

Aula desgravada de Biopatologia

RET: Carcinoma da Tiróide e Doença de Hirshprung

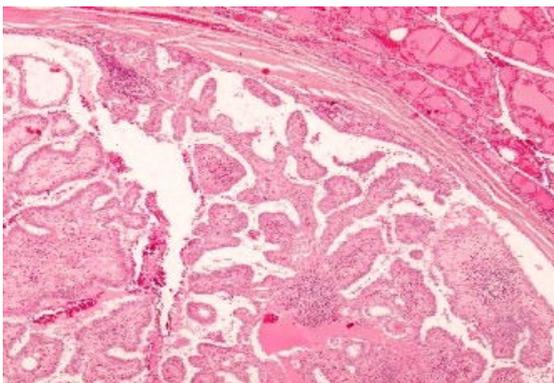
19 de Março de 2006

Segundo o programa, esta aula seria leccionada no dia 26 de Março, mas houve uma troca com a aula de Cancro Gástrico Familiar. A aula consiste em duas partes, a primeira que fala do envolvimento do gene RET, em diferentes tipos de Carcinoma da Tiróide (doença neoplásica), e a segunda que fala do gene RET, como precursor da Doença de Hirshprung (doença degenerativa).

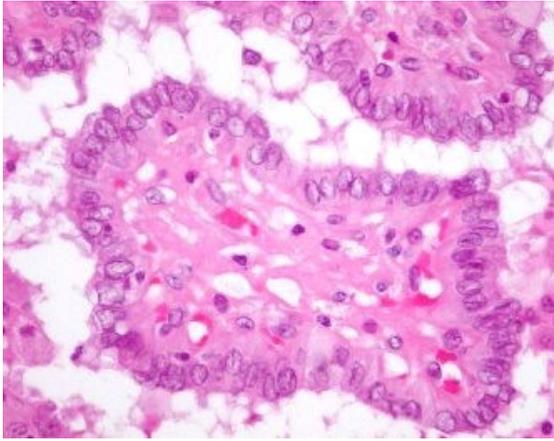
RET – Carcinoma da Tiróide

Hoje vamos falar de um gene que está envolvido em diferentes patologias e vamos tentar perceber de que forma é que isto acontece.

O gene RET está envolvido em patologia degenerativa e em patologia neoplásica, portanto, alterações do mesmo gene dão espectros de doença muito diversos. Esta ideia põe um pouco em causa a noção que existia de que um gene dava origem, por alteração, a uma única doença. Hoje, além do gene RET, há vários exemplos de alterações genéticas em que um único gene pode estar envolvido em várias doenças. Nós já falamos aqui, noutras aulas teóricas, de patologia degenerativa e neoplásica associada ao mesmo tipo de genes; são os genes por exemplo da cadeia respiratória - os genes mitocondriais. Alterações destes genes, transmitidos através da mãe, podiam dar origem a doenças degenerativas, com reflexo no sistema muscular e no SNC essencialmente e, os mesmos genes, agora com alterações somáticas, podem dar origem a neoplasias, e o exemplo são os Paragangliomas, que vocês ainda vão falar nas próximas aulas. Portanto, isto parece que aumenta a complexidade, aquela ideia dos 30000 genes alterados, que davam origem a 100000 proteínas; e, neste caso, estamos a falar de um aumento da complexidade, porque um gene dá origem a uma proteína, mas com envolvimento em mais do que uma doença.



O que é isto? Isto é uma neoplasia, é um tumor, alguém me sabe dizer que tumor é este? Isto forma que estruturas? Glândulas. Isto é um adenocarcinoma, tem origem num órgão glandular. Mas estas estruturas assim, com um feixe vascular, ou um feixe fibrovascular, tomam o nome de quê? Papilas.



Portanto isto é um tumor que forma papilas, que tem uns núcleos muito estranhos (são brancos, parecem vazios, que não têm cromatina). Este tumor é o mais frequente da tiróide, é o **Carcinoma Papilar da Tiróide**, que caracteristicamente forma este tipo de estruturas, e tem também, como característica de diagnóstico, a existência destes núcleos brancos, vazios, portanto há de haver aqui alterações da cromatina, que provavelmente estão associadas às alterações

genéticas.

