
Diferenciação Celular — Um Problema em Oncologia

A. M. Silvano Filho *

SILVANO, A. M. Diferenciação Celular — Um Problema em Oncologia. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28(4) : 61 — 73 — Julho/Agosto, 1978.

"Two cells are differentiated with respect to each other, if while they harbour the same genome pattern, protein which they synthesize is different". Jacob e Monard, 1963.

"An understanding of differentiation and growth is clearly a prerequisite to a basic solution of cancer problem". Tyler. 1963.

SUMÁRIO: Este trabalho é uma revisão do processo da diferenciação celular, enfocado, de modo especial, em nível molecular. O câncer pode ser considerado como uma doença da regulação gênica, fruto de uma aberrante modificação da expressão gênica. Algumas situações práticas, afora o câncer, são também consideradas no escrito, como, por exemplo, a metaplasia e a gradação histológica dos tumores malignos.

Quando num grupo homogêneo de iguais características, sobressai-se uma unidade com aspecto distinto, diz-se que esta unidade é diferente. Ser diferente é, assim, tornar-se desigual, ganhar novas qualidades, distintas do comum.

O organismo humano é formado, fundamentalmente, de células diferentes no aspecto e nas suas funções. E toda esta complexidade resulta de uma única célula — o ovo.

No curso da gênese do novo ser, as células primitivas — os **blastômeros** vão, progressivamente, e ao mesmo tempo, tomando-se diferentes, num crescimento desigual, mas harmônico. Todas as mudanças surgidas nas células são feitas dentro de um **programa** pré-estabelecido, de maneira que o novo ser repete os pais nas qualidades genéricas. Este fenômeno de surgirem novos e diferentes tecidos a partir de blastômeros, na fase embrionária, foi denominado **determinação**. (17).

Citodiferenciação também é referido como "**modulação**" ou "**expressão**" por Weiss (32). Define-se como a formação de um tecido a partir de elementos comuns, denominados de **células indiferenciadas** ou "**stem cells**", no organismo já desenvolvido. Esta modificação é normal e fisiológica-

mente irreversível e a célula, uma vez iniciados os fenômenos de transformação, atinge o ponto culminante de sua programação — em termos morfológicos e funcionais. Persiste neste estado de completa diferenciação, para morrer depois, sem reversibilidade. Diferenciação é, deste modo, a faculdade da célula primitiva ou indiferenciada adotar novo sentido morfológico funcional, passando por vários estádios até alcançar o máximo para o qual foi programada. Pode-se também dizer que é a progressão do simples para o complexo; do homogêneo para o heterogêneo (14). Kauffman (22) considera a diferenciação como a adoção de um modo estável de conduta biológica por parte da célula.

A célula inicial de onde se desenvolvem as demais para a diferenciação é conhecida como **célula indiferenciada**, **célula de reserva**, "**stem cell**", **célula fonte**, **célula tronco**, ou **célula mãe**.

Na nomenclatura usam-se as terminações **gonias** ou **blastos** como indicativos de células indi-

* Prof. livre de Histologia e Embriologia, de Anatomia e Fisiologia Patológica da Fac. Med. Univ. Federal da Bahia — Patologista do Hospital Ana Nery — INAMPS, Bahia — Da Comissão de Oncologia do INAMPS. BA.

ferenciadas. Por exemplo, linfoblasto expressa a célula primitiva ou precursora do linfócito; espermatogonia, por sua vez, é a célula fonte ou indiferenciada da linhagem sexual masculina. De outro lado encontra-se na literatura médica "**epitélio germinativo**", com alusão à capacidade proliferativa destas células indiferenciadas.

Usemos agora uma linguagem figurativa para tornar o problema simplificado. Uma manga, fruto da *Mangifera indica*, inicia seu desenvolvimento como uma flor, na sua inflorescência, depois de fecundada. Em cerca de 3 — 4 meses passa por várias fases: "manguinha", "manga maior", "manga de-verde", por fim "manga madura", como posto na figura 1. (Pág. 63)

Em termos comparativos, a flor seria a célula indiferenciada, a manga maior, a manga de-verde, fases intermediárias e a manga madura, ponto máximo de desenvolvimento do fruto, seria a célula diferenciada. Todo o caminho do desenvolvimento constitui a **citodiferenciação** e a manga madura, comparativamente, a **célula diferenciada**, o produto acabado.

Voltemos, agora, a um exemplo prático na histologia. O epitélio escamoso do ectocérvice está representado na figura 1-A. Como se vê, no limite epitélio-conjuntival, marcado por uma membrana especial de adesão e trocas (membrana basal) as células colunares, chamadas de "**células basais**", dispõem-se em única série. As células basais são as células indiferenciadas ou "**tronco**", de onde se originam as **células intermediárias**. Por fim, na superfície do epitélio, surpreendem-se células escamosas, produto acabado do destino programado — a **célula diferenciada**.

Tsanev e Sandov (30) utilizam uma nomenclatura especial para firmar as etapas:

Células basais — são **prediferenciadas**

Células intermediárias — são **protodiferencia-**

das

Células superficiais — são **diferenciadas**

Como se poderá concluir, as células indiferenciadas têm relação N/P reduzida, com núcleos grandes e hipercromáticos e são capazes de pronta

divisão, pois têm maior quantidade de DNA.

A célula basal divide-se por mitose nodal (*).

Essa diferenciação, desde célula basal até célula escamosa diferenciada, chama-se de "diferenciação malpighiana", pois foi descrita por M. Malpighi, notável histologista primevo italiano (1628-1694).

