



Mecanismos de Disseminação Metastática

Valéria Couto Quintão, Maria Leticia Marques Pinheiro, Andréia Brito Souza, Camila Santos Pereira, Ludmilla Regina de Souza, Marcos Vinicius Macedo de Oliveira, Alfredo Maurício Batista de Paula

INTRODUÇÃO

A metástase é o processo pelo qual células cancerosas deixam o local de desenvolvimento primário do tumor e se instalam em sítios secundários e distantes de onde se iniciaram (COKA et al;2011). Para alcançarem outros órgãos, as vias mais comumente utilizadas pelas células tumorais são a hematogênica e a linfática (FILHO, 2013).

À medida que ocorre a progressão tumoral, há também o aumento da instabilidade genética e epigenética, e, por conseguinte, surge uma população heterogênea de células com as mais diversas características. Elas apresentam crescimento excessivo, perda da regulação proliferativa, angiogênese, aumento da mobilidade e capacidade invasiva. Para que ocorra a invasão dos tecidos adjacentes, é necessário que haja a transposição da membrana basal. Tal passagem pode ser dividida em três etapas básicas que são o ataque à matriz extracelular, a proteólise local e a migração celular propriamente dita (SLEEMANA et al, 2012; WEBER, 2008).

As metástases têm diferentes padrões clínicos de apresentação. Elas podem ser identificadas anos depois de o tumor primário ter sido retirado, podem ser diagnosticadas quando da descoberta do câncer, podem ser a primeira manifestação da doença ou mesmo podem regredir após o tratamento cirúrgico do tumor primitivo (FILHO, 2013). Tal disseminação é um aspecto essencial das neoplasias malignas e sua ocorrência é mais ou menos comum a depender do tipo de câncer estudado, sendo a condição clínica que está mais relacionada à morbidade e ao óbito dos pacientes. (FILHO, 2013; WEBER, 2008)

Há muito tempo, as metástases são alvos de estudos, os quais através da formulação de hipóteses, baseadas em fortes evidências, tentam elucidar aspectos subjacentes a estas (SLEEMANA et al, 2012). A presente revisão pretende apresentar alguns dos principais modelos atuais que se propõem a desvendar mecanismos ligados à gênese e ao desenvolvimento metastático.

DESENVOLVIMENTO

Uma das hipóteses mais aceitas é a do nicho metastático. Depois de deixarem o tumor primário e entrarem na circulação, as células cancerosas podem ser transportadas por todo o corpo. A passagem dessas células para os sítios secundários depende tanto de 9 fatores intrínsecos a elas, quanto do microambiente em que elas poderão instalar-se (SLEEMAN et al, 2012). O nicho metastático é conceituado como o microambiente que detém características propícias ao desenvolvimento de populações de células tumorais advindas de um sítio primário. Acredita-se que os tumores malignos tenham um padrão órgão-específico para metástases. Por exemplo, carcinomas de cólon tendem a metastatizar para o fígado e o pulmão, mas raramente se disseminam para osso, pele e cérebro (SLEEMAN et al, 2012; PONTES, 2011).

Essa discussão de ambiente ideal envolve a ideia de que as células que se destacam do tumor primário têm uma relação do tipo semente-solo com o novo sítio de instalação. As células que se disseminam são as sementes que buscam um “solo” adequado, o qual permita seu desenvolvimento. Logo, os locais onde mais frequentemente ocorrem as metástases, como os ossos, os linfonodos, os pulmões, o fígado e o cérebro expressam determinados fatores de crescimento, citocinas e têm vias de sinalização que são propícias à evolução metastática (RIBATTU et al, 2006; FOKAS et al, 2007; KAPLAN et al, 2006).

Um caso interesse que envolve os constituintes do microambiente é a disseminação para o tecido ósseo. As metástases ósseas são mais comumente originadas de câncer de mama ou de próstata, e enquanto neste tem característica osteoblástica, naquele tendem a ser osteoclástica. Enquanto as metástases osteoblásticas exibem um padrão de citocinas que estimula a atividade produtora dos osteoblastos, como a



FÓRUM ENSINO · PESQUISA
EXTENSÃO · GESTÃO
FEPEG
UNIVERSIDADE: SABERES E PRÁTICAS INOVADORAS
Trabalhos científicos • Apresentações artísticas
e culturais • Debates • Minicursos e Palestras



24 a 27
setembro
Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

www.fepeg.unimontes.br

endotelina, o fator transformador de crescimento β (TGF- β), fator de crescimento tipo insulina (IGF 1 e 2), fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), as osteoclásticas apresentam aumento de outros elementos como Il-11, activin A e MMP1 (FOKAS et al, 2007).

Embora ainda seja alvo de estudos recentes, há alguns elementos que consolidam a hipótese do nicho. Uma delas é a modificação da matriz extracelular (MEC), baseada no remodelamento de seus constituintes, bem como no aparecimento de novos componentes. O aumento na deposição extracelular de fibronectina, tenascin-C, periostin e versican está associado a formação de um ambiente adequado para a instalação secundária de células tumorais. Assim como níveis mais elevados de metaloproteinases (MMP2 e MMP9) são encontrados na matriz, corroborando com seu papel já estabelecido na remodelação da MEC e no desenvolvimento de metástases. Outra enzima com função remodeladora e que tem maior expressão nesse contexto é a lisil-oxidase, a qual é responsável por impedir a ligação entre o colágeno tipo II e a elastina na MEC (SLEEMAN et al, 2012)

