Filosofia da célula tumoral

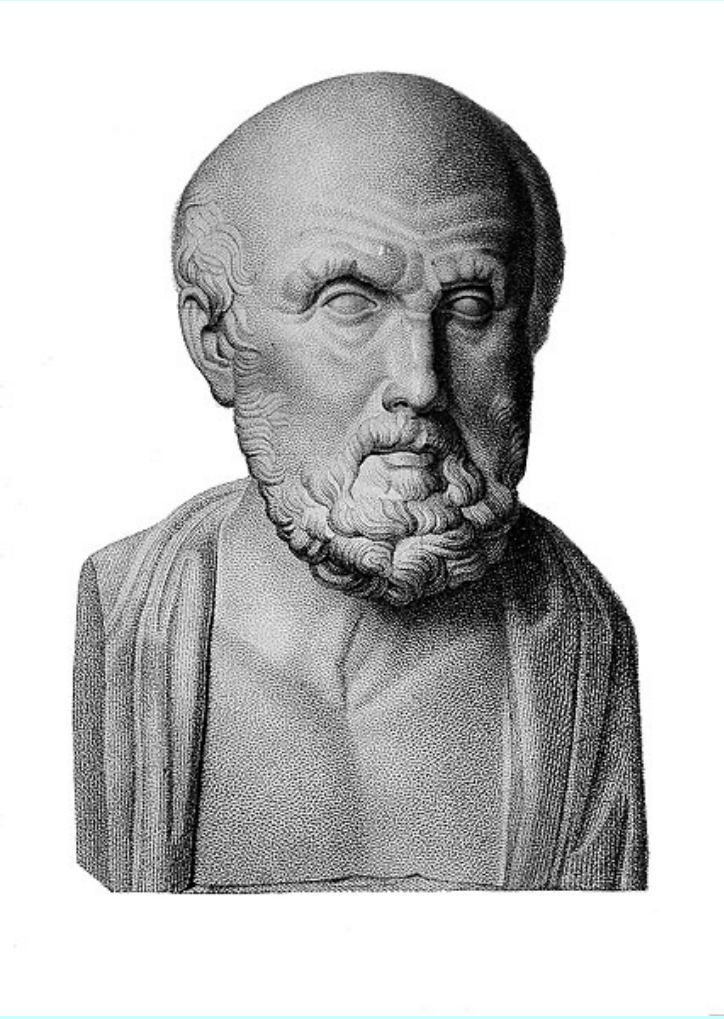
Sergio Russo Matioli
Departamento de Genética e
Biologia evolutiva
IB – USP
srmatiol@ib.usp.br
http://srmatioli.ib.usp.br



Estrutura da apresentação

1. Hipócrates e as origens da medicina.
2. Claude Bernard e o conceito de homeostase.
3. A teoria dos micróbios, queda e ressurgimento.
4. A teoria da mutação somática.
5. Características chaves do câncer.
6. A proteína p53.
7. Teoria do campo tecidual.
8. Visão evolucionista dos tumores.
9. Visão atávica dos tumores.
10. Visão da Genética quantitativa.
11. Envelhecimento e tumores.
12. Teoria da evolução da senescência.
13. O Tao celular.

Hipócrates (~460-~370 A.C.)



(Ἱπποκράτης; Hippokrátēs) de Cós, considerado como o fundador da Medicina moderna. Foi responsável por tentar retirar superstições, esoterismos e misticismos da prática médica, até então praticada por sacerdotes, e propor causas naturais para as doenças.

https://wellcomeimages.org/indexplus/obf_images/d6/04/78225c785096faafcc3bfc73097b.jpg

Hipócrates e os tumores

Baseado nos quatro elementos de Empédocles (495-430), fogo, ar, terra e água, Hipócrates introduziu a teoria humoral, na qual a saúde resultaria do equilíbrio entre quatro "humores" corporais (sangue, fleuma, bile amarela e bile negra).

O câncer, em particular, seria atribuído ao excesso de "bile negra", daí a palavra grega "Μελαγχολία" (melancolia) associada a tumores.

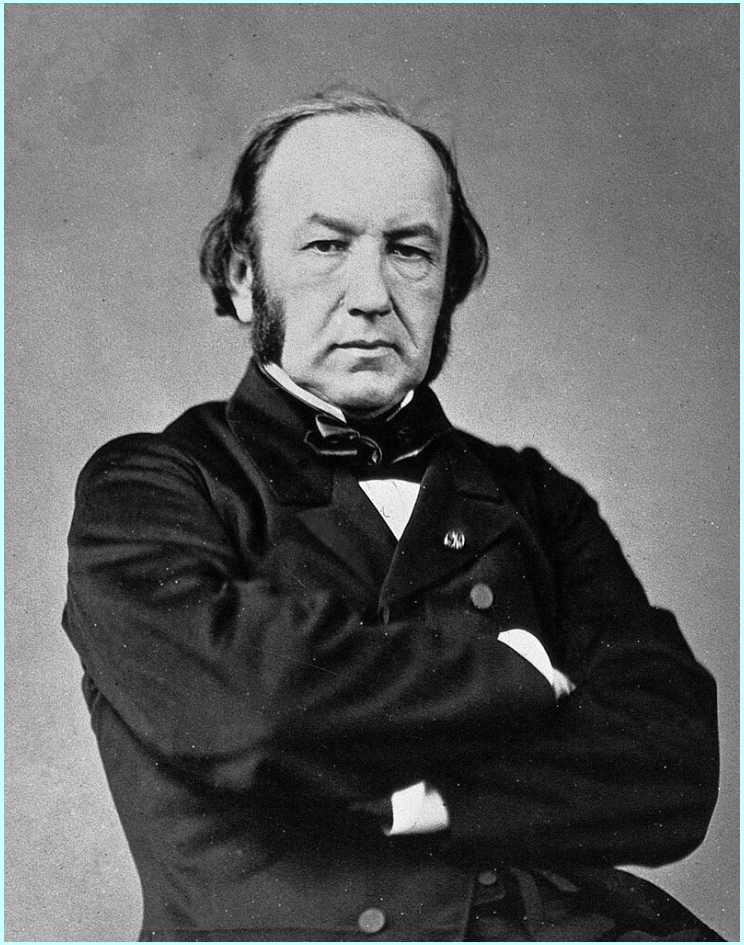
Essa ideia persistiu por muitos séculos. A palavra "tumor" vem do latim "tumere", que significa "inchar". Somente em 1540 Andreas Vesalius questionou a ideia humoral pois não conseguiu demonstrar a presença da bile negra.

Agentes carcinogênicos

Desde 1775, com as observações de Percival Pott, que percebeu que tumores de pele poderiam resultar de contato com agentes químicos em fumantes, se sabe que o ambiente pode influenciar o aparecimento de tumores.

Foi principalmente no século XX que se determinou que radiações ionizantes, UV e diversas substâncias químicas aumentam a chance do aparecimento de tumores.

Claude Bernard (1813–1878)



By Fielding Hudson Garrison - Page 576 of An Introduction to the History of Medicine by Fielding Hudson Garrison, Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5879152

Claude Bernard, medico francês, considerado como o pai da Fisiologia experimental, tinha uma visão particular sobre a origem das doenças. Para ele, elas não eram causadas apenas por agentes externos, mas principalmente por desequilíbrios no "meio interno" (*milieu intérieur*).

Claude Bernard e a homeostase

Claude Bernard postulou que o organismo possui um "meio interno" estável que protege das variações do "meio externo", ou seja, do meio ambiente. Isso antecipou a ideia de que a vida é possível porque o corpo é capaz de manter uma certa autonomia frente ao mundo externo.

O termo "homeostase", cunhado por Walter Cannon em 1926, reflete bem o conceito de manutenção do equilíbrio interno do corpo tal qual proposto por Bernard.

A respeito dos micróbios é a ele atribuída a frase "*Le microbe n'est rien, le terrain est tout.*" (o micróbio não é nada, o terreno é tudo)

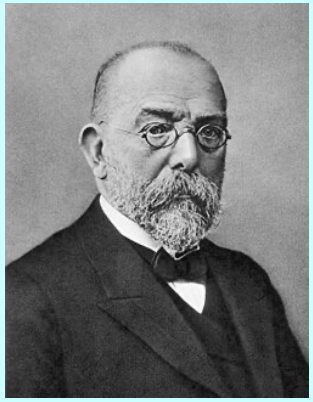
A teoria dos micróbios

Com o surgimento da Microbiologia no século XIX, com a atuação de Louis Pasteur (1822-1895) e Robert Koch (1843-1910), entre outros, muitas doenças foram atribuídas à ação de microrganismos como vírus e bactérias.

