

RECENTES ASPECTOS SOBRE A BIOLOGIA DO CÂNCER E DAS METÁSTASES

Amanda Bernardini Piacentini

Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” - UNESP Campus RIO CLARO. E-mail: amanda.piacentini@yahoo.com.br

Hercules Menezes

Docente Doutor no Departamento de Bioquímica e Microbiologia no Instituto de Biociências – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” - UNESP Campus RIO CLARO. E-mail: hermes@rc.unesp.br

RESUMO: Tumores benignos e malignos são expansões clonais de células diferenciadas que apresentam vantagens proliferativa e adaptativa, resistindo ao controle do organismo. Tumores malignos têm a capacidade de formar tumores secundários, através do deslocamento de células cancerígenas de um local para o outro, no processo conhecido como metástase. As metástases são resultado da boa adaptação das células cancerígenas neste novo microambiente, requerendo propriedades adaptativas tanto das células do tumor de origem como do próprio local de instalação do tumor secundário.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer; Metástases; Células Cancerosas.

LATEST ASPECTS ON THE BIOLOGY OF CANCER AND METASTASES

ABSTRACT: Benign and malign tumors are clone expansions of differentiated cells with proliferation and adaption assets and resist control by organism. Malign tumors form secondary tumors by the displacement of cancerigenous cells from one place to another in the metastases process. The latter are the result of good adaptation of cancerigenous cells in the new microenvironment requiring adaptive qualities of cells from the originating tumor and from the place in which the secondary tumor has installed itself.

KEYWORDS: Cancer; Metastases; Cancerous Cells.

INTRODUÇÃO

Os tumores benignos e malignos são caracterizados pela habilidade de grande crescimento, através da divisão de suas células e de escaparem ao controle do hospedeiro; são uma expansão clonal de células transformadas, as quais adquirem vantagem proliferativa através de um processo de múltiplos passos. As células de tumores benignos apresentam uma taxa de diferenciação maior que as células malignas. Assim, não sofrem muitas mitoses para se proliferarem e, sim, para tornarem-se diferenciadas, o que, desta maneira, torna o crescimento pouco acelerado quando às malignas, as quais apresentam um

teor de mitoses elevado, acelerando seu progresso. Já as células malignas possuem a propriedade de se disseminar entre tecidos normais, formando tumores secundários, fato não observado em células benignas. Este processo de deslocamento de células cancerígenas de um determinado local para outro, implicando na formação de um novo tumor neste local, é conhecido como metástase.

Reconhecidas há mais de 100 anos, as metástases com formação dos tumores malignos estão associadas a aproximadamente 90% das mortes por câncer (CHAFFER; WEINBERG, 2011). E mesmo com grandes avanços da oncologia, ainda é um processo pouco compreendido. Pesquisas recentes têm evidenciado uma sequência concatenada de transformações, designada de “cascata metastática” (KLEIN, 2008), onde duas fases são bem evidentes: a primeira abrangendo a translocação física da célula cancerígena de seu local original, enquanto a segunda abrange a multiplicação desta célula neste novo local.

Desde a década de 1970, uma série de estudos marcou uma nova era na compreensão dos tumores, apontando para a grande heterogeneidade celular no interior de um tumor (FIDLER, 1973; FIDLER; KRIPKE, 1977). Nestes estudos fica evidenciado que, no interior de uma população celular de tumor, coexistem diferentes subpopulações, de variados graus de competência metastática e que a primeira expressão de uma característica metastática era o incremento na capacidade de uma determinada célula se desprender da matriz extracelular (WEISS, 1979).

Este processo de estabelecimento do tumor e a sua metástase é resultado de eventos multifatoriais. Além das propriedades intrínsecas ao tumor, como acúmulo de mudanças genéticas nas células transformadas, o microambiente onde está inserido este tumor, bem como o microambiente no qual as células metastáticas irão se fixar, desempenham importantes papéis no desenvolvimento da cascata metastática, já que são os microambientes tumorais que irão promover o câncer, isto é, atuar em sua

manutenção.

Os diferentes tumores malignos iniciam a cascata metastática com o desprendimento de uma célula com potencial metastático da sua colônia primária de células que formam o tumor benigno. A partir daí esta célula está apta a se deslocar até um tecido distante.