A fim de que obtenham bom crescimento e proliferação a população de células no tumor precisa de boa nutrição. Sendo assim, elas se desenvolvem bastante quando encontram um ambiente perivascular que tem a possibilidade de formação de novos vasos, que não apenas nutrem, mas também facilitam sua disseminação (FILHO, 2013; SLEEMAN et al,). Acredita-se que o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF-A) seja uma citocina diretamente relacionada à angiogênese e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de metástases. Isso porque ela atua não somente na maturação de células endoteliais, mas também em células progenitoras do endotélio e da medula óssea hematopoiética possibilitando a neoformação vascular (KAPLAN et al, 2006)

Outra linha corrente para explicar o desenvolvimento de metástases é a teoria genética, na qual alguns genes são responsáveis pela expressão de características fundamentais para que a disseminação ocorra. Entre estas características estão a capacidade proliferativa irrestrita, a perda da sensibilidade aos sinais de controle de crescimento e a evasão aos mecanismos de defesa imunológica (NGUYEN et al, 2007). Quando se trata da teoria genética das metástases, os genes podem ser de dois tipos: genes promotores e genes supressores de metástases (FILHO, 2013).

Os genes associados às metástases estão primeiramente ligados à tumorigênese. Genes como o Herceptin (HER2) e o Caspase 8 estão relacionados ao processo metastático à medida que conferem às células características que permitem sua viabilidade além do tumor primário e posterior instalação em novo local. Diferentemente dos genes promotores, os supressores têm expressão reduzida nas metástases. Isso porque a função a qual eles se prestam tenderiam a reduzir as chances de disseminação, como é o caso da E-caderina e da CD44 que quando presentes promovem a ligação de componentes da matriz extracelular e entre as próprias células, reduzindo, pois, a potencial invasão. O inibidor tecidual de metaloproteinases (TIMP) também é considerado um gene supressor de metástases, uma vez que entre suas inúmeras e complexas interações ele reduz a atividade da metaloproteinases, as quais são enzimas responsáveis pela degradação da matriz extracelular, logo pelo aumento da capacidade invasiva e de formação de metástases (NGUYEN et al, 2007; STARFFORD et al, 2008)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto do câncer, a metástase é a situação mais temida, a que mais se associa à morbimortalidade dos pacientes e a que menos responde aos tratamentos instituídos. Em parte isso se deve ao entendimento ainda não totalmente sedimentado sobre sua origem e evolução. Há uma tendência entre os estudos atuais em buscar a elucidação de todo esse processo. Nesse sentido teorias como a do nicho metastático e a expressão de certos genes se tornam cada vez mais relevantes.

Uma vez que o desenvolvimento de metástases é uma condição potencial no câncer não pode, de forma alguma, ser negligenciado. Portanto, o entendimento dos mecanismos subjacentes a essa disseminação é essencial para que modalidades diagnósticas e, principalmente, terapêuticas sejam desenvolvidas. Pretende-se com isso aumentar não apenas o tempo de sobrevivência das pessoas que sofrem por causa da doença, mas também, e mais importante, melhorar a qualidade de vida com que elas vivem.



FÓRUM ENSINO · PESQUISA
EXTENSÃO · GESTÃO

FEPEG

UNIVERSIDADE: SABERES E PRÁTICAS INOVADORAS

Trabalhos científicos • Apresentações artísticas
e culturais • Debates • Minicursos e Palestras

REALIZAÇÃO:



APOIO:



24 a 27
setembro
Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

www.fepeg.unimontes.br

REFERÊNCIAS

COOKA, L.M; Hursta, D.R; Welch, D.R. **Metastasis suppressors and the tumor microenvironment.** Seminars in Cancer Biology, 2011 21(1): p. 113–122.

FILHO, G.B. **Bogliolo: Patologia Geral.** 5 ed. 2013: Guanabara Koogan.

GARRETT, S.C., et al. **S100A4, a Mediator of Metastasis.** J. Biol. Chem. , 2006. 281(1): p. 677-680.

SLEEMANA, J.P., et al. **Concepts of metastasis in flux: The stromal progression model.** Seminars in Cancer Biology 2012. 22(1): p. 174-186.

WEBER, G.F. **Molecular mechanisms of metastasis.** Cancer Letters 2008. 270(1): p. 181–190.

SLEEMAN, J.P. The metastatic niche and stromal progression. Cancer Metastasis Review, 2012. 31(1): p. 429-440.

RIBATTI, D; Mangialardi, G; Vacca, A. **Stephen Paget and the ‘seed and soil’ theory of metastatic dissemination.** Clin Exp Med 2006. 6: p. 145–149.

PONTES, C.L.S. **Produção recombinante e caracterização de uma desintegrina da peçonha de uma Rinocherothis alternatus (antiga Bothrops alternatus) com atividade antimetastática visando o desenvolvimento de um novo fármaco,** in Centro de Ciências Biológicas e da Saúde 2011, Universidade Federal de São Carlos: São Carlos, SP. p. 119.

FOKAS, E., et al. **Metastasis: the seed and soil theory gains identity.** Cancer Metastasis Review, 2007. 26(1): p. 705-715.

KAPLAN, R.N; Raffi, S; Lyden, D. Preparing the “Soil”: **The Premetastatic Niche.** Cancer Research, 2006. 66(23).

NGUYEN, D.X; Massagué, J. **Genetic determinants of cancer metastasis.** Nature, 2007. 8(1): p. 341-352.

STAFFORD, L.J; Vaidya, K.S; Welch, D.R. **Metastasis suppressors genes in cancer.** The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2008. 40(1): p. 874–891.