

# APOPTOSE COMO PERSPECTIVA DE CURA DO CÂNCER

## APOPTOSIS AS A PROSPECT FOR CANCER CURE

GABRIEL LUCAS SOUZA **ARAÚJO**<sup>1\*</sup>, ARTHUR FERNANDES BARBOSA **PARRELA**<sup>1</sup>, JULIA DE MORAES SCOPEL **BORGES**<sup>1</sup>, JOÃO VICTOR FERREIRA **TRINDADE**<sup>1</sup>, LETICIA TON DE **SOUZA**<sup>1</sup>, MOACIR FERREIRA **JÚNIOR**<sup>2</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga; 2. Professor Doutor, Disciplina Patologia do curso Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.

\* Alameda Osório Amâncio, 83, Bairro Campo Alegre, Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais, Brasil. CEP: 36400-000. [glsa.224390@gmail.com](mailto:glsa.224390@gmail.com)

### RESUMO

A apoptose é o processo natural de morte celular. Ela pode ser induzida pela proteína p53, a qual é uma das responsáveis por controlar o ciclo celular. No entanto, podem ocorrer mutações nos genes que expressam essa proteína, tornando-os inativos. Desse modo, há uma proliferação descontrolada de células, a qual pode desencadear o Câncer, patologia responsável pela segunda principal causa de morte no mundo. O presente artigo busca retratar a fisiopatologia do Câncer e, em paralelo, mencionar a apoptose e a proteína p53 como caminhos para a cura de neoplasias, em virtude da relação íntima existente entre elas. Trata-se de uma revisão bibliográfica, com metodologia de prospecção nas plataformas SciELO e Instituto Nacional do Câncer. Foi observado que a proteína p53 atua como supressora de tumor, tendo em vista que ela consegue identificar erros no DNA das células, repará-los e, quando irreparáveis, induzir a apoptose das mesmas. Diante disso, a reativação dessa proteína faz com que ocorra a apoptose das células neoplásicas e, conseqüentemente, a regressão do câncer sem afetar as células normais. Em suma, conclui-se que a produção de pesquisas em busca de fármacos que possam reativar a síntese dessa proteína tornam-se necessárias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer, apoptose, gene.

### ABSTRACT

Apoptosis is the natural process of cell death. It can be induced by the p53 protein, which is responsible for controlling the cell cycle. However, mutations in the genes expressing this protein may occur, rendering them inactive. Thus, there is an uncontrolled proliferation of cells, which can trigger cancer, the pathology responsible for the second leading cause of death in the world. This article seeks to portray the pathophysiology of cancer and, in parallel, to mention apoptosis and p53 protein as pathways for the cure of neoplasias, due to the intimate relationship between them. It is a bibliographical review, with methodology of prospection in the platforms SciELO and National Cancer Institute. It has been observed that the p53 protein acts as a tumor suppressor, since it can identify errors in the DNA of cells, repair them and, when irreparable, induce apoptosis of the same. Therefore, the reactivation of this protein causes apoptosis of neoplastic cells and, consequently, the regression of cancer without affecting normal cells. In summary, it is concluded that the production of research in search of drugs that can reactivate the synthesis of this protein become necessary.

**KEYWORDS:** Neoplasms, apoptosis, genes.

### 1. INTRODUÇÃO

O câncer pode ser ocasionado por diferentes fatores de risco e causas diversas, sendo influenciado por fatores ambientais, culturais, socioeconômicos, estilos de vida, fatores genéticos e envelhecimento<sup>1</sup>. A Estimativa 2018 sobre a 'Incidência de Câncer no Brasil', elaborada pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva em 2017, indicou no biênio 2018-2019, que haveriam 600 mil novos casos de câncer no Brasil<sup>2</sup>. A entidade ainda destacou que as ocorrências se dividem em, aproximadamente, 324 mil casos entre pessoas do sexo masculino e 310 mil entre o sexo feminino<sup>2</sup>.