Com o sucesso da Microbiologia quanto à etiologia de muitas enfermidades, tumores também passam a ser considerados como causados por microrganismos no final do século XIX.



Pasteur



Koch

Teoria dos micróbios. O fim.

No início do século XX, devido a sucessivas falhas na demonstração experimental da infectividade de diversos tumores, a teoria dos micróbios passa a ser amplamente desacreditada.

Teoria dos micróbios. O retorno.

Francis Peyton Rous (1879-1970) patologista norte-americano, demonstra inequivocamente, em 1911, que um vírus causa o sarcoma de galinhas. Sua descoberta somente é reconhecida na década de 1960, e lhe é conferido o prêmio Nobel de Medicina em 1966.

Em 1982, é demonstrada a atuação da bactéria *Helicobacter pylori* na formação de tumores gástricos por Barry Marshall e Robin Warren, que ganharam o prêmio Nobel em 2005.

Atualmente se conhece vários tipos de tumores desencadeados por microrganismos, como tumores do colo do útero por papilomavírus (HPV) e sarcoma de Kaposi por HIV.

Algumas definições

Angiogênese: desenvolvimento de vasos sanguíneos

Células germinativas: que originarão gametas.

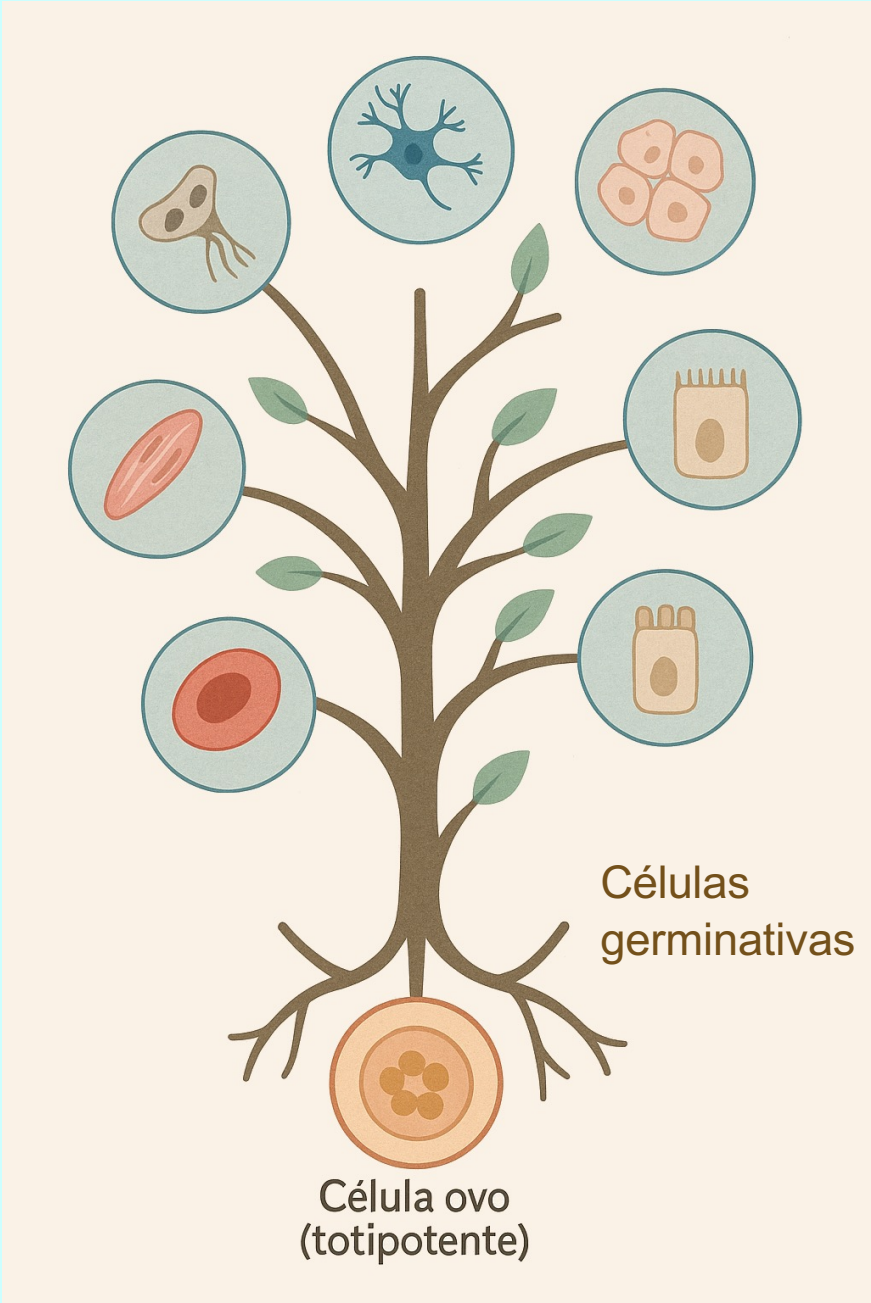
Células somáticas: células que farão parte de qualquer parte do corpo dos animais, exceto aquelas que originarão gametas.

Células tronco: Células que podem se diferenciar em vários tipos de células.

Metástase: grupos de células originados a partir do tumor primário que circula pelo sistema linfático e origina tumores secundários.

Oncogenes: Genes responsáveis por produção de tumores originados por mutações em proto-oncogenes.

Pleiotropia: Situação na qual um genótipo influencia dois ou mais fenótipos.



Tempo

Obs: não se aplica aos vegetais.

A teoria das mutações somáticas



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/14/Theodor_Boveri_high_res-2.jpg/960px-Theodor_Boveri_high_res-2.jpg

Em 1914, Theodor Boveri (1862-1915), a partir de análise de cromossomos de tumores, propôs que os tumores poderiam se originar de alterações genéticas em células.

A teoria das mutações somáticas

Na década de 1970, a hipótese de Boveri foi estendida para o nível gênico, com contribuições influentes de Cairns (1975) e Nowell (1976).

Segundo essa teoria, genes importantes para o controle da divisão celular, o desenvolvimento vascular e outros processos fisiológicos sofreriam mutações somáticas que favoreceriam o desenvolvimento de tumores.

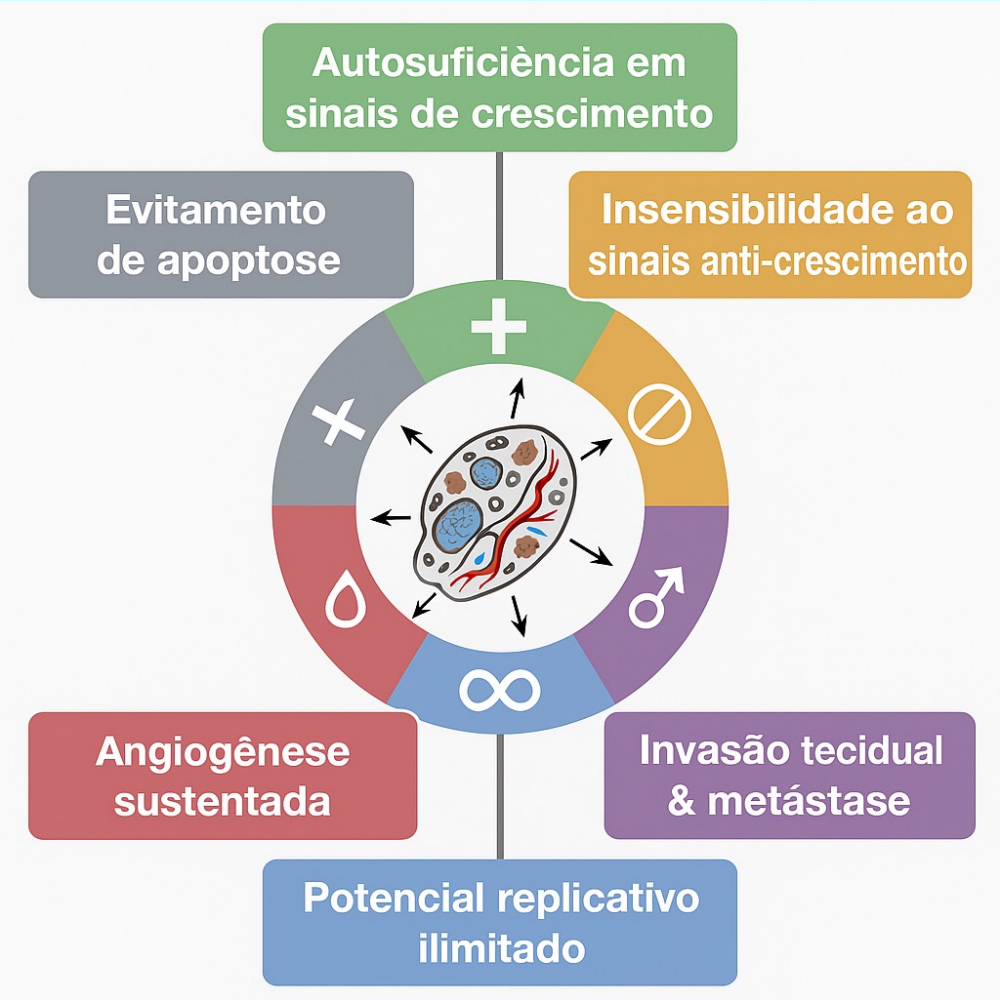
Esses genes foram posteriormente denominados proto-oncogenes, por apresentarem potencial para se transformarem em oncogenes após sofrerem mutações.