Quando se tentou estudar estes tumores, quando se tentou perceber quais as alterações genéticas que estavam presentes nestes tumores, fez-se este tipo de experiências, que é uma experiência que vocês também já ouviram falar aqui, em que se fez o seguinte: foi-se extrair DNA de um Carcinoma Papilar da Tiróide e ele foi introduzido, todo partidinho aos pedaços, em células normais. E o que se verificou foi que, dentro das milhares de células que incorporaram este DNA, houve uns poucos que começaram a crescer fora do controlo normal da proliferação, portanto, *sofreram transformação*. Começaram a crescer sobre todas as células normais que continuavam nos frascos. Sabem como é que se chama este tipo de experiência? Em que se insere DNA externo e se vê o efeito depois nas culturas celulares? Isto é uma *experiência de transfecção* e é uma das experiências mais clássicas para isolar oncogenes.

Para os mais esquecidos...

Há dois grandes grupos de genes envolvidos em cancro:

- Oncogenes: são, por natureza, genes que implicam ganho de função, isto é, quando eles estão presentes e alterados numa só cópia, isso leva a que a célula, ou os mecanismos por eles activados funcionem mais;
- Genes supressores

Nesta experiência, o que estamos a ver é a introdução de um fragmento de DNA, que dá vantagem e ganho de função a estas células, portanto, elas começam a proliferar e a crescer fora do controlo normal.

O que se viu então foi que havia fragmentos de DNA que conseguiam transformar as células. O nome do gene RET quer dizer *rearranjado durante a transfecção*.

Estes fragmentos e estas células depois são isolados, o DNA é isolado, e é isolada a porção de DNA, que está lá a mais, e que conseguiu transformar as células. E quando isto foi feito, verificou-se então, que era uma proteína, à qual eles deram o nome: rearranjada durante a transfecção (RET).

Essa proteína tem um **domínio de caderina** (que promove a adesão célula a célula), um **domínio de cisteína** (que permite dimerização entre o mesmo tipo de proteína), um **domínio transmembranar** (que permite integração da proteína na membrana citoplasmática) e um **domínio tirosina-cínase** (que activa proteínas em cascatas transfuncionais).

Portanto, esta foi a proteína isolada e, pela sua constituição, verificou-se que estávamos perante um receptor de membrana (uma proteína transmembranar, com um domínio tirosina-cínase, portanto um receptor de membrana).

Este receptor de membrana (RET), especialmente expresso em alguns tipos de tecidos nervosos, não tem ligação para um agonista, ao contrário da maior parte dos receptores de membrana, o que tornou muito difícil a identificação dos seus ligandos. Posteriormente, veio-se a saber que a ligação não é efectuada directamente por este receptor, há outras proteínas na membrana, que têm ligação aos factores de crescimento e depois se juntam ao receptor RET e transduzem o sinal. Portanto, o esquema é este: temos a proteína, temos as outras proteínas de membrana, que quando está presente o ligando, se unem ao receptor, formando um complexo, que chama proteínas do interior do citoplasma (designadas *proteínas adaptadoras*), que transduzem o sinal através daquelas cascatas que vocês já ouviram falar, da proteína Ras, etc.

Portanto, nós temos então um receptor de membrana e foi-se ver onde é que ele era expresso, qual era a expressão tecidual deste receptor e, curiosamente, verificou-se, que durante a morfogénese, ele é expresso por muitas células do sistema nervoso (muitos dos seus ligandos são moléculas específicas do sistema nervoso, essencialmente as derivadas da crista neural), e é também expresso no sistema excretor (durante a morfogénese do rim). Em tecidos adultos, continua a ser expresso em células do **sistema nervoso entérico**, em **células do rim**, e relativamente às células da tiróide, ele só é expresso nas **células C** (são pequenos grupos de células e não dão origem ao tipo de tumor de onde ele foi isolado). Ou seja, ele não é expresso nem durante o desenvolvimento, nem na vida adulta, na célula folicular da tiróide, o que levantou a questão de como é que ele era capaz de transformar estas células.

