



Revisitando a origem cromossômica do câncer: aneuploidias promovem ou suprimem o processo tumorigênico?

Dra. Ana Cristina Victorino Krepischi

Abstract/Resumo

Alterações citogenéticas que modificam o número de cópias cromossômicas (aneuploidias) são marca do câncer. Entretanto, o papel das aneuploidias no início e na progressão tumoral ainda não é totalmente elucidado. Parte da dificuldade no estudo de seu efeito provém do conjunto complexo e diverso de anormalidades cromossômicas dos diferentes tipos de tumores. Evidências recentes mostram que aneuploidias poderiam agir para antagonizar a tumorigênese em certos contextos genômicos. Ao contrário de mutações de ponto, que afetam poucos genes, ganho ou perda de um cromossomo altera a transcrição de centenas de genes, com potencial de perturbar grande variedade de processos celulares; tal desequilíbrio confere um estresse celular que pode dificultar a sobrevivência e multiplicação de células aneuploides. Assim, em circunstâncias normais, a aneuploidia age como barreira que suprime a tumorigênese, reduzindo o crescimento de células pré-neoplásicas. No entanto, aneuploidia é uma característica sabidamente comum nos tumores, tendo sido associada à progressão tumoral. Como a aneuploidia poderia promover tumorigênese em certos contextos? Uma hipótese é que a ocorrência da aneuploidia induziria a célula a acumular mutações para superar o efeito negativo do ganho/perda cromossômico, levando assim na célula adaptada à liberação de um potencial oncogênico, que poderia se manter ativo.

Estudamos uma coorte de hepatoblastomas (HB), tumores embrionários de fígado, por array-CGH e sequenciamento massivo paralelo (NGS), assim como linhagens celulares de tumores hepáticos. A caracterização citogenômica dos carcinomas hepatocelulares mostrou genomas complexos com muitas alterações cromossômicas, em contraste com o background cromossômico estável dos tumores embrionários, que exibiam principalmente aneuploidias, com prevalência de ganhos. Nossos dados sugerem que alterações cromossômicas desempenham papel limitado na tumorigênese do HB, com efeito mais associado ao processo de aquisição de cromossomos inteiros do que à amplificação de oncogenes ou perda de supressores tumorais. O efeito da aneuploidia ocorreria não por uma combinação particular de cromossomos per se, mas pela interação específica do cariótipo com vários contextos genéticos/epigenéticos.

Keyword/Palavras-chave: Origem cromossômica do câncer; Aneuploidias; Processo tumorigênico