A doença é resultado de uma proliferação descontrolada de células e posterior invasão nos órgãos vizinhos e à distância, as chamadas neoplastias malignas, enquanto que as neoplasias benignas caracterizam por proliferação anormal de células, no entanto, com maior grau de diferenciação celular e por serem menos invasivas. Esse processo anormal de crescimento da célula pode ocorrer de duas maneiras. A primeira delas é através da perda do controle do ciclo celular, caracterizado pela mutação de proto-oncogenes, os quais ativam o ciclo celular em condições normais, transformando-o em um oncogene, ou seja, um gene mutante que ativa constantemente o ciclo celular. O inverso também pode acontecer, no caso, com os genes supressores de tumor, que tem a função de controlar o crescimento das células, inibindo o ciclo celular. Esses genes supressores de tumor, quando mutantes, deixam de inibir o ciclo celular, permitindo que o mesmo ocorra de forma descontrolada.

A segunda forma de desenvolvimento do câncer pode acontecer por meio de mutações no gene que codifica a proteína P53, conhecido também como gene de reparo. Este gene, por codificar uma proteína que regula o ciclo celular, atua como um supressor de tumor. Vários estudos mostram que, a P53 está relacionada com o bloqueio do ciclo celular em caso de dano ao DNA e, por isso, tornou-se objeto de pesquisas. Segundo a autora, "sua bioquímica, suas funções biológicas e sua relevância para o câncer, têm proporcionado uma série de conhecimentos para a oncologia"<sup>3</sup>.

Confirmam os avanços em relação aos estudos sobre o gene de reparo P53. "O gene p53, considerado como o 'guardião do genoma', dentre todos aqueles reconhecidamente envolvidos nos processos de carcinogênese, é o de maior importância. Conhecer seus mecanismos de ação representa uma etapa fundamental para todo aquele que deseja compreender os aspectos da biologia molecular relacionados ao câncer"<sup>4</sup>.

Visando combater essa patologia, que é segunda principal causa de morte no mundo e ocasionou 9,6 milhões de óbitos em 2018, segundo a Organização Pan-Americana de Saúde<sup>5</sup>, muitas pesquisas têm sido realizadas com a finalidade de encontrar a cura do câncer. "Na literatura, vários estudos mostram que a desregulação da apoptose está envolvida na fisiopatologia de numerosas entidades nosológicas, como doenças degenerativas, autoimunes e neoplasias"<sup>6,7</sup>.

A apoptose é o processo natural de morte da célula, que pode ser desencadeado em resposta a vários fatores como: lesões (toxinas, radiação, infecções, neoplasias, entre outros), hormônios, citocinas e outros fatores, que induzem a ativação das caspases, proteases presentes na célula, que clivam as proteínas presentes nas estruturas celulares com gasto de energia e sem induzir o processo inflamatório. Tal mecanismo é responsável pela destruição de células infectadas por vírus e, principalmente células com alterações genômicas, capazes de desenvolver neoplasias. "Esse processo pode ser induzido por uma fosfoproteína nuclear, a proteína P53, que desempenha um papel importante no controle do ciclo celular, no reparo do DNA e na indução da apoptose"<sup>8</sup>. Segundo os autores, em condições de indução de dano no DNA, a P53 realiza o bloqueio do ciclo celular, tornando possível o reparo do DNA ou provocando a apoptose. Por outro lado, quando o gene P53 sofre uma mutação, ele se torna incapaz de regular a proliferação celular, ocasionando o reparo ineficiente do DNA, o que ocasiona o surgimento de células cancerígenas<sup>8</sup>. Devido a esse processo de apoptose, ele tem se tornado alvo de pesquisas no tratamento do câncer.

Perante os dados apresentados sobre o câncer e as pesquisas sobre a apoptose e a P53 no tratamento de neoplasias malignas, este trabalho se justifica, pela relevância do tema em um contexto onde ainda existem poucos estudos que tratam da apoptose como uma perspectiva de cura do câncer, se fazendo extremamente necessário o aprofundamento das pesquisas nesta área.