A teoria das mutações somáticas

Em 2000, Robert A. Weinberg e Douglas Hanahan propõem, em um artigo muito influente, as seis "características-chave do câncer" (*hallmarks of cancer*) , a saber:

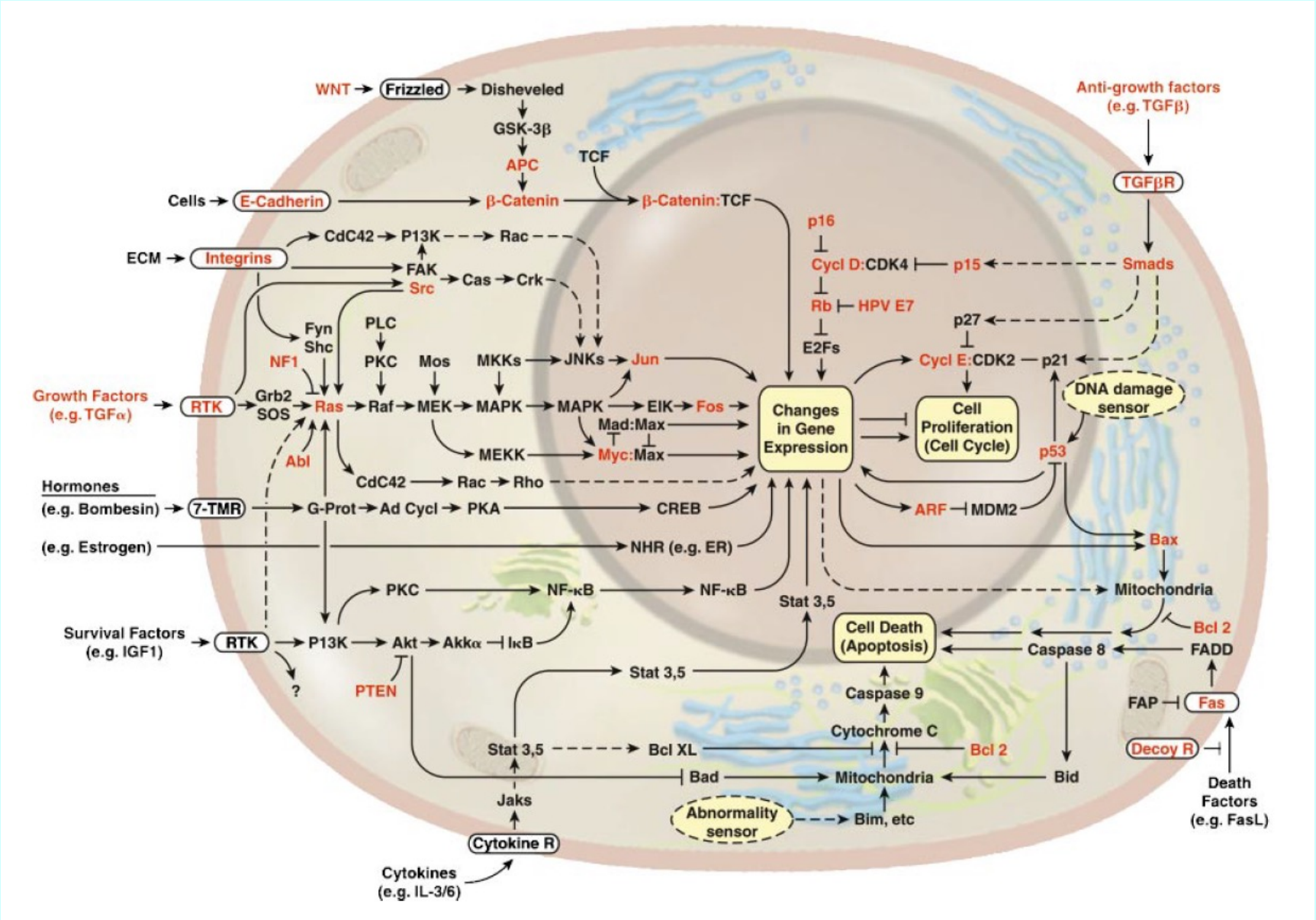
I. Autossuficiência em sinais de crescimento
II. Insensibilidade aos sinais inibidores de crescimento
III. Evasão da morte celular programada (apoptose)
IV. Potencial de replicação ilimitado
V. Angiogênese contínua
VI. Invasão dos tecidos e metástase

Características-chave do câncer



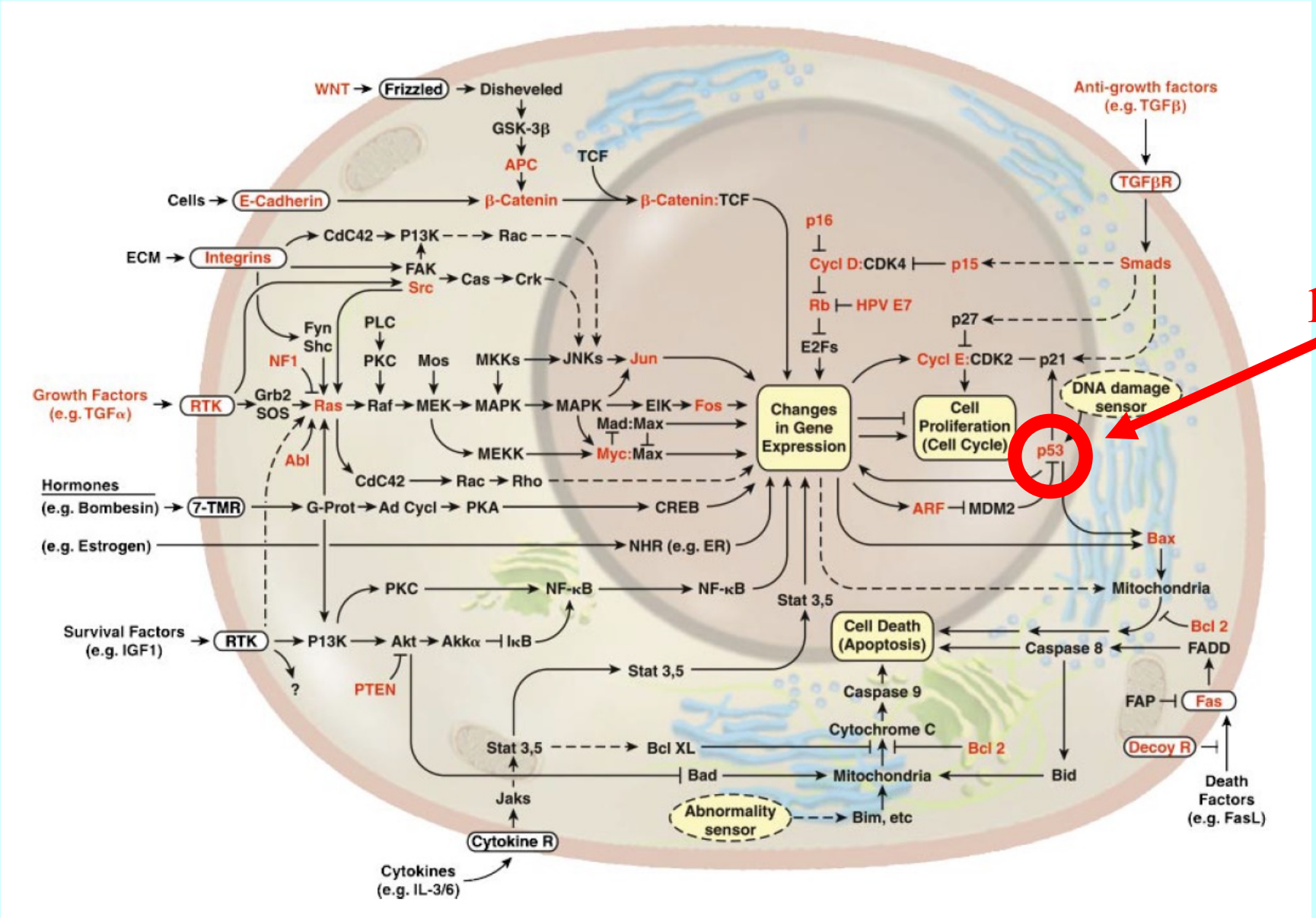
Traduzido de Hanahan e Weinberg (2000)

Circuitos de controle da proliferação ou morte celular



Hanahan e Weinberg (2000)

Circuitos de controle da proliferação ou morte celular



Hanahan e Weinberg (2000)

Proteína p53

Sua descoberta partiu de estudos com o vírus SV40 que produzia tumores em roedores na década de 1970.