Este deslocamento pode ser feito através da circulação sanguínea, linfática (SLEEMAN; THIELE, 2009) e nas cavidades do corpo como peritônio, pleura ou espaços subaracnoideo (BACAC; STAMENKOVICON, 2008). Mais recentemente metástases têm sido observadas após transplante de tecidos (AKTAS et al., 2011) e, em raros casos, através de transferência materno-fetal (ISODA et al., 2009). Por ser a principal via de translocação, este artigo estará restrito ao deslocamento através da circulação sanguínea.

A grande maioria das células metastáticas é destruída por apoptose ou através da ação lítica de células citotóxicas. As sobreviventes se estabelecem fixando-se na nova região onde podem ou desenvolver novos tumores ou mesmo manter-se em repouso. Das centenas de células que entram em circulação, apenas cerca de 0,01% delas chega a desenvolver novos tumores (CHAMBERS; GROOM; MACDONALD, 2002). Neste novo microambiente, estas células metastáticas iniciam a segunda fase, denominada de fase de colonização, na qual proliferam e formam um tumor secundário macroscópico.

Ao final do Século XIX, o cirurgião inglês Stephen Paget publicou uma hipótese conhecida como “semente e solo”. Após um estudo com dados colhidos em mais de 900 autópsias, Paget concluiu que as células metastáticas não se dispersavam aleatoriamente pelo corpo, ao contrário do que se supunha na época. Esta hipótese propunha que a proliferação e disseminação das células cancerígenas não ocorriam ao acaso (PAGET, 1989). Através de uma metáfora, na qual a semente de cada planta germina e se desenvolve em um solo específico, as

distintas células de tumores (sementes) apresentavam uma afinidade com o ambiente de certos órgãos (solo). Todos os órgãos podiam receber estas “sementes”, entretanto estas apenas germinavam no solo compatível.

Esta hipótese “semente e solo” perdurou por exatos trinta anos, quando James Ewing propôs que a disseminação metastática era determinada por condições físicas e anatômicas do sistema vascular (EWING, 1928). Na década de 1970, com os primeiros estudos do papel das citocinas como sinalizadores moleculares, principalmente interleucinas, ocorre um retorno à hipótese de Paget, atribuindo ao microambiente do entorno da célula metastática o determinismo para a sua fixação em um local estabelecido (SUGARBAKER, 1979).

A compreensão destes microambientes moleculares e a relação formada entre eles e as células metastáticas é, hoje em dia, um dos principais focos de atenção da oncologia. Compreender quais os sinais moleculares que estimulam o estabelecimento do fenótipo metastático, certamente permitirá que pacientes diagnosticados com câncer em estágio inicial possam receber uma terapia mais eficiente, que evite o desprendimento bem como a fixação de células metastáticas.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 FASE 1 – TRANSLOCAÇÃO DE CÉLULAS METASTÁTICAS DO TUMOR PRIMÁRIO PARA NOVOS LOCAIS.

Está bem estabelecido que, em um mesmo tecido, as células cancerígenas apresentam características morfológicas e moleculares diferentes das células normais. Além disso, também é aceito que no estroma tumoral, além das células tumorais, são encontrados diferentes tipos de células normais, tais como células endoteliais do sistema circulatório e linfático, como fibroblastos, que são células constituintes do tecido conjuntivo (JUNQUEIRA;

CARNEIRO, 2004), pericitos, que são células mesenquimais associadas à parede dos vasos sanguíneos, servindo como suporte para estes, sendo que podem se diferenciar em outros tipos celulares, como fibroblastos e macrófagos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004), células-tronco mesenquimais (células de diferenciação), mastócitos, macrófagos, neutrófilos, plaquetas, células B, Natural Killer (NK), T Helper (Th) e T Killer (Tk), células presentes no sistema imunológico (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; JOYCE; POLLARD, 2009).

Até início da década de 2000, a proliferação metastática no interior de um tumor era vista como sendo descontrolada e desorganizada. Entretanto, nos últimos anos esta visão mudou. Hoje em dia sabemos que, durante a proliferação das células metastáticas, as interações entre elas bem como com a matriz extracelular é feita de maneira muito mais rápida, quando comparadas com células normais. Estas interações mais rápidas, quando em comparação às células normais, são vistas como uma das características marcantes do chamado “fenótipo metastático”, que possibilita um descolamento destas do resto do tumor primário, caracterizando a etapa inicial das metástases. Recentes estudos genômicos de câncer, tanto analisando o genoma de indivíduos portadores de tumores, bem como comparando o genoma de células transformadas de um tecido com células normais deste mesmo tecido, têm trazido alguns esclarecimentos sobre a dinâmica do câncer.