Assim, o presente estudo tem como objetivo principal reunir dados sobre como a apoptose vem sendo utilizada no tratamento do câncer.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O levantamento bibliográfico foi elaborado nas bases de dados SCIELO e Instituto Nacional do Câncer. O rastreamento transcorreu durante os meses de fevereiro e março de 2019 e abrangeu como critérios de inclusão artigos na língua portuguesa e inglesa, disponíveis online e em texto completo. Como estratégias de

investigação foram usadas as palavras chaves: câncer [todos os índices], genes [todos os índices] e apoptose [todos os índices]. Esse levantamento acumulou 57 citações de levantamento bibliográfico. As citações foram escolhidas por importância de títulos que exibiam aspectos mais específicos sobre o tema.

## 3. DESENVOLVIMENTO

O câncer integra um conjunto de mais de 100 doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células neoplásicas, que por meio de corrente sanguínea e vasos linfáticos, tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos. O conjunto de células que alcançam a corrente sanguínea e/ou linfática e formam um clone secundário à distância que invadem os tecidos e/ou órgãos são chamados de metástases. Esse crescimento incontrolável, rápido e indiferenciado se dá pela perda do controle do ciclo celular, que é alterado durante o processo de divisão das células<sup>9</sup>.

A multiplicação pode ser controlada ou não, sendo a controlada quando possui o aumento limitado e localizado de células dos tecidos normais que podem ser causadas por estímulos patológicos ou fisiológicos. As células podem ser normais ou sofrer modificações na forma e função, além disso, podem ser iguais e diferentes dos tecidos onde estão inseridas. Um exemplo de crescimento celular são as hiperplasias, metaplasias e displasias, provocadas pelos estímulos. No crescimento descontrolado, possui-se uma massa de tecido anormal, no qual a multiplicação é quase autônoma, permanecendo de forma acentuada ao fim dos estímulos. Neoplasias são exemplos do crescimento celular descontrolado, chamados tumores<sup>10</sup>.

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese. Este é resultado de acúmulos de várias mutações não letais e de agentes ambientais como substâncias químicas, agentes físicos, radiação, agentes biológicos e outros potenciais carcinógenos, mas conjuntamente vinculado com a genética do indivíduo. Os oncogêneses derivam de proto-oncogênes, que são responsáveis pelo crescimento e diferenciação normais da célula. A transformação de proto-oncogene em oncogene evolui a partir de dois mecanismos: alteração na estrutura do gene, resultando na síntese de uma oncoproteína, que exerce uma função aberrante; ou por alteração na regulação da expressão gênica, resultando na produção aumentada ou inapropriada da proteína de promoção do crescimento celular normal<sup>11</sup>.

Com a alteração dos cursos celulares no processo da carcinogênese, dentre tantos outros genes descritos no processo, como a variação dos proto-oncogenes, o gene P53 é de suma importância, pois é considerado guardião do genoma. "Conhecer seus mecanismos de ação representa uma etapa fundamental para todo aquele que deseja compreender os aspectos da biologia molecular relacionados ao câncer"<sup>4</sup>.

O gene P53, localizado no cromossomo 17, é ativado diante diferentes tipos de danos no DNA, com isso, ele correlacionará sua ação a outros que irão

codificar uma proteína com peso molecular de 53kD que possui importante papel no controle do ciclo celular. Essa, é um bloqueador de quinase dependente de ciclina, que impede por CDK4 a inativação de pRb<sup>4,12-14</sup>. Essa interação promove a pausa do ciclo celular na fase de G1, antes da duplicação do gene defeituoso, na fase S. Assim, podendo haver o reparo do gene defeituoso. Os danos irreparáveis, caso a pRb não seja danificada, ocorre a indução da apoptose da fase S para G2. Logo, se houver dano do gene de reparo do ciclo celular, acarretará a um impedimento do processo de seleção natural das células com defeito genético. Caso houver multiplicação da mesma, por meio de indução de citocinas, ativação de genes, processo de renovação de células como outras, poderá induzir a carcinogênese maligna. Diante de todo o panorama do funcionamento do gene p53, se apenas um alelo desse gene estiver defeituoso, ele afetará na sua atuação, podendo ser inativado ou atuar como oncogene<sup>4</sup>.