Trata-se de uma proteína de 53 KD que tem propriedades bastante particulares. É uma proteína bastante lábil que tem um ciclo curto entre síntese e degradação, ficando presente na célula em um equilíbrio dinâmico.

É um fator de transcrição, ou seja, é uma proteínas que liga-se a diversas posições do genoma, interferindo na atividade de diversos genes simultaneamente.

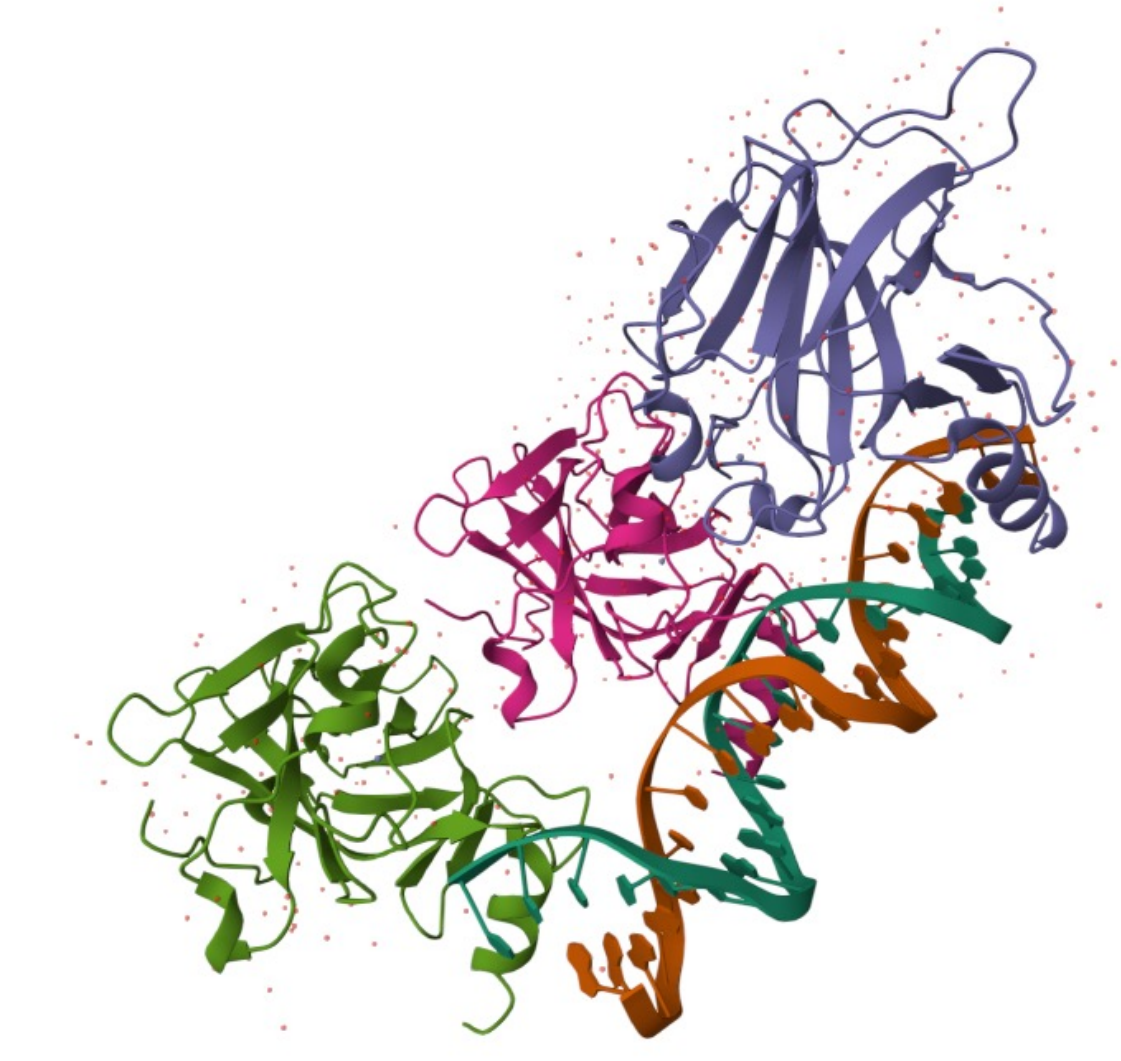
Proteína p53

A síndrome de Li-Fraumeni é uma doença autossômica dominante com penetrância incompleta, causada por alterações na sequência do gene TP53, responsável pela codificação da proteína supressora tumoral p53. Indivíduos portadores dessa variante têm maior propensão a desenvolver, precocemente, diversos tipos de tumores, como sarcomas, câncer de mama, tumores do sistema nervoso central, carcinoma adrenocortical e leucemias.

No sul e sudeste do Brasil, a mutação germinativa R337H no gene TP53 está associada a uma forma endêmica da síndrome, frequentemente relacionada a casos de carcinoma adrenocortical pediátrico.

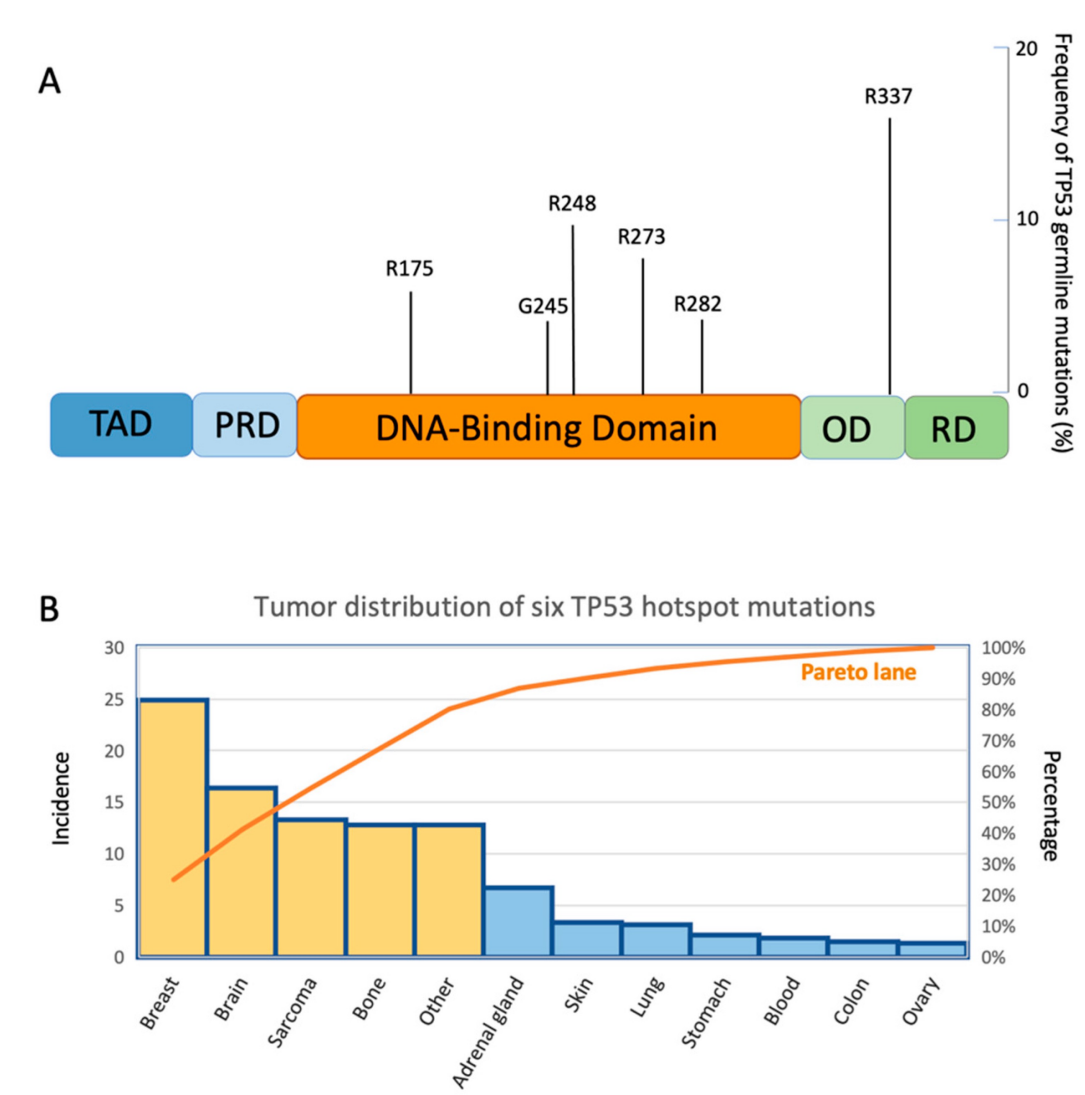
Além das mutações germinativas, mutações somáticas em TP53 são comumente encontradas em uma ampla variedade de tumores esporádicos.

