

## A RELAÇÃO DO GENE APC COM O CÂNCER COLORRETAL

### THE RELATIONSHIP OF THE APC GENE AND THE COLORECTAL CÂNCER

Anderson Nunes de Matos Junior<sup>1</sup>

Felipe Teixeira Freitas<sup>2</sup>

Juliana Lopes Dias<sup>3</sup>

Adriana Rodrigues Ferraz<sup>4</sup>

**RESUMO:** O câncer colorretal ocorre de forma esporádica (85%) e genética (15%), sendo que, principalmente a genética tem ligação com a mutação do gene APC, causador da polipose adenomatosa familiar. Nesse caso formam-se pólipos que se não forem ressecadas dão origem a neoplasia colorretal, com sintomas principalmente na terceira e quarta décadas de vida. Além disso, o câncer colorretal é a quarta causa de morte por neoplasia no Brasil, tornando-se relevante analisar sua ocorrência, a fim de entender sua alta mortalidade e facilitar o diagnóstico precoce.

**Palavras-Chave:** Neoplasias colorretais. Biomarcadores tumorais. Genes APC. Polipose intestinal.

**ABSTRACT:** Colorectal cancer occurs sporadically (85%) and genetically (15%), and mainly, genetics is linked to the mutation of the APC gene, which causes familial polyposis adenomatous. In this case, polyps are formed that do not mainly dry out the origin of the colorectal neoplasia, with symptoms mainly in the third and fourth decades of life. In addition, colorectal cancer is the fourth leading cause of death from cancer in Brazil, making it relevant to analyze its occurrence, in order to understand its high mortality and facilitate early diagnosis.

**Keywords:** Colorectal neoplasms. Tumor biomarkers. APC genes. Intestinal polyposis.

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma denominação atribuída a um grupo amplo de doenças que dividem algumas características em comum, como autossustentabilidade, crescimento ilimitado e incontrolável, capacidade de invasão dos tecidos

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, RJ, Brasil. ORCID ID: 0000-0001-9294-6394. E-mail Anderson\_matos@outlook.com;

<sup>2</sup> Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, RJ, Brasil. ORCID ID: 0000-0001-8448-9111

<sup>3</sup> Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, RJ, Brasil. ORCID ID: 0000-0003-4347-759X;

<sup>4</sup> Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, RJ, Brasil. . ORCID ID: 0000-0001-8897-2100

adjacentes, e à distância, angiogênese e escape dos mecanismos naturais de morte celular programada.<sup>1</sup> Essa disfunção fisiológica, atualmente, é considerada uma das maiores causas de morte no mundo e é definida como uma doença genômica, com alterações de caráter acumulativo no material genético (DNA) de células normais até que se tornem malignas.<sup>2</sup>

O gene APC (Adenomatous Polyposis Coli) foi identificado como um importante causador da doença, mutado em 80% dos pacientes com PAF (Polipose Adenomatosa Familiar) e em 20% dos carcinomas colorretais (CCR) esporádicos.<sup>3</sup> Pacientes que apresentam essa patologia terão a presença de lesões malignas iniciais que são focos de criptas aberrantes displásicas e pequenos pólipos adenomatosos quando perdem o segundo alelo do gene APC, seja por exclusão ou mutação somática, e isso mostra como esse gene, quando não expresso, acaba sendo um evento precoce para o surgimento do câncer colorretal.

A forma pela qual o produto produzido pelo gene mutado promove o tumor ainda não está totalmente elucidada. Contudo, uma avaliação sobre os CCR esporádicos que possuem o gene APC alterado evidenciou que eles apresentavam também uma mutação no gene CTNNB1, responsável pela codificação da beta-catenina, a qual é uma proteína presente na mesma cascata de sinalização do gene APC, chamada de via Wnt (tipo Wingless). Assim, uma das hipóteses seria que o CCRs esporádicos seriam iniciados pela mutação nessa via, sendo ela responsável pelo assentamento da beta-catenina e transcrição constitutiva de um fator de beta-catenina/célula T (Tcf) - 4 complexo.

A fim de uma melhor explicação, a via Wnt é responsável por uma transdução de sinal e possui um papel muito importante na ajuda da renovação epitelial, portanto, uma alteração dessa via, pode levar a um crescimento epitelial inadequado. Uma perda da função do gene APC leva ao acúmulo nuclear de beta-catenina, levando a ativação do Tcf - 4 complexo e acredita-se que ele controla a proliferação contra a diferenciação das células epiteliais nas criptas intestinais. Essa via, ao ser ativada, leva ao impedimento das células entrarem na fase G<sub>1</sub> da divisão celular ou as mesmas podem se tornar resistentes a apoptose, tendo como resultado final a proliferação celular(f).

Sendo assim, tendo em vista que 15% dos casos de CCR são genéticos e, em sua maioria, pela polipose adenomatosa familiar, ou seja, pela mutação do gene APC, o objetivo do presente estudo foi produzir uma revisão sistemática de literatura a fim de demonstrar a grande correlação entre eles. Além de demonstrar, também, a gravidade dessa patologia nos pacientes e o impacto que ela gera em suas vidas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática de literatura referente ao período de 1998 a 2019, a fim de analisar a carcinogênese do câncer colorretal, focando na relação entre a mutação do gene APC e a incidência do mesmo.

A pesquisa foi realizada entre os meses de janeiro a junho de 2020 e os artigos foram utilizados através da base de dados PUBMED, Scielo e UpToDate, utilizando as seguintes palavras-chaves: neoplasias colorretais, biomarcadores tumorais, gene APC e polipose intestinal.