Em pesquisas realizadas, nota-se que no mecanismo da carcinogênese, a manifestação do gene P53 é diferente de cada sistema ou órgão acometido, também demonstrado em variações como gênero, idade, grau histológico e outros processos. Em estudos, os autores mostraram que dos cem pacientes estudados, observaram mutação da proteína p53 em 77% dos pacientes<sup>15</sup>.

Além disso, a P53 exerce outra função muito importante dentro da homeostase tecidual e a manutenção dos organismos multicelulares. Tal evento é a apoptose, que está relacionada ao ciclo celular através de genes que transcrevem as proteínas c-Myc, p53, pRb, Ras, PKA, PKC, Bcl-2, NF-κB, CDK, ciclinas e CKI. Após estimulação, estes fatores são capazes induzir proliferação celular, a interrupção do ciclo ou morte celular. O “background” genético e o microambiente celular são importantes, assim como o grau de danos ao DNA e a variedade de proteínas<sup>16</sup>.

A apoptose representa um processo de morte celular que difere da necrose morfológicamente por ser um processo ativo, que é induzido em diversas situações, sendo elas fisiológicas e patológicas, cujo objetivo é a renovação celular e tecidual, e remoção de células lesadas sem induzir o processo inflamatório<sup>17</sup>.

Do ponto de bioquímico e morfológico, a apoptose é um processo que ocorre de maneira rápida e efetiva. O fenômeno inicia com a retração do citoesqueleto, a qual reduz a sua aderência com a matriz extracelular e as células vizinhas. Dentro das células, algumas de suas organelas mantêm sua estrutura preservada, exceto as mitocôndrias, que em alguns casos podem apresentar ruptura da sua membrana externa. Enquanto isso, no núcleo celular, ocorre a condensação do material genético junto ao envelope nuclear, que se mantém preservado. Logo após, a membrana celular passa a formar prolongamentos e o núcleo se desintegra em fragmentos envoltos pela membrana nuclear. Tais prolongamentos multiplicam de número e tamanho e se rompem, dando origem a estruturas denominadas corpos apoptóticos que contêm dentro de si conteúdo celular.

Os corpos apoptóticos são então rapidamente fagocitados pelos macrófagos e removidos sem causar inflamação. Uma característica marcante da morte celular por apoptose é fragmentação internucleossômica do DNA através das endonucleases ativadas, que produz fragmentos de tamanhos variados dos fragmentos de DNA<sup>18</sup>.

A ativação do processo de morte celular por apoptose se dar por duas vias: extrínseca (citoplasmática) e intrínseca (mitocondrial). O desencadeamento do processo, em ambas etapas leva a ativação de moléculas pro-apoptóticas, sendo as principais delas as caspases. Estas são proteases aspartato específicas contendo cisteína, presentes entre as membranas mitocondriais e a matriz nuclear<sup>19</sup>. Tais enzimas são responsáveis pelo aparecimento das alterações presentes nas células, como desestruturação da membrana do núcleo, hipercondensação da cromatina e degradação proteolítica das estruturas nucleares e citoplasmáticas<sup>20</sup>.

A via extrínseca é iniciada com a ligação de ligantes específicos a receptores de fatores de necrose tumoral (rTNF) presentes na membrana<sup>21</sup>. Quando os rTNF recebem um estímulo de um ligante, há uma sinalização que induz a interação de moléculas conhecidas como FADD/MORT-1 com a porção citoplasmática desses receptores, denominada domínio de morte. Com isso haverá a formação de um complexo indutor de morte, que recruta a caspase-8, que irá ativar a caspase-3, causando o processo de apoptose na célula<sup>22</sup>.