Proteína p53



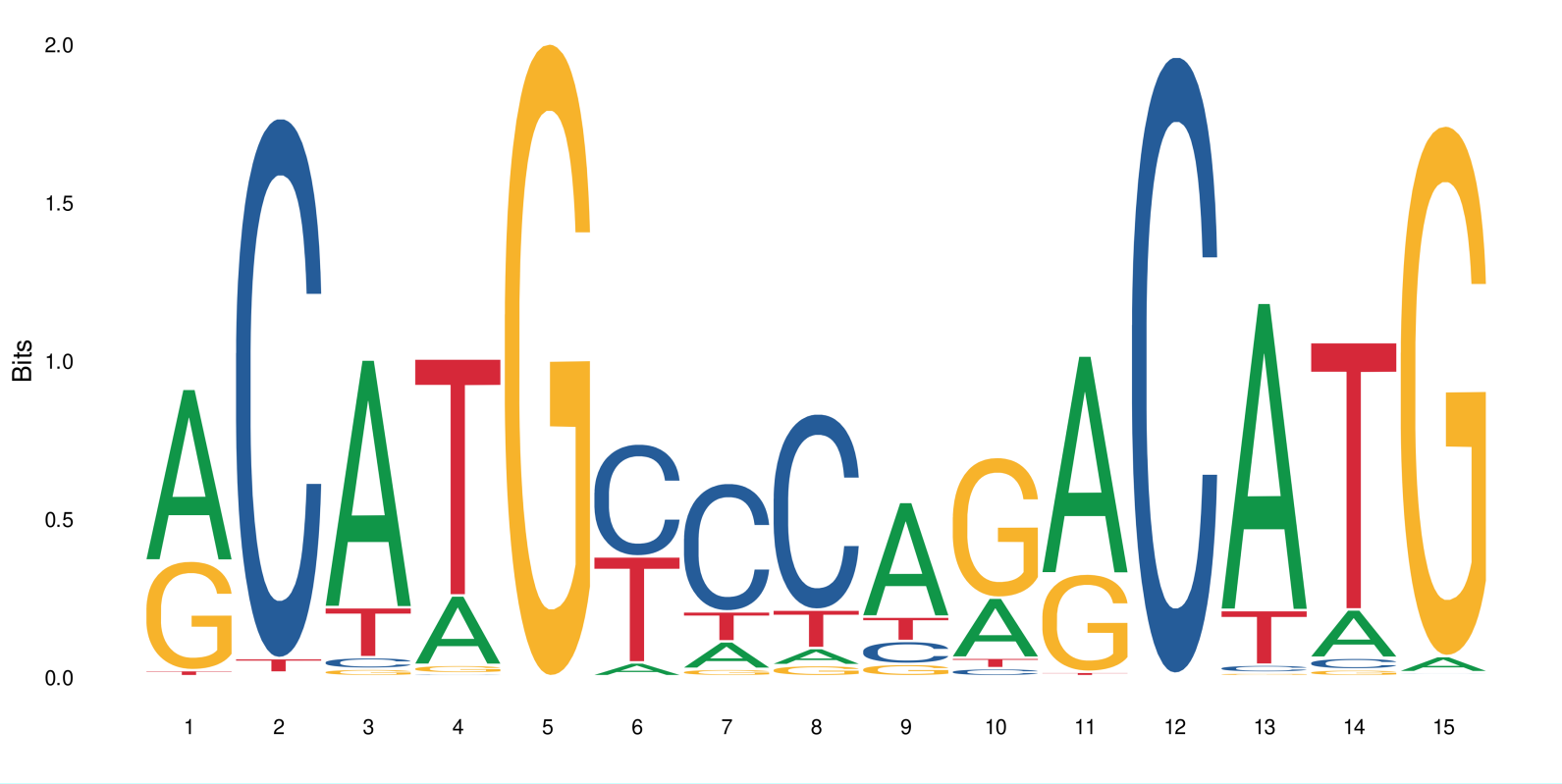
(PDB 1TSR, Cho et al. (1994); https://www.rcsb.org/3d-view/1TSR/1)

Mutações germinativas na p53



Rocca et al. (2022)

Sítios de ligação p53



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
A	736	3	963	269	0	73	175	80	810	337	837	0	1013	178	36
C	0	1191	45	11	0	597	818	919	162	45	0	1226	26	43	6
G	469	5	29	33	1231	0	47	52	87	790	377	3	12	25	1186
T	26	32	194	918	0	561	191	180	172	59	17	2	180	985	3

https://jaspar.elixir.no/matrix/MA0106.2/

Cálculo do número de bits

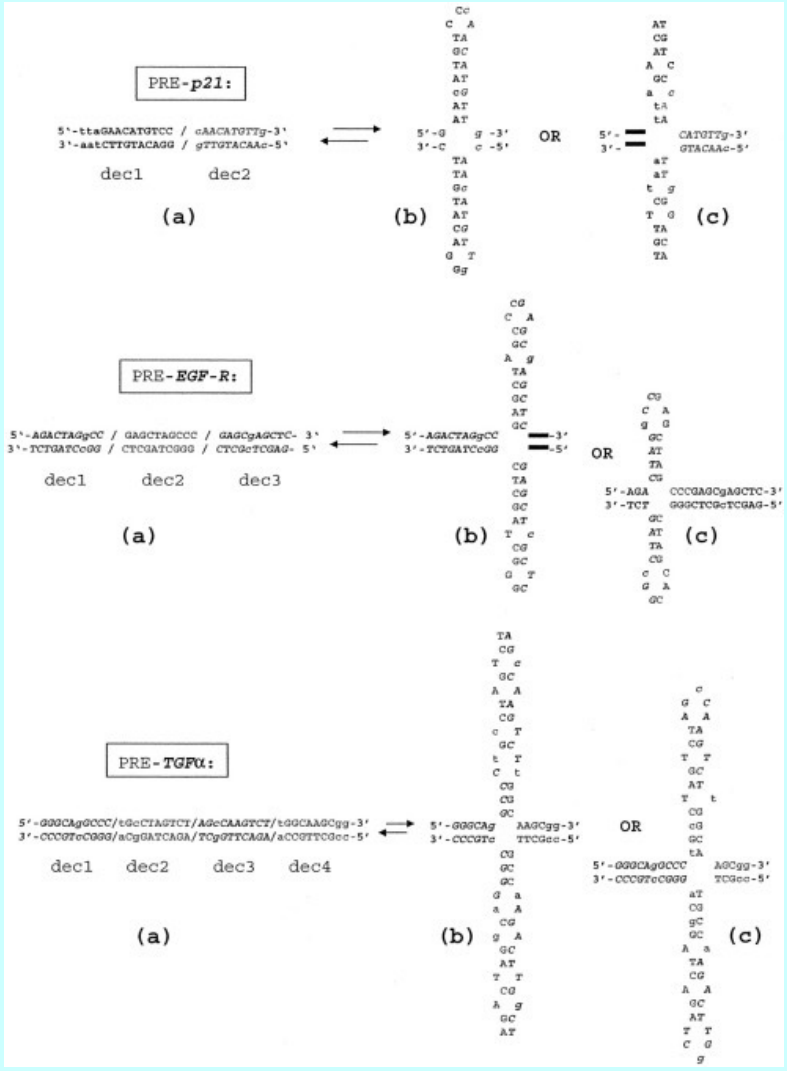
$R_{seq} = \log_2(4) - H$

onde

H= entropia de Shannon = $-\sum p_i \log2(p_i)$

pi = frequência de cada base (A, C, G, T) naquela posição do alinhamento

Sítio de ligação da proteína p53



Göhler et al. (2002)

Proteína p53

Essa proteína tem sido considerada como a “guardiã do genoma”, pois atua na supressão das divisões celulares desencadeando apoptose ou reparo do DNA, entre muitos outros efeitos.