Foram selecionados 13 artigos, dos quais apenas 7 foram utilizados, sendo excluídos aqueles de impossibilidade de acesso gratuito por via online e aqueles disponíveis apenas em outros idiomas que não inglês ou português.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Câncer Colorretal (CCR) é uma das neoplasias malignas mais frequentes no ocidente, sendo o quinto câncer mais diagnosticado e quarta causa de morte por câncer no Brasil<sup>5</sup>.

Está descrito na literatura que ele pode originar-se de duas maneiras: esporádica em cerca de 85% e genética em torno de 15%.<sup>3</sup> Esse último grupo em específico inclui os pacientes que possuem mutação no gene APC, que desenvolvem a doença chamada PAF (Polipose Adenomatosa Familiar) de característica autossômica dominante.

A PAF é caracterizada pela presença de inúmeros pólipos no intestino que surgem inicialmente na puberdade, com sintomas que iniciam na terceira e quarta década de vida. Tais pólipos, se não ressecados, sofrem malignização e

transformam-se em câncer colorretal<sup>6</sup>. Outras manifestações descritas na PAF incluem cisto de mandíbula, cisto sebáceo e lesões pigmentares de retina<sup>7</sup>.

Para o diagnóstico de PAF e acompanhamento da progressão, é realizado o exame de colonoscopia com histopatológico, que deve ser realizado o mais breve possível, a fim de evitar a progressão da doença<sup>6</sup>.

Sendo assim, torna-se evidente que o câncer colorretal causado por causas genéticas corresponde a 15% das suas causas, logo, entender a genética da patologia é de extrema importância. Outro fato a ser elucidado é como as formas genéticas se comportam de forma diferente das outras, pois o impacto do qual gera na vida do paciente é muito grande já que pacientes apresentando polipose adenomatosa familiar irão necessitar de colonoscopia desde fases mais jovens da vida, além de ter mais chances de desenvolver a neoplasia.

Outro ponto a ser destacado é sobre a idade dos enfermos acometidos por essa doença genética, que na sua maioria são jovens, sendo a população ativa, e pelo seu grande número, mostram um impacto na sociedade.

## CONCLUSÃO

O câncer colorretal é a quarta causa mais importante de morte por câncer no Brasil, onde metade dos doentes morrem em menos de cinco anos após o tratamento. Dessa forma, essa enfermidade consiste em um atual e grave problema de saúde pública, cursando com alta morbidade e mortalidade.

Assim sendo, o diagnóstico precoce do portador da PAF (Polipose Adenomatosa Familiar) é de essencial importância, a fim de diminuir a incidência de câncer colorretal. Para tal diagnóstico precoce, é essencial o conhecimento sobre a importância do peso genético na ocorrência dessa patologia, em especial a mutação do gene supressor tumoral APC. À partir daí, a anamnese certamente poderá ser melhor orientada e sinalizada, aumentando as chances de diagnóstico precoce e conseqüentemente de um melhor prognóstico.

## REFERÊNCIAS

1. FEITOSA MR, Parra RS, Lima RF, Oliveira RCA, Toledo JL, Rocha JJR, et al. Análise do conhecimento sobre diagnóstico e prevenção do câncer colorretal em pacientes do Sistema Único de Saúde e alunos da Faculdade de Medicina de

- RIBEIRÃO Preto da Universidade de São Paulo [Internet]. 2017 [Citado em: 2020 Jul 25]. Disponível em: <https://jcol.elsevier.es/pt-pdf-S2237936317301727>.
2. JORDE LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Genética Médica*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan [Internet]. 2000 [Citado em 2020 Jul 25]. Disponível em: <http://www.uesc.br/concurso/pontos255/dcb/genetica-humana-medica.pdf>.
3. BIN FC. Rastreamento para câncer colorretal. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2002 Dec [Citado em: 2020 Jul 25] ; 48( 4 ): 286-286. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=Soi04-42302002000400020&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=Soi04-42302002000400020&lng=en).
4. FRUCHT H, Lucas A. Molecular genetics of colorectal cancer [Internet]. 2019 [Citado: 2020 Jul 25]. Disponível em: [http://file:///Users/phelps/Downloads/Molecular%20genetics%20of%20colorectal%20cancer%20-%20UpToDate%20\(1\).pdf](http://file:///Users/phelps/Downloads/Molecular%20genetics%20of%20colorectal%20cancer%20-%20UpToDate%20(1).pdf).
5. SANTOS JR., Júlio César M. Câncer ano-reto-cólico: aspectos atuais II - câncer colorretal - fatores de riscos e prevenção. *Rev bras. colo-proctol.* [Internet]. 2007 [Citado em: 2020 Jul 24] vol.27, n.4, pp.459-473. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-98802007000400016>.
6. COTTI G., Santos, F., Sebastianes F., Habr-Gama A., Seid V. E., Martino, R. Genética do câncer colorretal. *Revista De Medicina*. 2000 [Citado em: 2020 Jul 25]; 79(2-4), 65-72. Disponível em: <<https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v79i2-4p65-72>>.
7. ROSSI BM, Pinho MSL, Nakagawa WT, Johnson LFP, Lopes A. Tumores colorretais hereditários. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 1998 [Citado em: 2020 Jul 25] ; 25( 4 ): 271-280. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=Soi00-69911998000400010&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=Soi00-69911998000400010&lng=en).