Enquanto se procede à **diferenciação malpighiana**, as células intermediárias tornam-se cheias de glicogênio. Em algumas circunstâncias, a diferenciação continua até a formação de uma célula corneificada. A célula basal é, então, a célula menos diferenciada ou indiferenciada ou prediferenciada; a célula escamosa, a célula diferenciada. Pode-se relacionar diferenciação com plenitude funcional. Ser diferenciada é, assim, ser célula madura, em plena atividade funcional.

CICLO CELULAR E DIFERENCIAÇÃO

Bizzozero G., um erudito histologista italiano (1846-1901), reconheceu no organismo humano três grupos celulares principais, de acordo com a capacidade de divisão:

1. **células lábeis** — células que constantemente se dividem como, por exemplo, as células que dão origem aos elementos figurados do sangue.

2. **células estáveis** — as que se mantêm em atividade funcional, somente se dividindo quando submetidas a estímulos especiais. Exemplo: células hepáticas.

3. **células perenes** — aquelas sem capacidade de divisão; são permanentes. A lesão destas células determina sua perda definitiva, sem substituição (ex.: células nervosas ou neurônios).

Pode-se afirmar que tanto mais diferenciada, menor a capacidade de divisão da célula. A célula nervosa, por exemplo, da mais alta diferenciação, não se divide.

* Mitose nodal — mitose de onde resultam duas células filhas, uma das quais é semelhante à célula-mãe. A mitose nodal mantém a **perenidade** da linhagem celular.

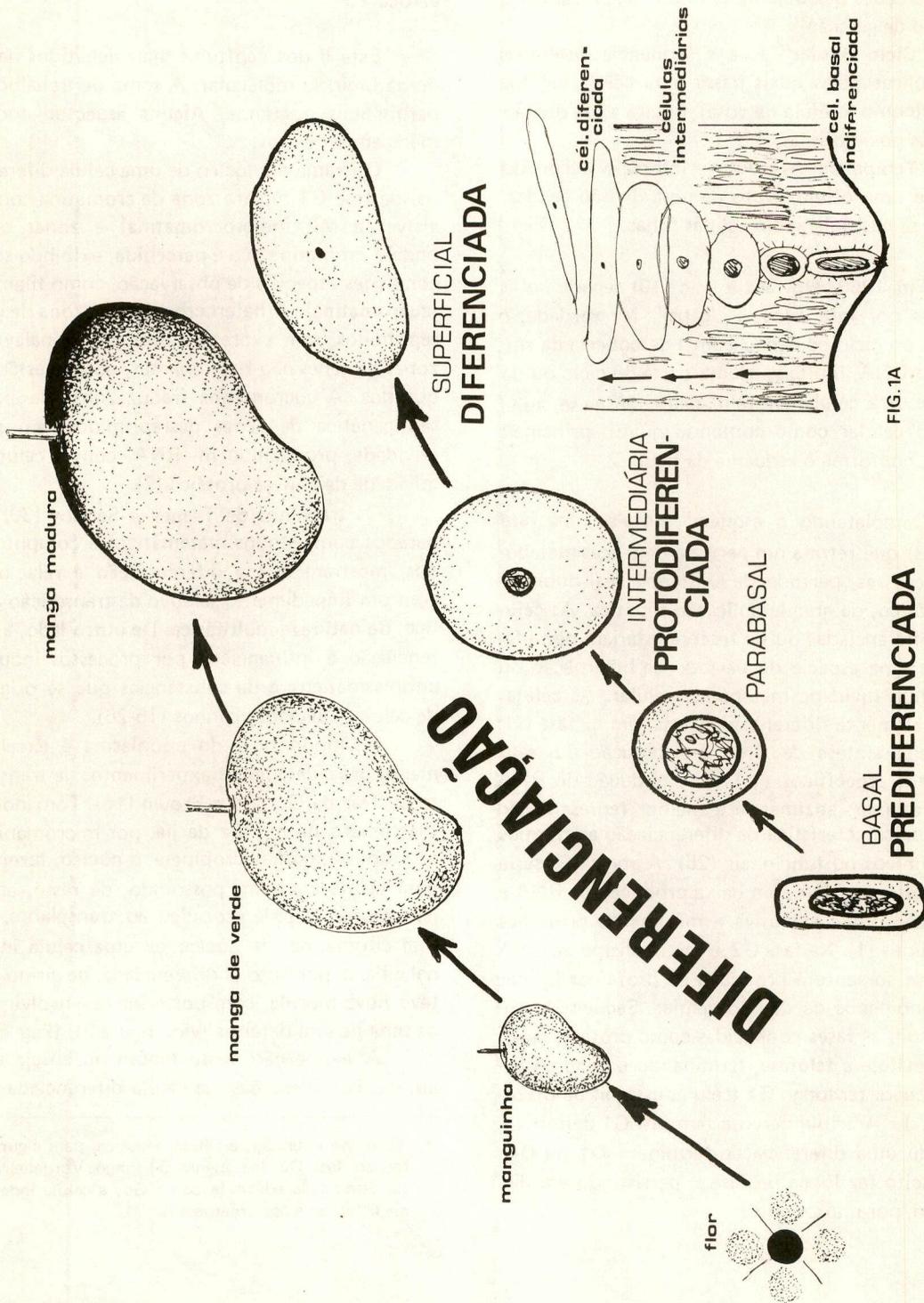


FIG. 1A

FIG. 1

Duas definições devem ser preliminares às considerações que adiante se farão: "ciclo celular"; "tempo de geração".