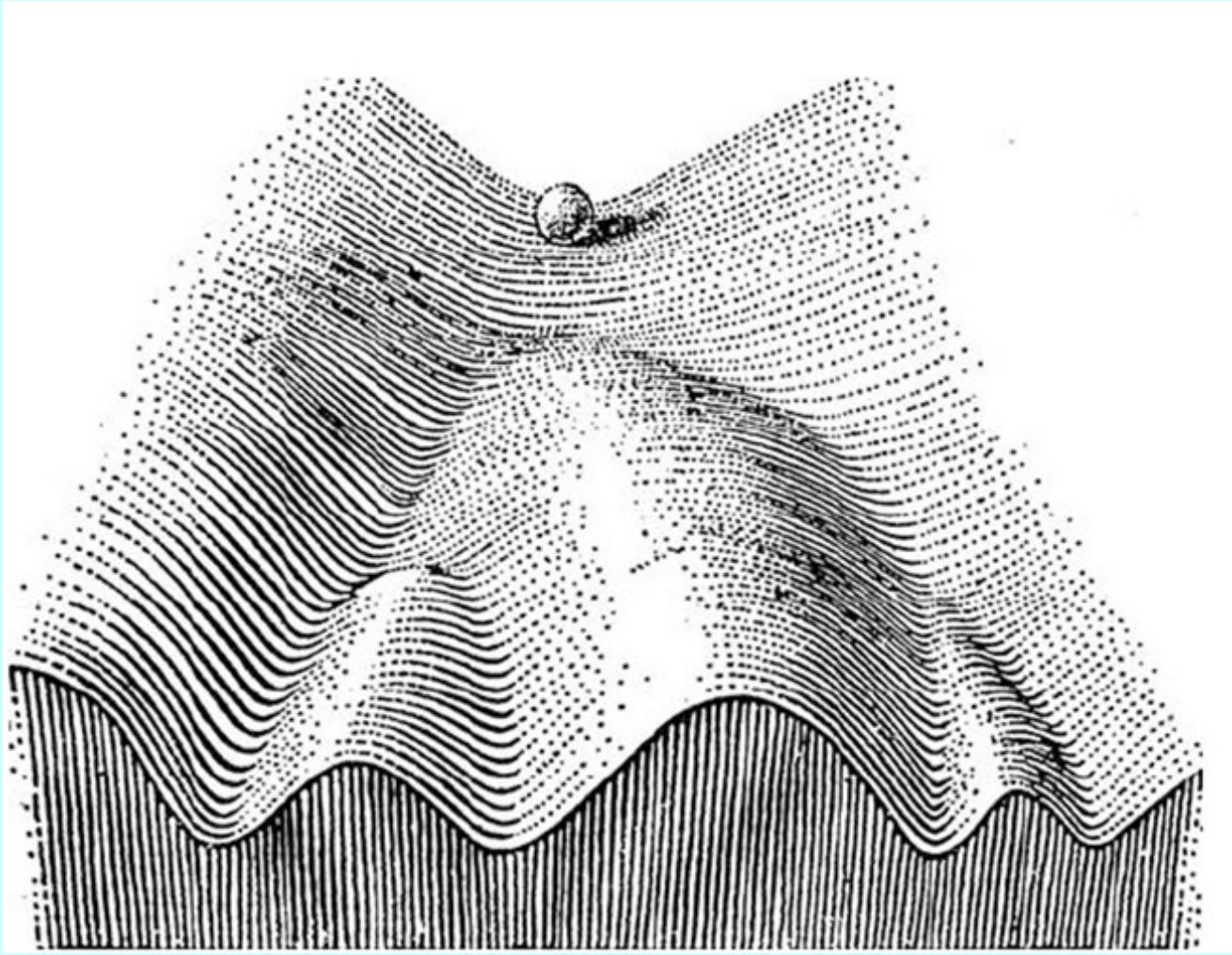
A teoria do campo de organização do tecido*

Mais conhecida na literatura científica brasileira como "campo de cancerização", ressalta a importância de tecidos circundantes do tumor que interagem com este, por exemplo através de mecanismos que são importantes durante o desenvolvimento embrionário, em que o destino dos tecidos resulta da interação entre células e meio extracelular adjacentes.

Algumas ideias dessa natureza já haviam sido propostas pelo embriologista C.H. Waddington em meados do século XX.

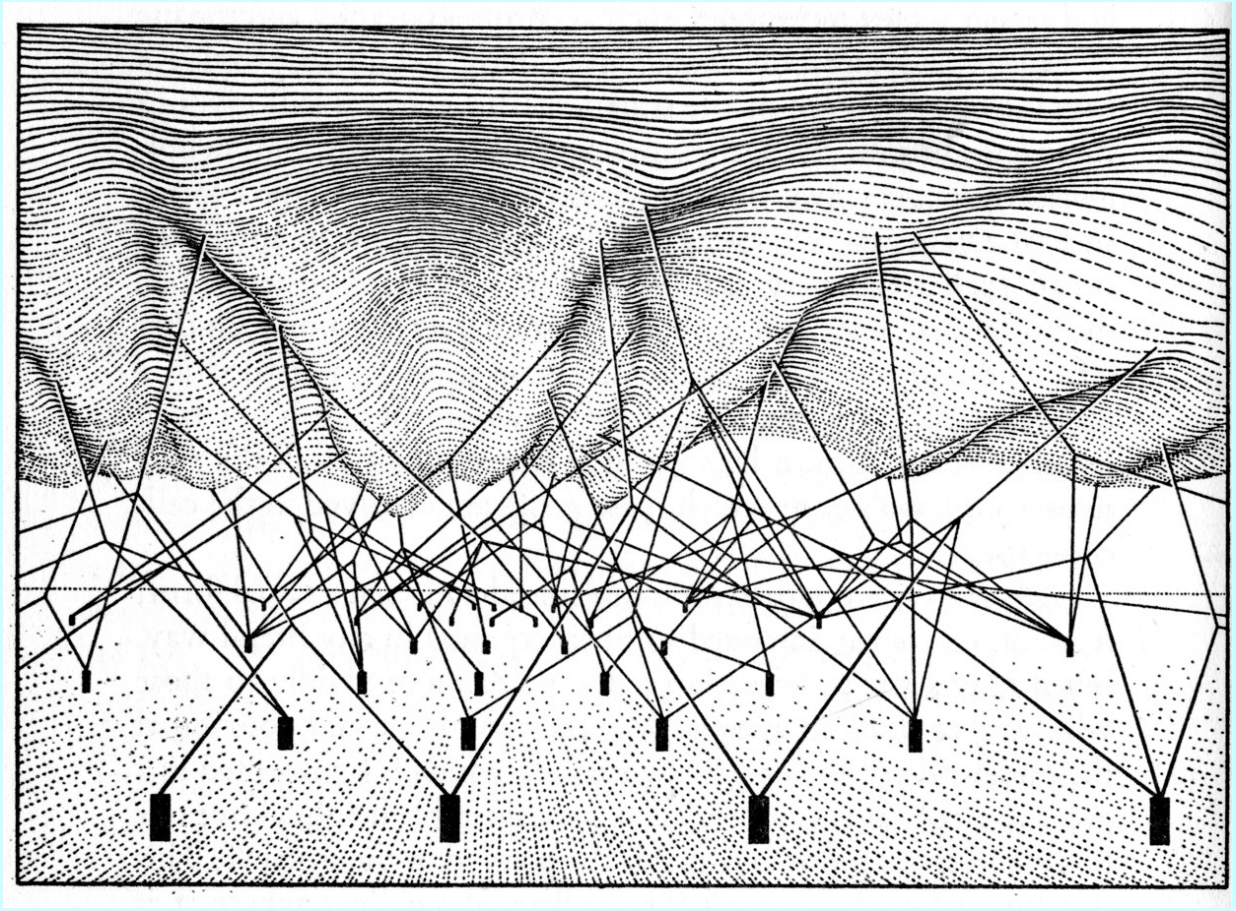
*"tissue organization field theory" TOFT em inglês.

Paisagem epigenética de Waddington



Waddington (1957)

Paisagem epigenética de Waddington



Waddington (1957)

Uma visão evolucionista dos tumores

Nos anos recentes, tecnologias pós-genômicas, que incluem o sequenciamento nucleotídico de genomas de células individuais de tumores, tem mostrado uma enorme diversidade.