E como eu vos disse, este gene tem o nome de *rearranjado durante a tranfecção*, e o que acontece é que a forma do gene que está presente nos carcinomas papilares da tiróide, não é a forma normal do gene, é uma forma rearranjada. Ou seja, a forma que foi isolada nos carcinomas papilares da tiróide *mantinha, da proteína RET, somente o domínio tirosina-cínase* (domínio activo, que faz a transdução do sinal dentro do citoplasma), perdia tanto o domínio extra-citoplasmático (que permitia a ligação às tais proteínas agonistas), como o domínio transmembranar. Em compensação, ganhava, por troca com outros genes, domínios de várias proteínas celulares (que mantinham a capacidade dimerizar). A forma que se encontra nos carcinomas é uma forma anormal, que resulta de um rearranjo, e que mantém a parte activa da proteína (tirosina-cínase), associada a outros genes celulares. Estes genes que se rearranjam são expressos em todas as células, com localização citoplasmática, portanto, sem domínios transmembranares, e que possuem domínios de dimerização (na proteína RET normal, a cisteína era o domínio de dimerização; na proteína alterada, perde-se

este domínio, mas em compensação ganha domínios de dimerização dados por outras proteínas). Portanto, nós vamos passar a ter, na célula folicular da tiróide, os domínios tirosina-cínase do RET, juntos com uma outra proteína, que é expressa em todas as células e que permite a dimerização (esta dimerização activa este domínio tirosina-cínase). Esta é uma proteína nova, quimérica, que não existe na natureza, só existe em carcinomas e leva à expressão, no citoplasma da célula folicular, de um domínio tirosina-cínase, que também não é expresso normalmente. Nestas células há uma activação do novo e esta activação faz esta transformação, conseguindo alterar estas células e dando origem ao Carcinoma Papilar da Tiróide; *a activação deste domínio é suficiente para que haja esta alteração*. Outra coisa que é interessante, é que este fenómeno só é encontrado em patologia humana, neste tipo de tumor. Não há mais nenhuma patologia humana em que haja este rearranjo, colocando-se outra questão, porque é que ele é tão específico das células da tiróide (que nem sequer expressam o RET)? Porque é que ele é tão específico deste tipo de carcinoma? Hipótese 1 (especificidade celular): só nestas células é que eles encontram o substracto, ou as moléculas no citoplasma, que sejam passíveis de activação, e portanto se isto acontecer noutra qualquer, este rearranjo não tem efeito, porque não tem as moléculas que lhes permitem transformar as células; Hipótese 2: estes rearranjos só acontecem nestas células, isto é, só nas células da tiróide era possível dar-se aquela alteração genética porque a localização destes genes nas células tiróide é diferente da localização dos mesmos genes noutros tecidos (na tiróide encontram-se mais próximos permitindo o rearranjo). Isto em parte explica porque é que esta alteração é mais frequente em células da tiróide, mas já não explica porque é que esta alteração é exclusiva destas células (não se sabe quais as razões que justificam isso).

Entretanto, houve mais novidades acerca desta alteração genética, que nos foram trazidas pelo acidente de Chernobyl. Em 1986, houve uma explosão num reactor nuclear, em Chernobyl, que levou à formação de uma nuvem radioactiva. Os rádio-isótopos que foram libertados em maiores quantidades foram formas de iodo 131. Obviamente, a curto prazo, aqueles trabalhadores que foram expostos directamente ao acidente tiveram a chamada *doença aguda da radiação* (nem tanto pelo iodo 131, mais pelas radiações gama e de neutrões), que é caracterizada por perdas extensas de tecido, devido à morte das células proliferativas. Ou seja, uma parte das células morreu por doença aguda da radiação, outra provocou efeitos a longo prazo. Por doença aguda, o efeito foi relativamente restrito (ex: células do tubo gastrointestinal), mas a longo prazo, os efeitos prenderam-se essencialmente pela libertação volátil do iodo 131. O que aconteceu foi que esta nuvem de iodo se espalhou, dadas as condições atmosféricas (por azar estava muito vento, o que permitiu a expansão daquela nuvem radioactiva), tendo resultado numa exposição maciça de 10 a 20 milhões de pessoas a níveis muito altos de iodo 131 maioritariamente. Este iodo tem uma semi-vida muito curta, cerca de 8 dias, tendo os efeitos sido notados durante os 8 dias que se seguiram ao acidente. Nos primeiros tempos, não existiram grandes novidades, mas 4 anos após o acidente nuclear, começou a registar-se, nesta área, um aumento de cancros da tiróide em crianças, que estavam vivos ou *in útero* à data do acidente nuclear e que, progressivamente, foram apresentando

carcinoma da tiróide. Obviamente, que isto se há-de relacionar com uma irradiação específica da tiróide, visto o isótopo ser o iodo 131. Não se sabe ainda muito bem a razão de terem sido as crianças as mais afectadas, mas a principal causa pensa-se que seja o facto da tiróide estar em desenvolvimento, em constante divisão (dada a elevada produção de hormonas que se efectua para o crescimento) e a sua elevada actividade, tornou-a alvo específico da radiação. Já na tiróide adulta, como cessa o crescimento, a renovação celular é muito lenta, não tendo a radiação qualquer efeito, porque as células não se estão a dividir. Outra explicação possível tem a ver com o local onde se acumulou este produto radioactivo, que foi sobre o solo e, por ingestão, passa para a glândula mamária dos bovinos, passando a estar presente no leite, ingerido preferencialmente por crianças.