"Ciclo celular" — é a seqüência de etapas metabólicas pelas quais passa uma célula até sua morte (como a célula nervosa), ou até a sua divisão em duas novas células.

"Tempo de geração" — intervalo decorrido até que uma célula, fruto de uma divisão celular, volte a se multiplicar em células-filhas.

Em 1953, Howard e Pelc (19) separaram as mitoses por intervalos — "gaps". Na verdade, o estudo do ciclo começou com a descoberta da síntese do DNA, limitada a uma parte do ciclo ou da vida de uma célula. Desta maneira, define-se, hoje, o ciclo celular como contendo quatro principais etapas, conforme o esquema da figura 2.

Completando o esquema, nota-se uma fase Go (23) que retrata um período de trocas metabólicas restritas, período de existência real dubitativo, teórico, de grande aplicação didática. As células indiferenciadas ou de reserva estariam nesta fase, em uma espécie de período de hibernação ou de baixa atividade metabólica celular. As células completamente diferenciadas estariam na fase G1, com alta síntese de RNA e elaboração dos seus produtos específicos (1-11). A tradução do RNA em proteínas, enzimas, é a melhor representação da etapa característica da diferenciação em termos bioquímicos ou funcionais (25). A etapa "S" seria da síntese do DNA com baixa produção de RNA e produção quase exclusiva e mínima de proteínas estruturais (1). Na fase G2, o metabolismo de DNA reduz-se somente à produção de proteínas ligadas aos fenômenos da divisão celular. Segue-se a mitose, com as fases conhecidas como **prófase**, **metáfase**, **anáfase** e **telófase**, terminando o ciclo. A célula poderá ter longo G1 (células estáveis de Bizzozero (*)). A célula nervosa tem um G1 definitivo, fazendo uma diferenciação terminal —DT ou DR. O ovócito faz longa prófase I, persistindo em dicoteno, por muitos anos.

COMO SE FAZ A DIFERENCIAÇÃO (revisão crítica)

Este é dos capítulos mais debatidos na moderna biologia molecular. A soma de trabalhos experimentais é grande. Alguns aspectos, todavia, merecem ser expostos.

O exame do núcleo de uma célula diferenciada, na fase G1 mostra zona de cromatina corada e visível a ML (**heterocromatina**) e zonas outras onde a cromatina não é percebida, exibindo-se, em condições especiais de observação, como filamento (**euromatina**). A heterocromatina é zona de genes reprimidos, sem expressão. Em outras palavras — zonas de genes não funcionantes, porque estão bloqueados. A euromatina traduz zonas de expressão genética de genes desreprimidos, em plena atividade, produzindo m-RNA, com a célula em atividade de síntese protéica (7).

Os trabalhos de Tsanev e Sendov (30), amparados com estudos matemáticos e computadorizados, mostram que a diferenciação é relacionada com um impedimento seletivo da transcrição genética, de natureza multifásica. De outro lado, a diferenciação é influenciada por processos indutivos citoplasmáticos e de substâncias que se originam de células e tecidos vizinhos (15-26).

A importância do citoplasma é excelentemente provada com os experimentos de transplante nuclear de Gurdon e Brown (16). Tomando um blastômero de mórula de jia, por micromanipulação aspirou, com micropipeta, o núcleo, fazendo-o uma célula anuclear, possuindo, de resto, apenas citoplasma. Depois procedeu ao transplante, para este citoplasma, de núcleo de uma célula intestinal ciliada, portanto já diferenciada, de girino e obteve nova mórula, com posterior desenvolvimento de uma jia sem defeitos (vide figura 3). (Pág. 65)

A explicação deste fenômeno enseja as seguintes considerações: na célula diferenciada o ge-

* No nosso entender, a célula hepática, para alguns, como em fase Go, faz apenas G1 longo. Verdadeiramente, dever-se-ia admiti-la como Go, a célula indeferenciada, como a espermatogonia.