Tal achado é compatível com a teoria da evolução, que pode ser considerada análoga ao trabalho de um *bricoleur**, que produz obras com material pré-existente, muito diferente do trabalho de um engenheiro, que pode iniciar um projeto "do zero". Além disso, assim como na evolução dos seres vivos, o papel do acaso e da necessidade associados implica uma infinidade de possibilidades dos tumores evoluírem, mesmo se forem do mesmo tipo histopatológico!

*Jacob, F. (1977)

Uma visão atávica ou “sociológica” dos tumores

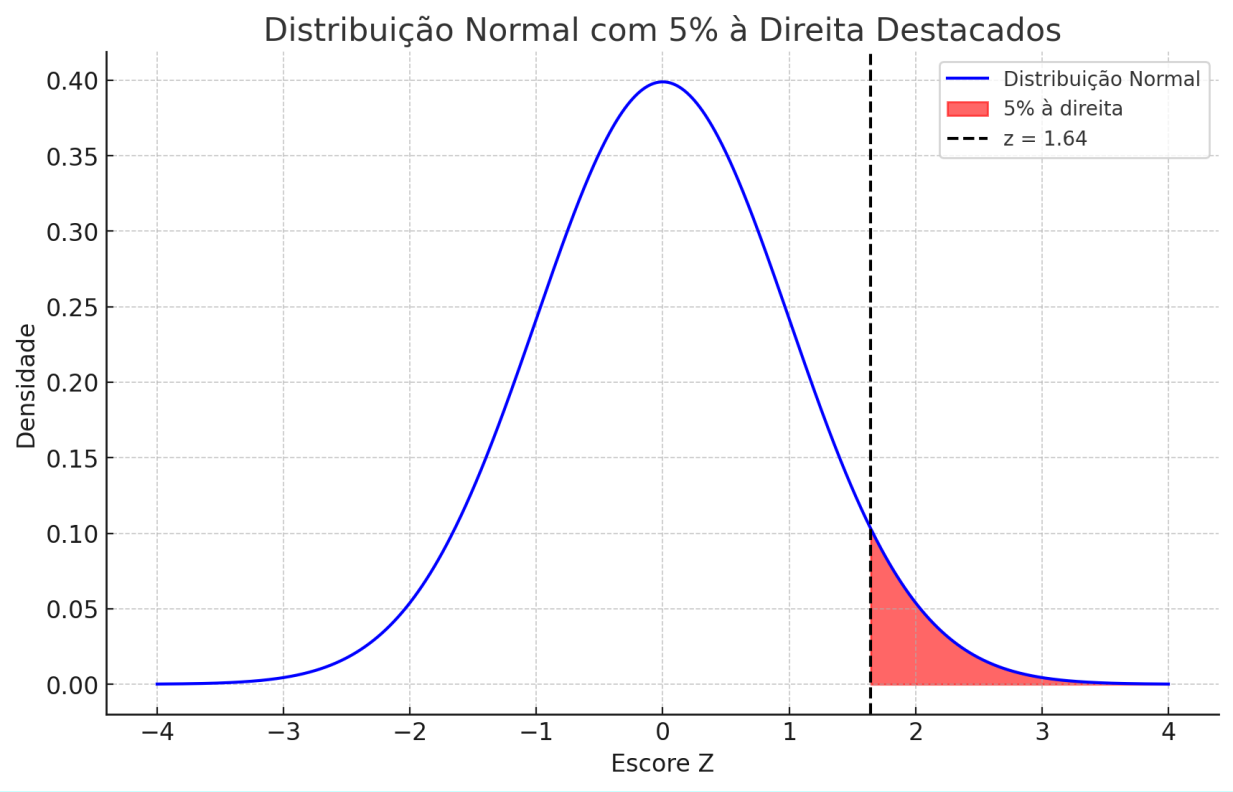
Dado que qualquer célula de um animal vem origina-se de células que vem dividindo-se há vários bilhões de anos e que qualquer definição de vida inclui necessariamente a propriedade de proliferação, pode-se concluir que células tumorais, que desrespeitam o “pacto” da multicelularidade podem ser consideradas atávicas.

Assim, tumores podem ser análogos a grupos que se rebelam contra as regras da sociedade!

Sistema imune e proteínas “guardiãs cumprem papel policial repressor, havendo pena capital (apoptose).

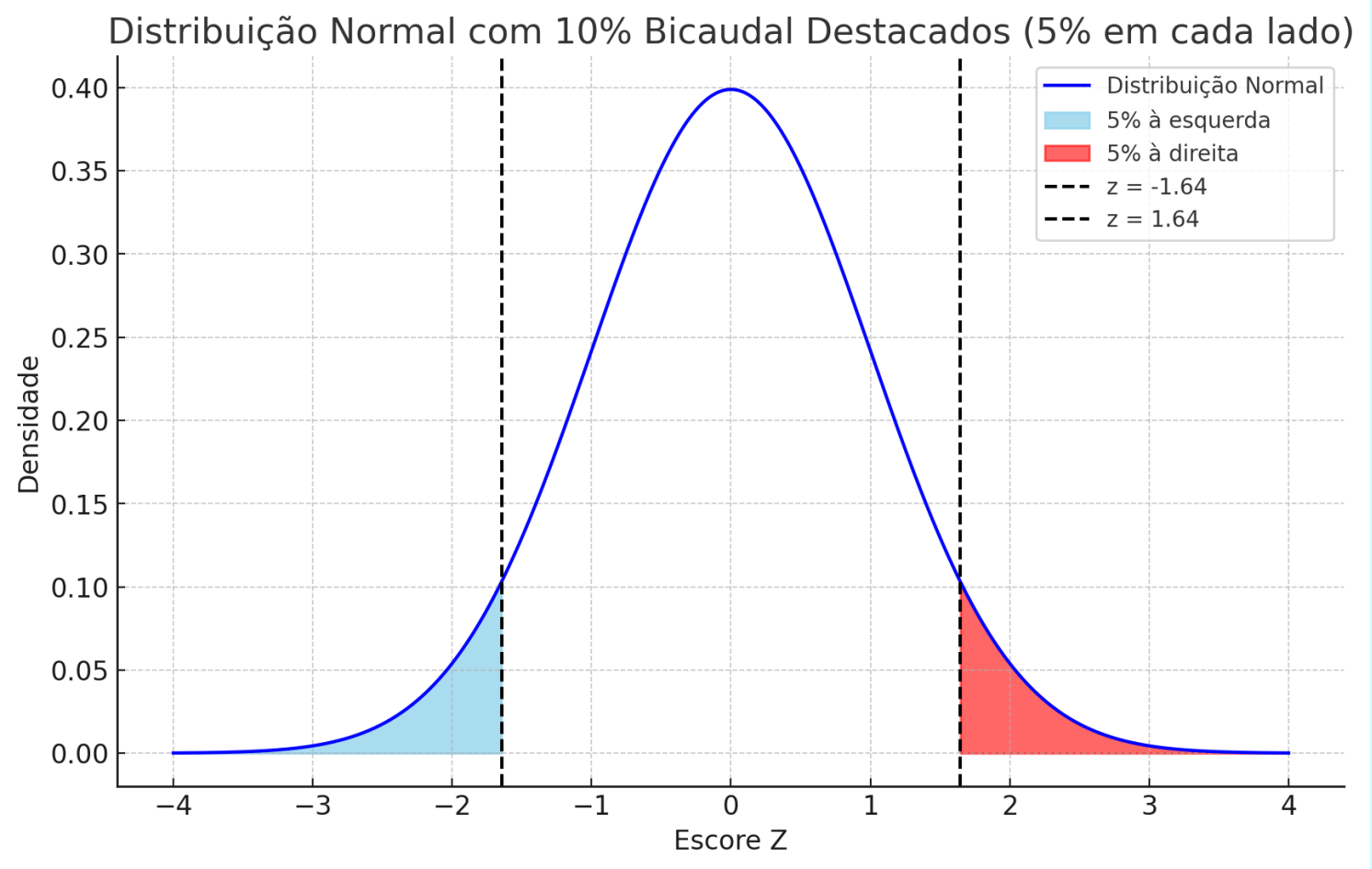
Visão da genética quantitativa

Normalmente, as doenças genéticas de herança complexa são modeladas a partir de uma distribuição estatística. Aqueles indivíduos com uma métrica a partir de certo valor são aqueles com maior risco de apresentar a condição.



Visão da genética quantitativa

Para muitas condições, o outro extremo da distribuição não é acessível.



Quais fenótipo(s) seriam opostos aos da célula tumoral?

A teoria de que o envelhecimento (=senescência) é antagônico à propensão a tumores vem sendo proposta, baseada em alguns fundamentos, dentre os quais:

1. Células hipoativas refletem envelhecimento, células hiperativas podem participar de tumores.
2. Genótipos de vários proto-oncogenes têm efeitos antagônicos nos tumores e na senescência.
3. Tumores e envelhecimento resultam de diferentes regulações das mesmas vias de sinalização.