Um destes estudos evidenciou resultados bem promissores na procura de uma assinatura molecular de metástase em algumas células de tumores primários sólidos (RAMASWAMY et al., 2003). A análise no perfil da expressão gênica de 12 nódulos de adenocarcinoma metastático (câncer originário de tecido glandular), de diversas origens (pulmão, mama, próstata, colorretal, útero e ovário), quando comparados com o perfil de expressão gênica de 64 adenocarcinomas primários, revelou o envolvimento de 128 genes que distinguem adenocarcinomas primários e metastáticos. Alguns

destes genes já estavam ativados no interior do tumor primário.

Para que as células de tumor primário iniciem uma metástase é necessário que estas adquiram a habilidade de migração e invasão de tecidos. Tais capacidades permitem que as células se descolem de sua colônia original e se movam através da matriz extracelular do tecido circundante até a corrente sanguínea e os vasos linfáticos, os quais promovem a via de acesso para locais secundários.

Invadopodias são protusões do citoplasma, que permitem a mobilidade de células metastáticas no interior dos tecidos, células cancerígenas não invasivas não apresentam estas estruturas (BUCCIONE; ORTH; McNIVEN, 2004). A superfície extracelular destas invadopodias expressa diversos receptores de adesão, como, por exemplo, proteases (CALDIERI et al., 2009). Estas moléculas de superfície permitem que a célula metastática degrade a matriz extracelular e promova a tração necessária para a locomoção da célula metastática. Neste processo estão envolvidas duas importantes GTPases: a RhoA e a RhoC. Recentemente uma equipe de pesquisadores (YU et al., 2011) identificou duas novas moléculas, que regulam a atividade da enzima RhoC, denominadas respectivamente de p190RhoGEF e p190RhoGAP. Esta última já havia sido identificada como um marcador molecular para diagnóstico de câncer de mama (BRAVO-CORDERO, 2011).

A atividade de RhoC apresentou uma correlação positiva com o aumento da invasão e mobilidade de células tumorais. O controle e regulação da atividade desta enzima, mediado por um fármaco, está sendo visto como uma alternativa terapêutica para o controle da metástase, inibindo-se a formação de invadopodias (GIANG, 2011). Estes estudos foram efetuados tanto *in vitro* como *in vivo*.

Embora a propagação das células cancerígenas se processe quase que por completo através da corrente sanguínea, a primeira indicação clínica de disseminação da metástase pode ser visualizada pela presença deste tipo de célula no

interior de nódulos linfático adjacentes ao local de formação do tumor primário (JOYCE; POLLARD, 2009). Fig 1.

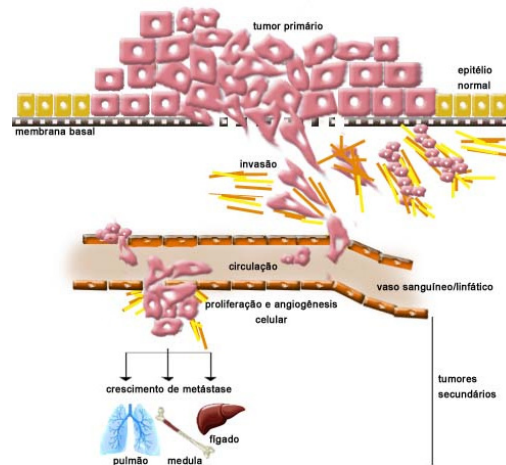


Figura 1 Esquema geral da dinâmica das metástases

O ponto central no melhor entendimento desta fase é a identificação e compreensão do microambiente em que o tumor primário encontra-se. Em alguns experimentos, claramente o microambiente pode inibir o desprendimento de células metastáticas (SUZUKI et al., 2006). Entretanto, outros estudos apontam para o fato de que alguns microambientes, como o embrionário, apresentam a habilidade de estimular e reprogramar células tumorais para malignas (HENDRIX et al., 2007).

Alterações em algumas sequências gênicas ou interferências epigenéticas (POSTOVIT et al., 2006) são apontadas como fatores desencadeadores das expansões clonais que ocorrem no interior do tumor primário, necessárias para a formação de células metastáticas.