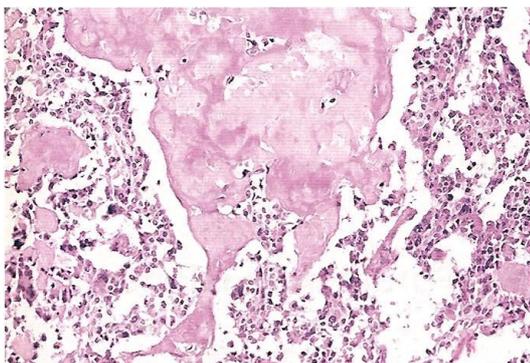
Os tumores que apareceram tinham **curto período de latência**, isto é, os primeiros apareceram 4 anos após a radiação, e vocês sabem que os períodos de desenvolvimento de tumores são usualmente maiores, **apareceram em crianças**, eram **bastante agressivos** (manifestavam-se como tumores grandes e metastáticos), e quase todos eram **Carcinomas Papilares da Tiróide**.

E agora pergunta-se, que alterações genéticas estarão presentes nestes tumores? E verificou-se que também aqui, a alteração genética mais frequente era o rearranjo do oncogene RET, e o mecanismo que se acredita que está na base desta alta frequência de rearranjos, é que para haver um rearranjo genético, tem que haver quebra da dupla cadeia de DNA, e a radiação do iodo 131, obviamente, facilitou imenso estas quebras da dupla cadeia, logo facilitou a formação do rearranjo.

Ponto da situação:

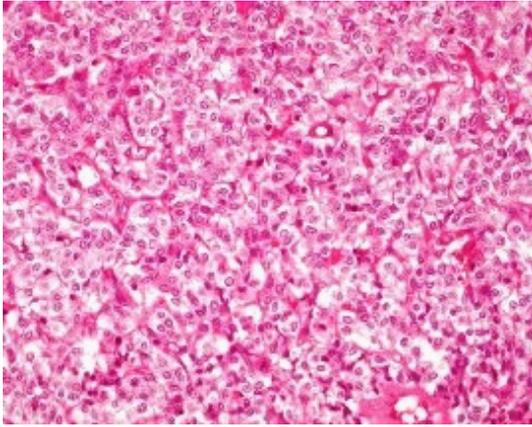
O gene RET, por rearranjo, portanto, por formação de um gene quimérico, está envolvido nos Carcinomas Papilares da Tiróide, tanto esporádicos, como aqueles resultantes de uma agressão específica, como é o caso da radiação de iodo 131.

Entretanto, estavam também já bem documentadas famílias que tinham outro tipo de tumor da tiróide – **Carcinoma Medular da Tiróide**. Este tumor surge do outro tipo celular produtor de hormonas na tiróide, que são as células C. Estas famílias tinham uma transmissão do gene autossómica dominante, portanto havia de estar ali um gene que era transmitido e que era causal da doença. Além deste carcinoma, estas famílias tinham também por vezes um tumor da medular da supra-renal (Feocromocitoma) e foram também encontrados casos de hiperparatiroidismo.



Carcinoma Medular da Tiróide

Estão a ver aqui, o nódulo da tiróide (quase 100% dos elementos destas famílias afectados tinham carcinoma da tiróide). O carcinoma corava especificamente para a calcitonina, logo um carcinoma que produz calcitonina é um carcinoma de células C.



Conseguem identificar este órgão, tendo em conta o espectro de patologias que eu vos descrevi? Isto é a supra-renal e tem aqui um tumor muito mal delimitado, a que se chama **Feocromocitoma** (tumor de medular da supra-renal).

Havia ainda uns elementos que para além destas duas patologias tinham neuromas na língua e em todo o tubo digestivo. Portanto, pequenos tumores que não progridem, mas que polvilhavam o tubo digestivo destes pacientes.