EXPERIMENTO DE GURDON E BROWN

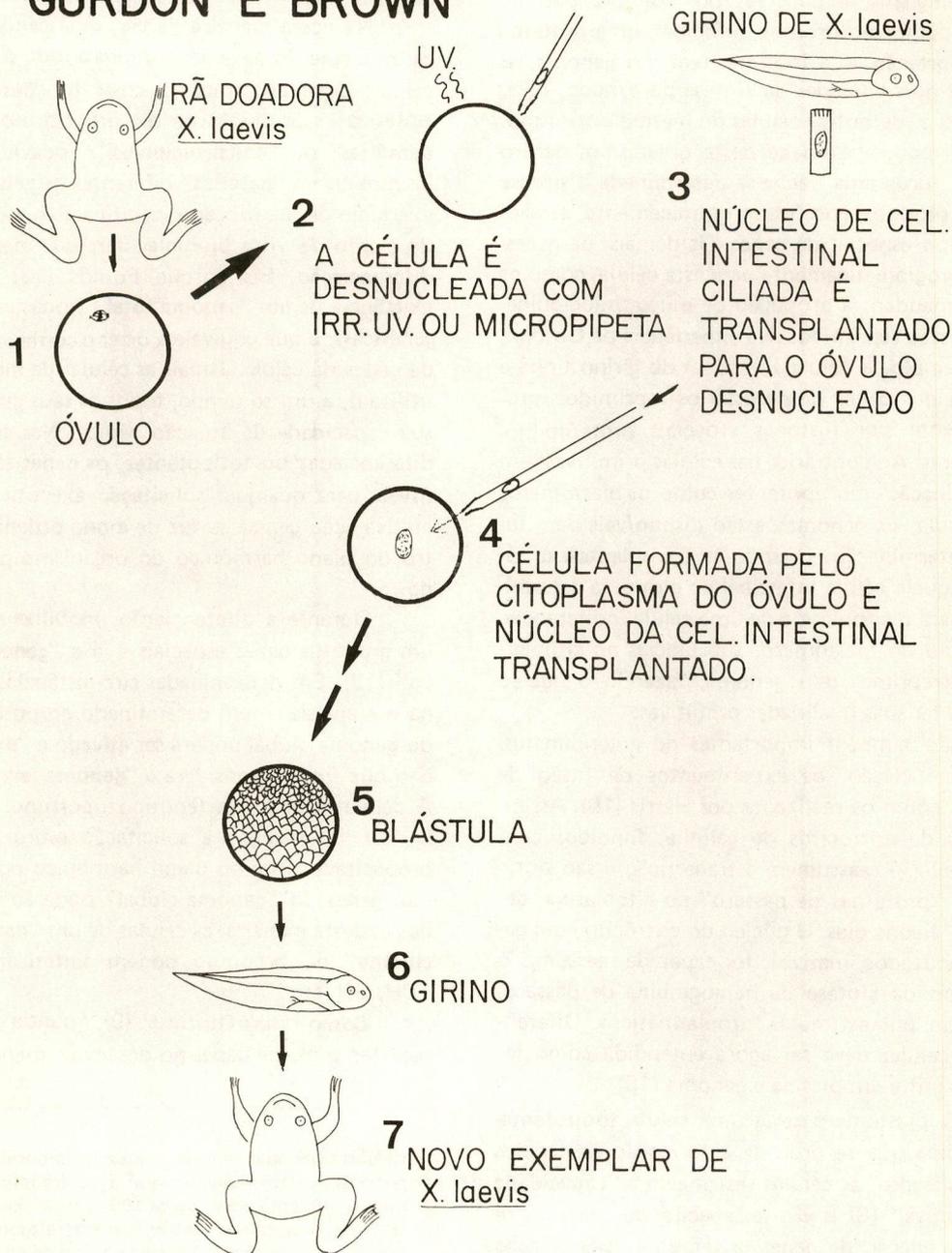


FIG. 3

noma é completo como em qualquer outra célula do mesmo organismo. Assim, a **célula beta** da ilha de Langerhans, no pâncreas, por exemplo, que sintetiza, como seu produto principal, uma proteína de exportação — a insulina, tem, no genoma, as mesmas possibilidades da síntese para muco, TSH, FSH, etc... de outras células do mesmo organismo. Apenas, por necessidade deste organismo, dentro do seu "programa" acha-se **determinada** a síntese de um produto, codificado quimicamente, através um grupo especial de genes. Os demais, desnecessários programaticamente para esta célula, como os que comandam a produção de muco, mioglobina, etc..., estão reprimidos. Na experiência de Gurdon, por exemplo, a célula intestinal do girino tinha a maioria dos genes desnecessários reprimidos, provavelmente por histonas especiais proteíno-bloqueadoras. Ao contrário, nas células primitivas sem determinação, multipotentes como os blastômeros da mórula, os genomas estão disponíveis para futura determinação. Quando se transplantou o núcleo daquela célula intestinal do girino, já **determinada**, para o citoplasma de uma célula indiferenciada, como do blastômero, substâncias no citoplasma desreprimiram o genoma, fazendo o núcleo voltar a ter suas qualidades primitivas.

São também importantes no entendimento da diferenciação os experimentos de fusão de células, como os realizados por Harris (18). Assim, núcleos de eritrócitos de galinha, fundidos com **Hela Cell** (*) reassumem a transcrição e são sintetizadas "proteínas de pássaro" no citoplasma, depois de alguns dias. O núcleo do eritrócito com genes bloqueados, inativos, foi capaz de reassumir o comando da síntese da hemoglobina de pássaro, reativado por estímulos citoplasmáticos. Diferenciação celular deve ser agora entendida como interação entre citoplasma e genoma (10).

O blastômero seria uma **célula totipotente**. A medida que se procede à formação de tecidos especializados, as células restringem a "**capacidade prospectiva**" (8) e vão-se capacitando, pela restrição ou seleção de genes, a ter uma "**significação prospectiva**" (8). O "**genoma efetivo**" (13) é aque-

le grupo de genes que atuam no pleno exercício funcional da célula diferenciada. A este ponto esta célula tem um fenótipo especial, esperado.

Na nossa maneira de ver, uma célula mobiliza uma coleção de genes comuns a todo o universo celular orgânico, graças a cujas funções a célula sintetiza as proteínas de seu próprio uso, ou "**sedentárias**" ou "**constitucionais**". Todavia, as células mobilizam "**baterias**" diferentes de genes para o exercício de sua função específica. São estes genes, do ponto de vista biomolecular, que marcam sua diferenciação. Eis porque Foulds (13) sugere a existência de um "**genoma total**" (todas as baterias genéticas), o que equivale a dizer o conteúdo global de genes da célula. Jamais as células de metazóario utilizam, a um só tempo, todos os seus genes, toda sua capacidade de atuação gênica. Nas células indiferenciadas ou totipotentes, os genes são **disponíveis** para qualquer solicitação executiva, mas a efetiva ação gênica se faz de modo ordenado, dentro do plano harmônico do organismo programado.