As células que formam um tumor apresentam diferentes e distintos graus de diferenciação. Algumas são nitidamente diferenciadas, outras, entretanto, são tipicamente células-tronco cancerosas. Entre estes extremos, vamos encontrar toda uma gradação de estados de diferenciações (AL-HAJJ et al., 2003). Ainda recentemente, tem-se comparado o tumor

sólido com um órgão, mostrando que este não é apenas um conjunto aleatório de células, mas que se assemelha, na maneira constitutiva, com um órgão anormal, devido apresentar vários tipos celulares, gradação de estados de diferenciação e componentes da matriz extracelular, como também desenvolver interações complexas entre estes componentes e com o organismo todo, diferenciando-se de um órgão “normal” por não ter a função de suportar a sobrevivência deste corpo. (EGEBLAD; NAKASONE; WERB, 2010)

A compreensão sobre a biologia do câncer que se vislumbra hoje em dia é de que o tumor primário é constituído de diferentes populações de células com diferentes resistências à apoptose (MEDINA-RAMIREZ et al., 2011) e diferentes graus de mobilidade (QIAN; POLLARD, 2010). Esta diversidade celular, de certa maneira fortalece a potencialidade de um tumor em liberar agentes invasores de diferentes tecidos, com diferentes malignidades.

2.2 TRANSIÇÃO EPITELIAL - MESENQUIMAL

Um padrão histológico típico em tumores é a presença de células individualizadas na periferia de tumores. Durante um bom período de tempo, embora os patologistas considerassem estas células como células malignas com potencial metastático, não se tinham uma compreensão clara do processo de transição epitelial-mesenquimal (EMT). Esta mudança peculiar na arquitetura tecidual do tumor possibilita a produção de células mesenquimais aptas à migração, a partir do rompimento das ligações e adesões de células epiteliais parentais, individualizando estas células do tumor original (SÁNCHEZ-TILLÓ et al., 2011).

As bases moleculares associadas a esta transição ainda não estão bem elucidadas, mas sabe-se que várias vias metabólicas interconectadas convergem para a regulação da E-cadeína, uma típica molécula presente em células epiteliais. Diversos cânceres com grandes propriedades

invasivas apresentam o gene de E-cadeína inativado (IWATSUKI, 2010). Um fato interessante e importante deste programa é que ele é reversível, isto é, células recentemente induzidas a mesenquimais podem, através da transição mesenquimais-epiteliais, voltar ao estado epitelial (CHAFFER et al., 2011).

A sinalização das células vizinhas ao câncer, sejam elas fibroblastos, granulócitos, macrófagos ou células-tronco mesenquimais, durante a tumorigênese cria um microambiente adequado para a liberação dos sinais da EMT.

Células mesenquimais e epiteliais diferem em várias características fenotípicas e funcionais. Esta conversão epitelial-mesenquimal ocorre normalmente durante a embriogênese, tanto na endoderme como na mesoderme (RADISKY, 2005). Em ausência de EMT o desenvolvimento não passa do estágio de blástula. Excelentes revisões sobre a biologia e patologia da EMT, bem como a complexa rede metabólica que orchestra esta transição foram recentemente publicadas (BAUM; SETTLEMAN; QUINLAN, 2008; POLYAK; WEINBERG, 2009).

2.3 CÉLULAS TUMORAIS CIRCULANTES

Células com fenótipo cancerígeno, encontradas no sangue periférico são denominadas células tumorais circulantes (CTC). A intensidade no número de CTC disseminadas mantém uma correlação direta com o aumento da carga metastática e com a agressividade do tumor. Isto é bem evidenciado em câncer de mama e de medula óssea, ou seja, quanto maior for a disseminação das células cancerígenas maior será a atividade metastática e, assim, maior a agressividade e malignidade do tumor. Como desdobramento direto haverá a redução do tempo de vida do paciente.

A presença de CTC foi primeiramente descrita em meados do Século XIX (ASHWORTH, 1869), através de exames microscópicos no sangue periférico de cadáveres de pacientes com câncer.

Diversas técnicas moleculares, recentemente desenvolvidas, têm facilitado a detecção e

classificação destas células bem como a formulação de um diagnóstico mais preciso através de exames de sangue (DOTAN et al., 2009).