Portanto estavam bem definidas, em termos de fenótipo, três tipos de famílias:

Fenotipo 1: só tinham o Carcinoma Medular da Tiróide, que aparecia relativamente tarde, entre os 45 e os 50 anos – Carcinoma Medular da Tiróide Familiar (**FMTc**);

Fenotipo 2: tinham, além desta patologia, Hiperparatiroidismo e Feocromocitoma, e o aparecimento dos tumores era mais precoce – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2a (**Men2a**);

Fenótipo 3: a doença aparecia muito cedo, sempre com Carcinoma Medular e, às vezes com Feocromocitoma e apresentavam para além disso aqueles ganglioneuromas (aqueles pequenos tumores de tecido ganglionar nervoso, que foram mostrados acima) – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2b (**Men2b**).

O que se fez a seguir, foi tentar perceber que cromossoma, ou que parte de cromossoma, é que eram transmitidos entre os indivíduos doentes. Provavelmente é nessas regiões que está o gene responsável pela doença. E quando se fizeram estes estudos, verificou-se que o gene responsável estava numa região do cromossoma 10, por acaso a mesma região onde se encontra o gene RET, tornando-se este o suspeito para esta transmissão familiar. Foi então procurar-se nos indivíduos doentes e nos tumores que eles desenvolviam, o gene RET e procurar perceber se este tinha alterações, que justificassem a patologia.

As famílias, dos três fenótipos possíveis, foram estudadas separadamente e o que se descobriu foi que:

- As famílias do FMTc tinham quase sempre alteração no domínio das cisteínas; às vezes tinham alterações noutras regiões, mas muito raramente.
- Se formos ver as famílias Men2a, a região de alteração era a mesma (região das cisteínas), no entanto, havia um ou dois aminoácidos da proteína que eram quase sempre afectados.
- Nas famílias Men2b, a mutação estava quase sempre no mesmo resíduo do aminoácido.

Portanto, apesar do gene envolvido nestes três tipos de famílias ser sempre o mesmo e a alteração genética também a mesma, que é a mutação, o local desta, ou seja o aminoácido afectado, determina o fenótipo da doença (se vai ter só Carcinoma Medular, ou se vai ter outras patologias associadas). E não se esqueçam que quando a alteração genética não é uma mutação, mas sim uma rearranjo, e se dá nas células da tiróide, temos um Carcinoma Papilar da Tiróide.

Foi-se depois tentar perceber o que é que diferenciava estas mutações e o que se viu, em modelos in vitro, foi que o gene RET continuava na membrana (porque ele é, normalmente, expresso nestas células), só que com mutações no domínio da cisteína, o que faz com que ele esteja sempre dimerizado. Ao passo que o receptor normal só dimeriza se estiver presente o factor de crescimento e a proteína acessória, este receptor mutado vai estar sempre dimerizado e, conseqüentemente, vai estar sempre a transmitir sinal para dentro da célula, traduzindo-se num aumento da proliferação e num crescimento do tumor. Isto acontecia tanto no FMTC, como na forma intermédia que é o Men2a. E dado que no FMTC só temos um tipo de tumor e no Men2a temos mais do que um tipo de tumor, foi-se ver se aquelas alterações, apesar de serem na mesma região, podiam ser diferentes em termos de actividade na célula. E viu-se que sim. Viu-se que a mutação no Men2a era mais eficiente a transformar as células em cultura, do que as que eram encontradas no Carcinoma Medular isolado. Isto, em parte, explica que o Men2a envolva mais tipos de tumores e explica também que estas famílias tenham idades de aparecimento de doença diferentes (se a mutação é mais agressiva, então vai manifestar-se mais cedo).

Relativamente às mutações na forma Men2b (em que a doença se manifesta ainda em criança), estas ocorrem no domínio tirosina-cínase e, portanto, já não faz com que o receptor esteja sempre dimerizado (ou seja a proteína para dimerizar necessita na mesma dos seus ligandos e dos seus co-ligandos), no entanto ela é normalmente expressa na tiróide, o que acontece é que quando é activada, ela tem este domínio alterado e, para além de ter uma actividade muito maior sobre os seus substratos normais (sobre aquelas proteínas que são normalmente activadas por ela), passa a activar outro tipo de proteínas, outros substratos. Portanto, a sua actividade transformante depende, por um lado do ganho de função no domínio tirosina-cínase (sobre o substrato normal) e, por outro lado, porque activa vias de sinalização na célula que normalmente não são activadas. Daqui resulta o tal fenótipo muito precoce e mais agressivo.

