecidos em determinados órgãos ou ate regiões formados por células tem duas principais características: uma elevada atividade proliferativa e a capacidade de invadir e colonizar outros órgãos. A maioria dos tecidos que compõe o corpo humano possuem um determinado volume delimitado, que é determinado pelo equilíbrio feito entre apoptose (morte celular programada) e o surgimento de novas células decorrente de atividade proliferativa. Este equilíbrio é mantido através de mecanismos de controle interno ou externo da célula, podendo ser alterado para manter a homeostase (aceleração da proliferação para reposição de tecido ou crescimento do indivíduo, por exemplo).

Ainda segundo Mauro Pinho (2005), a diferença marcante entre células normais e patológicas esta na capacidade de responder a estímulos inibitórios que vão determinar a sua saída do ciclo celular e entrada em um período de quiescência (*G0*) após o fim de estímulos proliferativos. Lembrando que, a presença de um distúrbio de natureza proliferativa poderá levar ao surgimento de tumores benignos, isso na ausência de comportamento invasivo. Em tumores malignos, mesmo em decorrência de algum componente invasivo as células usualmente preservam características básicas das células normais do qual foram originadas, mas em casos mais graves a proliferação patológica pode gerar células bastante deformadas. Os tumores malignos podem ser classificados em carcinomas ( tumores originados do endoderma ou ectoderma) ou os derivados das células do mesoderma, denominados como sarcoma. As leucemias representam um tipo especial de sarcoma, formado por células individuais mantidas no sangue em suspensão, diferente da maioria dos tumores, que são de natureza sólida.

6.1 ALTERAÇÕES GENÉTICAS NOS DISTÚRBIOS PROLIFERATIVOS

Os estímulos ou inibições são determinados por ações de proteínas, que são por outro lado dependentes da ativação de seus respectivos genes. No ciclo celular normal a célula em fase G0 recebe um estimulo externo, proporcionado por fatores de crescimento em seus respectivos receptores de membrana, estimulando assim a divisão celular. Ocorre então ativação no citoplasma por meio de transdução de sinal, incluindo a de proteína *ras.* Então será formado o complexo ativo ciclina-Cdk, em consequência dos elevados níveis de ciclina D ligados a suas respectivas quinases. Este complexo por sua vez irá desativar a proteína Rb, que tem como função produzir a inibição da proteína E2F, que irá então influenciar a expressão de uma importante proteína, denominada ciclina, que será responsável por permitir a entrada da célula em S caso não haja nenhuma anormalidade observada. (MAURO PINHO, 2005).

Ainda segundo este autor, se houver algum problema no DNA, que como vimos anteriormente é duplicado na fase *S*, ocorrera à elevação da proteína p53 que ativara a proteína p21 inibindo o complexo Cdks paralisando a célula em G1 até que as proteínas de reparo consertem as mutações presentes. Caso o erro na replicação seja muito grande, serão ativadas as enzimas da família caspases, que irão levar a célula a apoptose.

O mecanismo que leva a célula progenitora da linhagem mielóide a perder o controle da proliferação celular, ocasionando a expansão do clone leucêmico, permanece incerto. No entanto, ativação de proto-oncogenese mutações em genes supressoresque regulam o ciclo celular parecem estar envolvidos na patogênese das leucemias. (FURUKAWA *et al apud* MARTINS, 2000 p.1).

**7 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA : POSSIVEIS CAUSAS DA DOENÇA**

 Ainda hoje não se sabe exatamente as causas diretas relacionadas ao surgimento da LMA apesar de determinados fatores aumentarem o risco do surgimento da doença.(SILVA, 2005).

7.1 ALTERAÇÕES NO DNA COMO CAUSAS DE LMA

 Alterações no DNA podem estar relacionadas aos danos das células normais da medula óssea tornando-as patológicas. Logo se conclui que, o câncer pode ser causado por mutações cromossômicas como translocações ou deleções. (ABRALE, 2015)

7.1.2 Mutação Cromossômica do Tipo Deleção

 Nas deleções, partes do cromossomo são excluídas, o que pode resultar na perda de um ou mais gene supressor de tumor. Na falta desse gene e não será produzida a proteína que atuaria regulando o ciclo celular e apoptose. Os genes supressores de tumores atuam como mecanismos que inibem a formação de tumores. Com perda desses genes e consequentemente das proteínas que seriam formadas, ocorre a possível formação de tumores. Assim uma célula progenitora mielóide da medula óssea, que sofreu deleção em parte do seu cromossomo, pode perder a capacidade de produzir proteínas reguladoras do ciclo, caso a deleção seja no local onde se encontram os genes supressores de tumores. (ABRALE 2015)

7.1.3 Mutação Cromossômica do Tipo Inversão

Esta mutação ocorre quando parte do cromossomo é invertido de posição. Agora pode haver problemas na leitura dos códons, devido a mudança na ordem causada por meio dessa inversão. Esse processo pode resultar na perda de um gene, devido à impossibilidade de leitura. Mais uma vez, se o gene que sofreu esta alteração for um gene que codifica proteínas regulatórias de ciclo celular e apoptose, pode haver o descontrole proliferativo da célula. Como estamos tratando de células mielóides, isto ocasionara acumulo de células na medula óssea, e liberação de células pouco diferenciadas e imaturas para a corrente sanguínea devido ao descontrole com que estas células se dividem. ( ABRALE,2015).