Durante a diferenciação, **mobiliza-se, assim**, um grupo de genes especiais — é o "**genoma efetivo**" (13). Em determinadas circunstâncias — como na metaplasia — um determinado grupo de genes, do genoma global poderá ser ativado e "**expresso**". É o que Foulds considera o "**genoma facultativo**". A célula assume um fenótipo oportuno. Na célula tumoral maligna a solicitação esdrúxula, despropositada, fora do plano harmônico do organismo, genes do "**genoma global**" poderão ser ativados e, desta maneira, as células de um "**oat cell carcinoma**" do brônquio podem sintetizar ACTH, TCH, GH, etc...

Como refere Dustin Jr. (9), "**o citoplasma parece ter o maior papel no desenvolvimento de to-**

* Células cultivadas de um carcinoma espinocelular da paciente — Helen Lane (He.La), também referida como Henriqueta Lacke, desde 1951 em Baltimore (John Hopkins Hospital). O cultivo se mantém agora em muitos laboratórios. Estas células têm sido de muita utilidade em trabalhos experimentais.

das as potencialidades do núcleo e assim está envolvido na diferenciação.

O funcionamento de um gene não é autônomo (25), carecendo de estímulos proprioceptivos ou extraceptivos para fazê-lo atuar. No modelo normal, os estímulos promovem respostas gênicas adequadas, inclusive atendendo aos mecanismos homeostáticos. Atuando diretamente sobre os genes, ou indiretamente, de maneira epigenética e por mecanismos alostéricos, a regulação pode ser alterada e promover modificação na conduta biológica da célula, resultando disto o aparecimento de fenótipos indesejáveis, como, por exemplo, sucede no câncer. Desta maneira, o processo de diferenciação pode ser definido, em termos gênicos, como indução, ativação ou desrepressão de diferentes sistemas-gênicos, em diferentes células (12).

Fatores extracelulares ecológicos (meio interno), tais como substâncias originadas de células vizinhas e tecidos (15—34), influem na diferenciação. A interação tissular específica ganha, também, desta maneira, papel na diferenciação. Esta interação poderá ser o simples contato entre células. Porque as mitoses são pré-requisitos para a diferenciação — as calonas (*) têm, de igual modo, alguma parte na diferenciação. A citodiferenciação é um processo longo. Desde o estímulo até sua evidente concretização, decorre certo tempo, denominado de **latência**. Deve-se, porém, recolocar aqui que a diferenciação **“envolve modificações estáveis e normalmente irreversíveis no programa genético”** (29), quando se trata de tecidos no organismo já formado. Desta maneira, a regulação da atividade gênica toma especial importância.

A mobilização gênica, no sentido da diferenciação, se faz com mobilização sucessiva de genes análogos e diferentes, em cadeia ou cascata. A hemoglobina, por exemplo, é formada por 4 cadeias (tetrâmeros). Nos eritroblastos a hemoglobina fetal é constituída por 2 monômeros alfa e 2 monômeros beta (20). Posteriormente, o gene responsável pela síntese da γ -2, tem sua ação bloqueada e um novo gene responsável pela síntese da hemo-

globina do adulto, traduz, em RNA específico, a formação do monômero beta. A cadeia delta, eventualmente sintetizada, é fonte de expressão de um novo gene (25). O mesmo acontece com a LDH (9).

As histonas (as protaminas nos espermatozoides) bloqueiam os genes de maneira não específica (29). São agentes bloqueantes, sem dúvida, e que podem ser desbloqueadas por proteínas específicas. As histonas são responsáveis pela cromatina que se mostra compacta ao estudo de M.L. (30). Às proteínas não histônicas atribui-se papel na ação desbloqueante das histonas. Este efeito impede a superespiralização do DNA (24) de maneira que se faz possível a ação do RNA — polimerase, ao longo da cadeia do DNA. Entre estas proteínas não histônicas, que provavelmente executam esta ação desbloqueante, citam-se a **proteína ácida** ou a **porção residual** da cromatina. Quando estas frações se associam às histonas para o desbloqueamento, formam complexos insolúveis. Mesmo quando a síntese protéica se detém na célula, o DNA continua desbloqueado. A única maneira da célula livrar-se desta proteína não histônica é entrar em mitose. Após reduplicar o DNA, **“limpase”**, por assim dizer, o DNA desta proteína desbloqueante (9). Então as histonas tornam-se a juntar ao DNA, bloqueando-o. Desta maneira, habilita-se a célula a uma nova programação genética executiva. Eis porque também a célula metaplásica deve se dividir para metamorfosear-se e, ademais, como neste momento, torna-se mais suscetível à transformação cancerosa (22). Agora pode-se estabelecer, dentro do modelo de Tsanev e Sperov (30), as seguintes etapas na diferenciação celular:

1) célula com DNA bloqueado

A célula indiferenciada tem o repertório genético sem expressão. As histonas têm apreciável papel.

* Calonas — termo usado por Bullough (5) para caracterizar certas substâncias complexas que, atuando sobre as células, inibem as mitoses.

2) célula desbloqueada

O DNA, bloqueado com genes estruturais não ativos, não se expressa. No entanto, o desbloqueamento é realizado por proteínas não histônicas, ácidas ou residuais, formando complexos com a histona. O DNA livre torna-se susceptível à ação dos **operadores**, substâncias sintetizadas através dos genes operadores, e assim efetiva sua expressão gênica.

3) A célula está em **transição ativa** quando os genes estruturais livres do bloqueio das histonas iniciam a síntese do RNA e das proteínas específicas, sob o estímulo de substâncias ativadoras.