O conhecimento destas mutações foi extremamente importante, porque antes disso, as pessoas só eram tratadas quando a doença já estava a manifestar-se. O Carcinoma Medular da Tiróide é uma forma bastante agressiva e que metastiza muito cedo e, quando as pessoas eram tratadas, já estavam perante um estado avançado da doença. A descoberta destas alterações genéticas permite identificar as pessoas que devem ser sujeitas a uma tiroidectomia profilática. Ou seja, nós sabemos que há um genótipo com uma alteração genética, que se associa a um fenótipo, que pode ser FMTC, Men2a ou Men2b e a atitude terapêutica deve ser aplicada em função da alteração encontrada. Deve retirar-se a tiróide antes que se desenvolva um tumor; nestes indivíduos que têm a mutação, por exemplo, no caso das alterações Men2b (a forma mais agressiva), eles são operados, a partir dos 4

anos de idade. Eventualmente nos indivíduos com Men2a, como a doença se manifesta um bocado mais tarde, espera-se um pouco mais, mas acaba por ser essa a solução oferecida aos familiares. É, por isso, muito importante sempre que há um Carcinoma Medular da Tiróide, perceber se é uma forma familiar ou esporádica da doença, de modo a poder identificar portadores da mutação, caso seja uma forma familiar.

Por último, a mutação mais frequente nos casos esporádicos ocorre no domínio tirosina-cínase (correspondente ao fenótipo Men2b), ou seja, a mutação “mais potente” em termos de transformação celular é aquela que é apanhada somaticamente nos Carcinomas Medulares da Tiróide.

Ponto da situação:

Até agora falamos sempre de um oncogene (RET), que pode ser activado por:

- **Rearranjo cromossómico** – que da origem a uma nova forma quimérica do gene, que está presente em Carcinomas Papilares da Tiróide;
- **Mutação** – que dá um aumento de função ao gene e pode dar origem a três fenótipos (FMTC, Men2a, Men2b).

RET – Doença de Hirshprung

Mas nós dissemos que este gene também estava envolvido em patologia degenerativa, que é o que acontece na Doença de Hirshprung.

Esta doença consiste numa alteração no desenvolvimento embrionário das células do Sistema Nervoso Entérico (que no início eu vos disse que expressam o RET), que se caracteriza pela ausência de gânglios nervosos em partes variáveis do intestino. Enquanto o cólon normal possui dois gânglios nervosos (o pré-sináptico e o pós-sináptico), no caso dos indivíduos com Doença de Hirshprung, o que acontece é que falta parte desta enervação.



Imagem de um cólon com Doença de Hirshprung

O que acontece é isto. Isto não é um tumor, é uma dilatação do cólon. Esta dilatação resulta da falta de enervação da parte mais distal do cólon e, conseqüente falta de movimentos peristálticos normais, levando à acumulação de conteúdo na parte anterior, que conduz à sua dilatação, dando origem ao que se chama de mega-cólon.

Esta é uma doença que se manifesta nos primeiros tempos de vida (é uma doença congénita). Obviamente, há formas mais e outras menos severas e a primeira medida a tomar é verificar se há ou não enervação daquela parte do intestino (através de testes histoquímicos).