A via intrínseca tem sua efetivação relacionada à resposta a danos no genoma, lançando mão da ativação membros pró-apoptótico da família Bcl-2 (Bax, Bid). As proteínas da família bcl-2, tanto pro como anti-apoptóticas, fazem a regulação da liberação de citocromo C a partir da membrana interna da mitocôndria. Os membros anti-apoptóticos da família bcl-2 são responsáveis por inibir a apoptose ao impedir a formação de poros na membrana mitocondrial, assim, impossibilitam o extravasamento do citocromo C para o citosol<sup>23</sup>. Já que este, ao extravasar para o citoplasma, se liga com a Apaf-1, dATP e pró-caspase-9, formando um apoptossomo. Logo após, caspases subsequentes são ativadas, resultando na clivagem de substratos específicos e morte celular por apoptose<sup>24</sup>.

Além disso, a P53 exerce outra função muito importante dentro da homeostase tecidual e a manutenção dos organismos multicelulares. Tal evento é a apoptose, que está relacionada ao ciclo celular através de genes que transcrevem as proteínas c-Myc, p53, pRb, Ras, PKA, PKC, Bcl-2, NF-κB, CDK, ciclinas e CKI. Após estimulação, estes fatores são capazes induzir proliferação celular, a interrupção do ciclo ou morte celular. O “background” genético e o microambiente celular são importantes, assim como o grau de danos ao DNA e a variedade de proteínas.

#### 4. DISCUSSÃO

Em prática, as descobertas desses componentes citados, obterão grande importância no campo da medicina e da farmacologia. Principalmente, pela sua

## Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

relevância na aplicação prática das doenças em que, sua patogênese, envolve o desequilíbrio homeostático das células teciduais de algum órgão, como grande exemplo o câncer, visto que, é uma enfermidade que está associada ao descontrole da proliferação celular.

## 5. CONCLUSÃO

Em suma, conclui-se que a produção de pesquisas relacionadas à indução da apoptose em uma célula neoplásica, seria um alternativa de tratamento e cura do câncer. Entretanto, há um vago espaço relacionado às pesquisas que visam esclarecer as vias sinalizadoras, proteínas e os genes específicos envolvidos no mecanismo da apoptose.

Futuramente, a indução de apoptose em células neoplásicas poderá ser uma opção de tratamento menos invasivo, já que o câncer é uma patologia debilitante e agressiva, dependendo da sua evolução, agregando assim melhor prognóstico e qualidade de vida para o paciente e a todos envolvidos.