A diferenciação é, evidentemente, um processo multifásico.

1ª fase — célula está bloqueada com genes estruturais inativos e não sintetiza proteínas específicas.

2ª fase — célula desbloqueada em condições de ter seus genes estruturais ativados por substâncias ativadoras.

As substâncias ativadoras são de origem endógena, embora estímulos externos possam atuar sobre os genes reguladores, modificando o mecanismo normal de ação gênica.

Os estudos do controle da atividade genética em bactérias usam, em geral, uma linguagem diferente — Maniates e Ptashina (24) utilizam a palavra **repressores** em lugar de **ativadores**. Estabelecem que, no **Bacteriófago lambda** os genes são impedidos de atuar por substâncias repressoras, sintetizadas por m.RNA transcrito de gene repressor, bloqueiam o gene operador, impedindo sua expressão. Nos organismos superiores, Davidson e Britten (6) admitem a ação de **ativadores** que determinam especificamente a expressão de genes estruturais. Faz-se, assim, um **"controle positivo"**. O DNA apresenta zonas de nucleotídeos repetidos e zonas de nucleotídeos não repetidos. A seqüência de DNA não repetido define os genes estruturais sobre os quais atuarão os ativadores.

Quanto maior o número de sínteses protéicas diferentes que realiza uma célula, números equivalentes maiores de m-RNA são transcritos em dife-

rentes sítios do seu DNA. Quanto mais diferenciada, menor número de "sets" de genes expressos no genoma. Puderam Britten e Davidson (3) estabelecer que um gene estrutural animal existe no DNA como uma seqüência não repetitiva de 1.200 nucleotídeos.

As zonas de nucleotídeos repetidos são intercaladas com as de nucleotídeos não repetidos.

Os genes estruturais são ativados pelas **"baterias de genes"**, na acepção preconizada por Britten e Davidson. Cada gene pertencente a cada bateria tem seu ponto específico de atuação sobre a área do DNA equivalente ao gene estrutural. Os sítios de iniciação são marcados pela seqüência de nucleotídeos repetidos. E todo o conjunto é ativado em concerto. Esta seqüência também é considerada **"seqüência receptora"** (3). Serve também como sítio de reconhecimento para as macromoléculas ativadoras. A transcrição sucede quando a molécula ativadora liga-se à seqüência receptora no DNA.

DIFERENCIAÇÃO NOS TUMORES

Existem algumas afirmações de que o tumor é, sobretudo, resultado da desregulação gênica (26). Jacob e Monod (21) e Pittot e Hildelberg (27) sugerem que uma estabilidade anormal do controle dos sistemas gênicos determina o câncer. Por isto, Kauffman (23) e Weistein (34) utilizam a expressão — **"diferenciação aberrante"**. O fenômeno assume graus variáveis. Tanto maior a desregulação, tanto mais aparente a perda da diferenciação. Imaginar-se, porém, que um câncer possa originar-se de uma célula em diferenciação terminal, como uma célula escamosa ou nervosa, é pouco crível. A desregulação alcança, seguramente, células indiferenciadas ou protodiferenciadas em tecidos renováveis. Durante a divisão, provavelmente, ou no curso da metaplasia, com genes desbloqueados, atua o cancerígeno desregulando genes, alterando (ensejando mutação) ou liberando genes não programados. Os antígenos onco-fetais, por exemplo, despertam particularmente para este problema da regulação gênica. A produção das proteínas não

programadas para o tipo de célula transformada denota a **expressão** de genes que deveriam estar bloqueados. Os fatores que motivam a desregulação gênica ou outros de natureza epigênica ou "inputs" alostéricos, desreprimem novos genes e a célula tumoral inicia as sínteses de produtos não programados para seu modelo. Stonehill e Bendich (29) usam o termo "**expressão retrogênica**". Brittem e Davidson (3) e Dustin, Jr. (9) admitem que os oncógenos modificam a regulação gênica, liberando genes cuja expressão somente se faz no período fetal. Estas teorias são comumente rotuladas como da "ontogenia bloqueada" (28).

Weistein (34) acredita que muito mais que defeitos de mutação, possa o câncer ser devido à diferenciação aberrante. Pitot e Heildelberger (27) afirmam que a estrutura básica do DNA não se altera e as alterações na célula cancerosa são, mais particularmente, na regulação gênica, com origem na sua maioria epigênica. Eis porque nos tumores indiferenciados as células assumem aspectos embrionários e são capazes de gerar antígenos encontrados em fetos (por exemplo CAE e alfa-feto proteínas). Persistindo algum sentido genético da programação usual, poderão ser encontrados elementos diferenciados, esdrúxulos no seio de células onde o mecanismo genético sofreu maior deterioração.

A ativação de genes não programados, de novo, explica porque ocorre a formação de cartilagem ou osso em adenomas pleomórficos ou a secreção ectópica tumoral de insulina (certos sarcomas), gonadotrofinas, MSH, ACTH, LH e TC em vários tumores malignos, especialmente nos carcinomas broncogênicos.