Temos aqui o gânglio parassimpático, junto à camada muscular e depois temos um outro gânglio parassimpático submucoso, e depois temos aqui a enervação simpática. Isto, leva a um normal funcionamento peristáltico do cólon. Na Doença de Hirshprung, há ausência de parte das células deste sistema nervoso, o que resulta numa estimulação da ramificação das células do parassimpático, no sentido de tentar encontrar conexões, que não encontram, daí que têm este aspecto. Portanto, aqui é o parassimpático a tentar encontrar conexões, elas não estão lá, porque lhes falta parte das células nervosas, o que leva a uma contracção constitutiva do cólon terminal. E, tal como aconteceu nas famílias de Neoplasia Endócrina Múltipla, isto acontece também em formas familiares, e foi-se ver qual era a região cromossómica que era partilhada pelos indivíduos doentes. Também aqui, se verificou que a região cromossómica comum era a região 10q11 (local onde se encontra o RET), tornando-se este o gene candidato a responsável pela doença nestas famílias. Foram-se pesquisar alterações e o que se verificou foi que, na Doença de Hirshprung, foram encontradas também alterações do mesmo gene (oncogene RET), que estavam ao longo de todo o gene. Ao contrário do que acontecia nas situações anteriores, em que havia pontos-chave para ocorrerem as alterações, agora elas foram encontradas em todo o gene e não em certos pontos deste. Portanto, estamos na mesma com mutações pontuais, no mesmo gene, só que em vez de termos um cancro, temos uma doença degenerativa, caracterizada pela ausência de alguns tipos celulares. Qual é a justificação para esta variabilidade? É o tipo de mutações. Ao passo que na forma oncogénica do RET nós temos mutações que levam a um aumento de função do gene, agora, na Doença de Hirshprung, as alterações levam à perda da proteína, levam ao aparecimento de proteínas truncadas. Portanto, ou temos deleções no gene, que levam a perdas de partes da proteína, ou codões stop que aparecem prematuramente e a proteína só é codificada um bocadinho e depois pára; podem também ocorrer mutações pontuais, que levam a uma diminuição da expressão da proteína (ao contrário dos anteriores em que, por exemplo, a mutação no domínio tirosina-cínase levava a um aumento da actividade da proteína), essas mutações levam a que o RNA seja menos estável e que a proteína seja mais degradada.

Portanto, ao contrário do que acontece na situação de cancro, todas as alterações aqui, apesar de ser o mesmo evento genético (mutação), vão levar a uma perda de função da proteína. A maior parte destas mutações levam à formação de proteínas truncadas, que não têm domínio tirosina-cínase, portanto elas deixam de transmitir sinalização.

Este receptor é o chamado receptor dependente porque depende da sinalização para a sua sobrevivência. Quando esta não ocorre, ou porque não há ligando, ou neste caso, porque a proteína é anormal e não consegue transmitir o sinal, isso conduz a um estímulo de apoptose. Portanto, a ausência daquelas células nervosas entéricas corresponde à morte prematura, devido à falta do estímulo de sobrevivência.

A partir do progenitor da célula da crista neural há diferenciação de imensas linhas celulares. O que acontece é que, no caso das células que vão dar origem às células ganglionares do sistema nervoso entérico, vai haver perda de sinalização, através do RET, e elas não se vai diferenciar e vão morrer, antes de fazerem a migração através do tubo digestivo. É por isso que esta patologia afecta a parte terminal do cólon e quanto mais mutilante for a mutação, maior será a área de cólon atingida.

Qual é a solução? A excisão cirúrgica da parte do cólon que não é enervada. O que se faz, nestas crianças, é colherem-se várias biopsias da parte terminal do cólon e ver-se a partir de onde é que deixa de haver representação destas células do sistema nervoso entérico e essa região do cólon é excisada.

Isto foi provado in vitro, em ratinhos onde se viu que, os que não expressavam o RET, tinham ausência dos neurónios entéricos (fenótipo semelhante aos doentes de Hirshprung). Por outro lado, quando era introduzida no genoma dos ratinhos a mutação equivalente ao Men2b (Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2b), esses ratinhos, muito precocemente desenvolviam hiperplasia de células C, Feocromocitoma e malformações no sistema ganglionar nervoso.

Revisão final

Portanto, este é um dos exemplos, e cada vez surgem mais, de um só gene estar envolvido em quatro síndromes: Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2a, Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2b, a forma familiar de FMTC e a Doença de Hirshprung. Para além disso está também envolvido no Carcinoma Medular da Tiróide esporádico e no Carcinoma Papilar da Tiróide esporádico e associado à radiação.

Quando vocês falaram em formas familiares de cancro foram dados exemplos de que tipo genes? Genes supressores tumorais.

O gene RET é dos poucos tipos de oncogenes que está envolvido em formas familiares de cancro. Sempre se acreditou que o aumento de função era letal e portanto não compatível com a vida, daí que sejam muito raros os exemplos de oncogenes activados germinativamente, e só se justifica que eles sejam viáveis porque não afectam mecanismos gerais do desenvolvimento embrionário. De outra forma, estes casos não seriam viáveis.

Há dúvidas?

Não pois não? Ótimo!! Se por acaso tiverem, o melhor mesmo é voltarem a ler, porque a aula está mesmo boa! De qualquer maneira, não valeria a pena virem perguntar-nos nada porque iam ficar na mesma.

Gabi e Rolinha (turma 9)