## REFERÊNCIAS

- [1] Oliveira MM, Malta DC, Guauche H, Moura L, Silva GA. 2015. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev. Bras. Epidemiol.* Dez 2015; 146-157. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18s2/1980-5497-rbepid-18-s2-00146.pdf>. Acesso em 19 de março de 2019.
- [2] Instituto Nacional do Câncer (INCA). 2017. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>. Acesso em: 19 de março de 2019.
- [3] Pimenta PSC. P53 e o Câncer: Revisão da Literatura. Seminário apresentado junto à Disciplina Seminários Aplicados do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. Doutorado. 2012; 1-38. Disponível em: [http://ppgca.evz.ufg.br/br/up/67/o/P53\\_E\\_O\\_C%3%82N\\_CER\\_-\\_REVIS%3%83O\\_DA\\_LITERATURA\\_1\\_.pdf?1352805095](http://ppgca.evz.ufg.br/br/up/67/o/P53_E_O_C%3%82N_CER_-_REVIS%3%83O_DA_LITERATURA_1_.pdf?1352805095). Acesso em: 20 de março de 2019.
- [4] 4- Fett-Conte AC, Salles ABCF. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2002; 85-89. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v24n2/a04v24n2>. Acesso em: 20 de março de 2019.
- [5] Organização Panamericana de Saúde (OPAS BRASIL). 2018. Folha Informativa – Câncer. Disponível em: [https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com\\_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094](https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094). Acesso em: 19 de março de 2019.
- [6] Fulda S, Vucic D, Targeting I. A proteins for therapeutic intervention in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11(2):109-124.
- [7] Tognon R, Nunes N, Castro F. Desregulação da apoptose em neoplasias mieloproliferativas crônicas. *Einstein (São Paulo).* 2013; 11:540-544.
- [8] Cavalcanti Junior GB, Klumb CE, Maia RC. P53 e as hemopatias malignas. *Rev. Bras. Cancerol.* 2002; 48(3):419-427.
- [9] Ministério da Saúde (BRASIL). Instituto Nacional de Câncer. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 2. ed. rev. e atual.– Rio de Janeiro: Inca. 2012.
- [10] Smeltzer SC, Bare BG. Brunner & Suddarth. Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011.
- [11] Maciel SP. Papel da obesidade e do desenvolvimento de tumores de mama na resposta inflamatória durante infecções por patógenos intracelulares: análise de corpúsculos lipídicos e mediadores inflamatórios em macrófagos. Dissertação de Mestrado (Curso de pós-graduação em ciências biológicas)- Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora – 2015.
- [12] Adrover E, Maestro ML, Sanz-Calas MT, Del Barco V, Cerdán J, Fernandez C, Balibrea JL. Expression of high p53 levels in colorectal cancer: a favourable prognosis factor. *Br J Cancer.* 1999; 81(1):122-6.
- [13] Soong R, Powell B, Elsaleh H, Gnanasampanthan G, Smith DR, Goh HS, Joseph D, Iacopetta B. Prognostic significance of TP53 gene mutation in 995 cases of colorectal carcinoma. Influence of tumor site, stage, adjuvant chemotherapy and type mutation. *Eur J Cancer.* 2000; 36(16):2053-60.
- [14] Ribeiro JU, Alves VA, Souza PMB, Ribeiro AV, Rawet V, Nonogaki S, Rodrigues JG, Habr-Gama A. Correlação das proteínas p53 e KI-67 com o prognóstico de pacientes com adenocarcinoma de reto distal. *Rev Bras Coloproct.* 2000; 20(4):248-56.
- [15] Martinez CAR, Priolli DG, Cardinalli IA, Pereira JÁ, Portes AV, Margarido NF. Influência da localização do tumor na expressão tecidual da proteína p53 em doentes com câncer colorretal. Estudo de 100 casos. *Rev. Col. Bras. Cir.* Rio de Janeiro.2008; 35(4).
- [16] Vermeulen K, Berneman ZN, Van Bockstaele DR. Cell cycle and apoptosis. *Cell Prolif.* 2003; 36:165-175.
- [17] Grivicich I, Regner A, Rocha AB. Morte celular por apoptose. *Rev Bras Cancerol.* 2007; 53:335-43.
- [18] Saraste A, Pulkki K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Res.* 2000; 45:528-37
- [19] Anazetti MC, Melo OS. Morte Celular por Apoptose: uma visão bioquímica e molecular. *Metrocamp Pesquisa,* 2007; 1(1):37-58.
- [20] Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science.* 1998; 281:1312-1316.
- [21] Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X, Wang X. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1999; 15:269-90.
- [22] Daniel PT, Wider T, Sturm I, Schulze-Osthoff K. The kiss of death: promises and failures of death receptors and ligands in cancer therapy. *Leukemia.* 2001; 15:1022-1032.
- [23] Gottlieb RA. Role of mitochondria in apoptosis. *Crit. Rev. Eukaryot Gen Expr.*2000; 10:231-239.
- [24] Anuradha CD, Kanno S, Hirano S. Oxidative damage to mitochondrial is a preliminary step to caspase-3 activation in fluoride-induced apoptosis in HL60 cells. *Free Rad. Biol. & Med.* 2001; 31:367-373.