7.1.4 Mutação Cromossômica do Tipo Adição

A adição significa que há um cromossomo extra ou parte de um. O que pode ocasionar em múltiplas cópias de certos genes dentro da célula, o que pode ser um problema se um ou mais desses genes são oncogenes. Na LMA, a presença de oncogenes pode resultar em oncoproteinas que irão estimular a célula a estarem sempre em intensa divisão. (ABRALE, 2015).

7.2 ONCOGENES E GENES SUPRESSORES DE TUMORES

Segundo Mauro Pinho (2005), proteínas de certo grupo (sendo elas a p53, p21e Rb) quando ativadas cumprem o papel de paralisar a progressão celular. O equilíbrio proliferativo é determinado por ações de proteínas estimuladoras e proteínas inibitórias em equilíbrio. Caso haja maior ação de proteínas estimuladoras ocorra maior numero de divisões celulares, por outro lado predomínio de proteínas inibitórias resultara em parada do ciclo, e sendo o erro de duplicação irreparável, ocorrera a apoptose. Ainda relacionadas a esse processo de formação de câncer estão os oncogenes, que são genes mutados produzindo proteínas também mutadas que podem exercer deliberadamente papeis como ativação de divisão celular fora de controle como, por exemplo, a família de proteínas *ras.*

 No caso da LMA, ainda que sejam desconhecidos os mecanismos que levam a proliferação anormal de células progenitoras mielóides, estimasse que a ativação de proto-oncogenes e genes supressores de tumores que regulam o ciclo celular estejam envolvidos nesse processo segundo FURUKAWA (1995).

 Segundo o autor Mauro Pinho (2005), o principio biomolecular do distúrbio proliferativo patológico baseia-se nas alterações presentes nos genes regulatórios do ciclo celular. Então podemos relacionar essa proliferação patológica com a falta de fatores inibitórios, como a presença aumentada de fatores estimulatórios. O gene p53 tem como principal função a manutenção da integridade do genoma impedindo a progressão do ciclo celular na presença de lesões, por isto este gene é chamado popularmente de “guardião do genoma”. Logo este gene supressor de tumor é o mais relacionado com o desenvolvimento de tumores malignos. Quando desativado não consegue paralisar a célula para o conserto de erros e nem induzir a célula a morte programada, tendo assim a progressão do ciclo celular, gerando células anormais.

 Relacionando este fato com a LMA, podemos observar que nesta patologia ocorre justamente a proliferação desordenada, uma deficiência na atuação do gene p53 pode estar intimamente ligada a este fato, já que agora sabemos como este gene influencia na manutenção e na indução a morte programada. Se a célula progenitora da linhagem mielóide em algum momento apresentar falha durante a duplicação do seu DNA na fase *S,* necessariamente as proteínas regulatórias parariam o ciclo e então fariam o reparo do erro, para só então o ciclo continuar. Na ausência do gene p53 (gene regulatório do ciclo) , a célula continuaria sua divisão , levando em conta também a presença de oncogenes que estariam atuando enviando sinais para que a célula se divida deliberadamente, mesmo com os erros, gerando assim posteriormente outras células defeituosas, iniciando assim o processo de neoplasia .( SILVA, 2006).

**8 CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE O ARTIGO CIENTIFICO:**

Ainda que atualmente não se saiba exatamente a causa da LMA, é possível observar o quanto os aspectos genéticos e moleculares no caso, por exemplo, de oncogenes e mutações cromossômicas podem estar intimamente ligados ao surgimento da doença.

 Este artigo teve como objetivo apresentar uma possível ligação direta de mutações nos genes com o surgimento da doença. Mostrando que estas mutações podem acontecer em diversos momentos e de diversas formas, focando demonstrar o surgimento a partir de mutações cromossômicas e mutações nos genes reguladores do ciclo celular.

**REFERENCIAS**

ABRALE. **O QUE SÃO CAUSAS DA MLA?** ...Disponível em:

<http://www.abrale.org.br/pagina/causas-da-lma >. Acesso em: 5 jun.2015.

GIGLIO, Auro Del. **Princípios de hematologia clínica**.São Paulo: Manole, 2007.

JUNQUEIRA, Carneiro. **Biologia celular e molecular**. 9. Ed. Rio de Janeiro:

Guanabara Koogan, 2012.

KEITH, Moore. **Anatomia orientada para clínica**. 7. ed. São Paulo: EGK, 2014.

 PINHO, Mauro. **Biologia molecular do câncer**: Fundamentos para prática médica, 1. Ed.Rio de Janeiro: Revinter Ltda., 2005.

REVISTA DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, São Paulo, vol.46 n. 1 Jan./Mar. 2000.

 SILVA, C. T. da *et al.* **Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas** . Novo Hamburgo

1. Artigo elaborado com fins de obtenção de nota de N2. [↑](#footnote-ref-1)
2. Acadêmica do terceiro período do curso de Biomedicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). [↑](#footnote-ref-2)