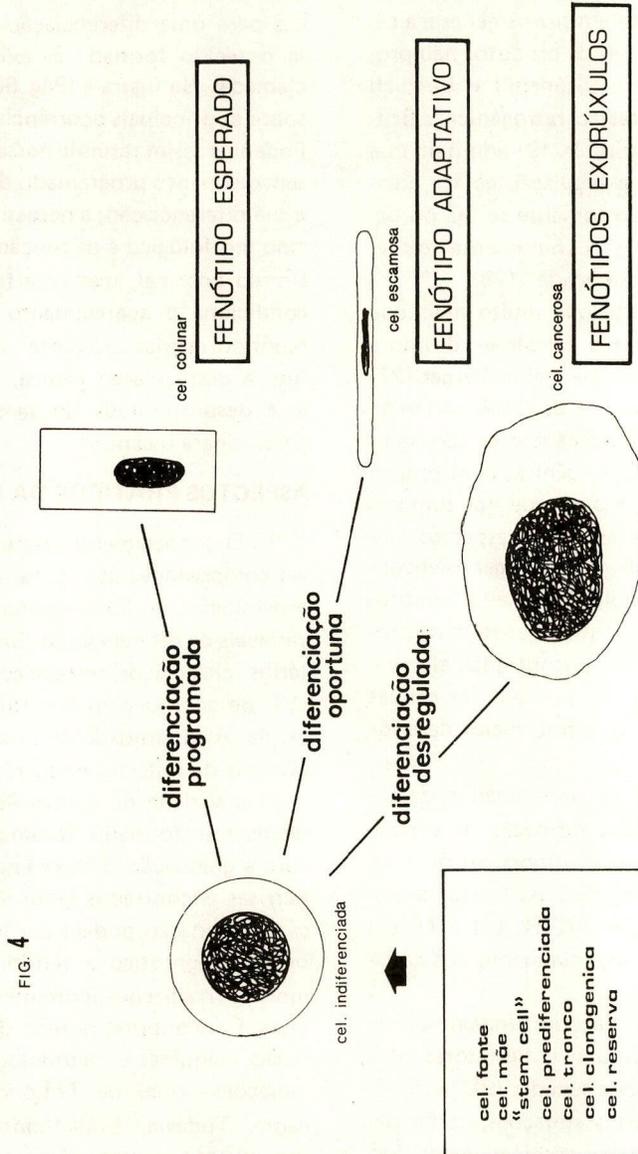
Depois das mitoses, há oportunidade de reprogramação gênica e a influência de fatores citoplasmáticos, epigênicos, pode suceder (9).

METAPLASIA — Em certas situações, como determinismos funcionais, ensejam transformações post-natais de um tecido em outro, morfológica e funcionalmente distintos do que lhes deu origem. Por exemplo: na eversão do colo uterino, o epitélio mucíparo do endocérvice submetido a

condições ecológicas desfavoráveis (ph ácido, trauma e ação bacteriana), transforma-se em epitélio escamoso a partir de células indiferenciadas. Explica-se: em nível molecular, houve ativação de genes para uma diferenciação oportuna, adaptando-se o tecido formado às exigências funcionais reclamadas. Na figura 4 (Pág. 68), são postas as idéias sobre as principais ocorrências na regulação gênica. Podemos assim resumir nossa interpretação: o desenvolvimento programado da célula termina com a sua diferenciação; a necessidade de mudança do tipo morfológico e de função, atendendo a um estímulo anormal, mas com finalidades adaptativas, condiciona o aparecimento circunstancial de um fenótipo celular diferente — é a metaplasia e, por fim, a desregulação gênica, a perturbação anômala e despropositada do sentido da diferenciação determinará o câncer.

ASPECTOS PRÁTICOS DA DIFERENCIAÇÃO

O conhecimento deste processo torna possível compreender que os tumores malignos podem, morfológica e funcionalmente, apresentar graus variáveis de diferenciação. Broder's, baseado em critérios citológicos, estabeleceu quatro graus (I a IV), de acordo com a maturidade alcançada pela célula. A intensidade do hiper cromatismo nuclear, número de mitoses, exuberância do pleomorfismo e a capacidade de formar estruturas esperadas do tecido transformado, foram critérios fundamentais para a graduação. Embora num mesmo tumor possam ser encontrados graus variáveis de diferenciação, a graduação poderá dar informes aceitáveis sobre o prognóstico e sensibilidade relativa do tumor, as irradiações ionisantes e drogas radiomiméticas. É inconteste, porém, que com o advento de novas máquinas e metodologia na terapia pelas irradiações, a lei de Tribondeau tornou-se irrelevante. Todavia, ainda constitui verdade dizer-se que quanto menos diferenciado é o tumor, mais responsivas se tornam as radiações ionisantes. Somente a presença de células indiferenciadas e a mobilização oportuna de genes explicam a regeneração e a metaplasia.



SUMMARY

This work is a review of the process of differentiation, specially considered on its biomolecular level. Differentiation is due to a selective gens regulation mechanisms. Cancer could result of an aberrant gens regulation. In this papper are also presented some practical situations as for exemple the phenomem of metaplasia and the histologic grading of the malignant tumors.