A teoria da pleiotropia antagônica para a senescência

A pleiotropia é o fenômeno no qual genótipos podem influenciar várias características. A teoria da pleiotropia antagônica para explicar a senescência foi desenvolvida por Peter Medawar, em 1952.

Na pleiotropia antagônica, genótipos que favorecem a sobrevivência em indivíduos mais jovens podem ser prejudiciais para os indivíduos após a fase reprodutiva.

A seleção natural favoreceria esses genótipos pois estariam mais representados nas gerações posteriores.

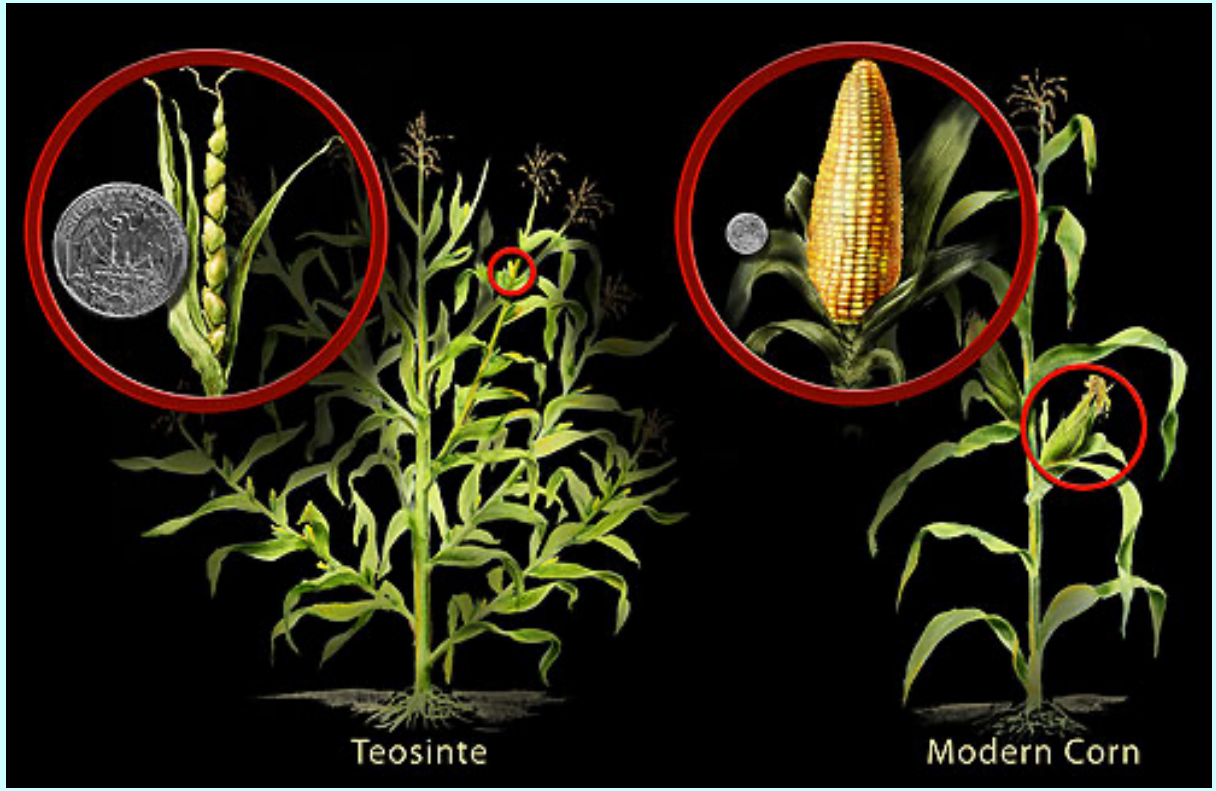
Fases da planta de milho



https://chatgpt.com/share/67e55eff-f198-8010-bb00-c16fc7064416

A teoria da pleiotropia antagônica e o milho

O milho (*Zea mays*) foi domesticado há milhares de anos por povos originários da América do Sul a partir de plantas conhecidas como dente de burro, teosinte ou teosinto (*Zea spp*. que são encontradas atualmente).



https://flickr.com/photos/37157086@N02/3745571067

O retorno ao equilíbrio?



Símbolo
Yin/Yang
(陰陽)

O “Tao Celular”



Yin-Yang celular:
Yang (claro): princípio ativo, crescimento celular
Yin (escuro): princípio passivo, declínio celular

Excesso de Yang: tumores
Excesso de Yin: envelhecimento

Envelhecimento e tumores, um equilíbrio dinâmico

Todo ser vivo acaba atingindo um equilíbrio termodinâmico trivial, que implica a cessação da própria vida. Entretanto, os seres vivos permanecem assim através de um equilíbrio dinâmico, próprio de sistemas termodinamicamente abertos.

Ilya Prigogine, Nobel de Química de 1977 por seus trabalhos em sistemas fora de equilíbrio, considerou os seres vivos como estruturas dissipativas, onde o fluxo energético necessita ser constante a partir do meio externo.

Referências bibliográficas

Aktipis, C.A. et al. (2015). Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity. **Phil. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci**. **370**:20140219.

Aunan, J.R., Cho, W.C. e Søreide, K. (2017) The biology of aging and cancer: A brief overview of shared and divergent molecular hallmarks. **Aging and disease**, **8**(5):628-642.

Bertolaso, M. (2016). **Philosophy of Cancer. A Dynamic and Relational View. Springer**. 200 pp.

Byars, S.G. e Voskarides, K. (2020) Antagonistic pleiotropy in human disease. **J. Mol. Evol**. **88**:12-25.

Cairns, J (1975). Mutation selection and the natural history of cancer. **Nature 255**(5505):197-200.

ChatGPT v. 4.5 (2025). http://openai.com

Cherng, W.J. (2010). **Iniciação ao taoísmo**. Mauad Editora, Rio de Janeiro, 100 pp.

Cho, Y., Gorina, S., Jeffrey, P. D., & Pavletich, N. P. (1994). Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations. **Science**, **265**(5170), 346–355.

Ertel, A. et al. (2012). Is cancer a metabolic rebellion against host aging? In the quest for immortality, tumor cells try to save themselves by boosting mitochondrial metabolism. **Cell Cycle 11**(2):1538-4101.

Göhler, T. et al. (2002). Specific interaction of p53 with target binding sites is determined by DNA conformation and is regulated by the c-terminal domain. **J. Biol. Chem. 277**(43):41192-41203.

Hanahan, D. e Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of Cancer. **Cell 100**:57–70.

Javier, R.T. e Butel, J.S. (2008). The history of tumor virology**. Cancer Res**. **68**(19):7693-7706.

Referências bibliográficas (cont.)

Jacob, F. (1977). Evolution and tinkering. **Science**, **196**(4295):1161-1166.

Manchester, K.L.(1995). Theodor Boveri and the origin of malignant tumours. **Trends Cell Biol. 5**(10**):3**84-387.

Massoni, N.T. (2008). Ilya Prigogine: uma contribuição à filosofia da ciência. **Rev. Bras. Ensino Fís**. 30(2)

Medawar, P. B.(1952) **An unsolved problem of Biology**. London, UK: H. K. Lewis.

Monod, J. (1970). **O acaso e a necessidade**, traduzido de: Le Hasard et la nécessité. Essai sur la philosophie naturelle de la Biologie moderne. Éditions du Seuil, 1970.

Nowell, P.C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. **Science 194**(4260):23-28.

Rocca, V., Blandino, G., Antona, L.D., Iuliano, R. Agostino, S.D. (2022). Li–Fraumeni syndrome: sutation of TP53 is a biomarker of hereditary predisposition to tumor: New insights and advances in the treatment. **Cancers** 14(15), 3664.

Strauss, B.; Bertolaso, M.; Ernberg, I. & Bissell, M.J. (2021). **Rethinking cancer. A new paradigm for the postgenomics era**. The MIT Press, 415 pp.

Ukraintseva, S. & Yashin, A.I. (2003). Opposite phenotypes of cancer and aging arise from alternative regulation of common signaling pathways. **Ann. N.Y. Acad. Sci. 1010**:489-492.

Weinberg, R.A. (2008) **A Biologia do Câncer**. Artmed, Porto Alegre, 844 pp.

Yashin, A. et al. (2008). Trade-off between cancer and aging: What role do other diseases play? Evidence from experimental and human population studies. **Mechanisms of Ageing and Development 130**:98-104.

https://srmatioli.ib.usp.br/SRM_Filosofia_2025.pdf