BIBLIOGRAFIA

1. BASERGA, R. and WIEBEL, F. — The cell cycle of mammalian cells. *Acta Path. et Microb. Scand.* 214: 1 – 30, 1970.
2. BOLUND, L. RINGERTZ, NR and HARRIS, H. — Changes in the cytochemical properties of erythrocyte nuclei reactivated by cell fusion. *J. Cell Sci.* 4: 71-87, 1969.
3. BRITTEN, R.J., and DAVIDSON, EH. — Gene regulation for higher cells: a theory. *Science.* 165: 349-357, 1969.
4. BRITTEN, RJ and DAVIDSON, EH. — Repetitive and non-repetitive DNA sequences and a speculation on origins of evolucionary novelty. *Quart. Rev. Biol.* 46: 111-138, 1971.
5. BULLOUGH, WS. — Growth regulation by tissue-specific factors or chalones. In Emmelot P and Muhlbock, O (ED) — Cellular control mechanisms and cancer. Elsevier Publ. Co. Amsterdam. 1964.
6. DAVIDSON, EH and BRITTEN, R.J. — Proceedings molecular aspects of gene regulation in animal cells. *Cancer Res.* 34: 2034-2043, 1974.
7. DE ROBERTIS, EDP, NOWINSKI WM. Y SAEZ, FA. — Biologia celular. El Atheneo. B.Aires. 1970.
8. DRIESCH, H. — Entwicklungsmechanische Studien. I. Der Werth der beiden ersten Furchungszellen in der Echinodermentwicklung. Experimentelle Erzeugung von Theil- und Doppelbildungen. 2 — Über die Beziehungen des Lichtes zur ersten Etappe der thierischens Formbildung. *Zeits f. wiss Zool.* 53: 160-184, 1891. (In Hamilton e col.).
9. DUSTIN, Jr. P. — Cell differentiation and carcinogenesis. A critical review. *Cell tissue kinetics.* 5: 519-533, 1972.
10. EMMELOT, P. — Introduction. In Cellular control mechanisms and cancer, pp. 1-7. Emmelot, P. and Muhlbock, O. (ED). Elsevier. Publ. Co. Amsterdam. 1964.
11. FABRIKANT, JI. — Studies on cell population Kinetics in regenerating liver. In Human tumor cell kinetics. Monograph 30. Natl. Cancer Inst. Washington. 1968.
12. FELDMAN, M. YAFFE, D. and GLOBERSON, A. — Some cellular and molecular aspects of cytodifferentiation. In Cellular control mechanisms and cancer. pp. 60-79. Emmelot, P. and Muhlbock, O (ED). Elsevier Publ. Co. Amsterdam. 1964.

13. FOULDS, L. — Tumor progression and neoplastic development. In Cellular control mechanisms and cancer. Emmelot, P. and Muhlbock, O. (ED). Elsevier Publ. Co. Amsterdam. 1964.
14. GROBSTEIN, C. — Differentiation of vertebrate cells. In The cell. J. Brachet and Mirsky, AE. (ED). Vol. 1 — p. 47. Academic Press. London. 1959.
15. GROBSTEIN, C. — Interaction among cells in relation to cytodifferentiation. In Differentiation and development. Little Brown. Co. Boston. pp. 121-125, 1964.
16. GURDON, JB and BROWN, DD. — Cytoplasmic regulation of RNA synthesis and nucleous formation in developing embryos of *Xenopus laevis*. *J. Mol. Biol.* **12**: 27-35, 1965.
17. HAMILTON, WJ., BOYD, JD, and MOSSMAN, HW. — Human Embriology. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. 2 sd. Ed. 1952.
18. HARRIS, H. SIDEBOTTOM, E., GRACE, DM and BRAMWELL, ME. — The expression of genetic information: a study with hybrid animal cells. *J. Cell. Sci.* **4**: 499-525, 1969.
19. HOWARD, A. and PELC, SR. — SYNTHESIS of desoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage. *Heredity* (suppl.) **6**: 261-273, 1953.
20. INGRAN, VM. — The hemoglobin in genetics and evolution. Columbia Univ. Press. N.Y. 1963.
21. JACOB, F. and MONOD, J. — Symp. Dev. Growth. **21**:30, 1963 (In Dustin, Jr. P).
22. KAUFMAN, S. — Differentiation of malignant to benign cells. *J. Theor. Biol.* **31**: 429-451, 1951.
23. LAJTHA, LG. — Differential sensivity of the cell life cycle. *J. Cell. Comp. Physiol.* **62** (suppl) 141-156, 1965.
24. MANIATIS, T. and PTASHINE, M. — DNA operator-repressor system. *Scient. Amer.* **38**: 64-76, 1974.
25. MARKERT, CL. — Biochemical events during differentiation. In Differentiation and development. Little. Brown and Co. Boston. 1964.
26. PIERCE, GB. and WALLACE, C. — Differentiation of malignant to benign cells. *Cancer Res.* **31**: 127-134, 1971.
27. PITOT, H. and HEILDELBERGER, C. — Metabolic regulatory circuits and carcinogenesis. *Cancer Res.* **23**: 1964-1983, 1963.
28. POTTER, VR. — Recent trends in cancer biochemistry: the importance of fetal tissue. *Canadian Cancer Conf.* **8**: 9-31, 1969.
29. STONEHILL, EH. and BENDICH, A. — Retrogenic expression: the reappearance of embryonal antigen in cancer cells. *Nature* (London) **228**: 370-372, 1970.
30. TSANEV, R. and SENDOV, BL. — Possible molecular mechanisms for cell differentiation in multicellular organisms. *J. Theor. Biol.* **30**: 337-393, 1971.

31. WALKER, PM. — Repetitive DNA in higher organisms. **Prog. Biophy. Mol. Biol.** **23**: 145-190, 1971.
32. WEISS, P. — Perspectives in the field of morphogenesis. **Quaet. Rev. Biol.** **25**: 177-198, 1950.
33. WEISS, P. — Differential growth. Dynamics of development. Academic Press. New York. 1968.
34. WEISTEIN, IB. — Molecular and cellular mechanisms of chemical carcinogenesis. **Adv. Pathobiol.** **2**: 4-9, 1976.
35. WESSELLS, NK. — Tissue interactions and cytodifferentiation. IN *Differentiation and Development*. Little. Brown. Co. Boston. 1964.