Em um estágio inicial da doença, a detecção de CTC pode auxiliar na avaliação da malignância, predição do risco de doença metastática e na prognose. Em estágios avançados são de extrema importância para o monitoramento da resposta aos tratamentos. Nos dois cenários da doença, esta detecção de CTC indicará as decisões de tratamento a serem aplicadas.

Na realidade as CTC representam uma reduzida fração de células metastáticas desprendidas do tumor primário. Grande parte das células metastáticas acaba sendo removida da circulação, ou decorrente do seu tamanho, superior ao diâmetro de pequenos capilares, ou devido ao seu glicocálice avantajado, decorrente da adesão de diversos fatores solúveis, dentre eles o fator de agregação plaquetária e posteriormente plaquetas. (ERPENBECK; SCHÖN, 2010).

Células de carcinomas circulantes apresentam diâmetros em torno de 20-30 μm , tamanho considerado demasiadamente grande para a passagem por um capilar (aproximadamente 8 μm). Assim, pouco antes das células-tronco cancerosas serem liberadas pelos tumores para a circulação venosa, elas ligam-se aos capilares durante a primeira passagem pelo coração (VAN ZIJL; KRUPITZ; MIKULITS, 2011). No entanto, há a possibilidade de que algumas poucas células-tronco possam penetrar o interior destes capilares, através de uma característica plástica das mesmas. Outro fato a se considerar é que células-tronco cancerosas apresentam tempo de vida curto quando em circulação; assim, quanto mais rápido encontrarem um lugar para iniciar a metástase, melhor para a sobrevivência delas (WANG et al., 2011).

Além disso, há uma proteína de fator tecidual encontrada na superfície das células cancerosas, a qual atrai um grande número de plaquetas, aumentando, assim, o diâmetro destas células

(KUNITA et al., 2011). Tal fato sugere que as células-tronco cancerosas não apresentam essa proteína, o que as deixa livre da agregação das plaquetas, possibilitando também a detecção destas no sangue, já que esta agregação impede a identificação de antígenos marcadores na superfície celular das células-tronco. Estes antígenos marcadores são amplamente utilizados para identificar células-tronco; porém, durante o processo de transição epitelial-mesenquimal, as células-tronco perdem esses marcadores de superfície (cadherin switch), dificultando a sua identificação (CAVALLARO; CHRISTOFORI, 2004).

Mesmo com essas dificuldades, o estudo das células-tronco na circulação pode acarretar uma série de benefícios, tais como a diferença entre as células-tronco do tumor primário e as células-tronco migrantes, oferecendo também a perspectiva de um diagnóstico com maior precisão e prontidão aos pacientes.

Já no leito capilar de um novo tecido, as células-tronco devem extravasar e invadir este tecido as quais estão relacionadas também com a formação de metástases.

A formação de metástases está relacionada também ao tipo de tecido em que está alojada. Os capilares sinusoides da medula óssea, por exemplo, são formados a partir de uma camada simples de células endoteliais, a fim de facilitar o tráfico normal das células hematopoiéticas dentro e fora da medula. No entanto, esta rota também pode ser um caminho de menor resistência para as células do carcinoma, sugerindo assim, o porquê da medula ser um local com alto índice de metástases (SILBERMANN, 2011).

2.4 FASE 2 – COLONIZAÇÃO E ADAPTAÇÃO DAS CÉLULAS CANCERÍGENAS DISSEMINADAS

Para a colonização do sítio metastático estão envolvidos complexos fenômenos de interação entre a célula invasora e o microambiente do local no órgão

a ser colonizado (MAREEL; CONSTANTINO, 2011).

A instabilidade do genoma das células tumorais disseminadas, desencadeadas por mutações ou fatores epigenéticos, acaba gerando populações diversas de células que serão selecionadas nos diferentes microambientes a serem colonizados. Quando isoladas e mantidas *in vitro*, os fenótipos metastáticos órgão-específicos muitas vezes apresentam-se estáveis, sugerindo que as alterações genéticas ou epigenéticas acabaram se fixando nestas populações (SIGALOTTI et al., 2011).

Os estudos sobre a metástase em ossos fornecem uma visão mais geral sobre alguns detalhes da sinalização que ocorre em uma colonização órgão-específica. Os ossos, bem como o fígado e o pulmão fornecem um microambiente preferencial para o estabelecimento e colonização de células metastáticas provenientes de tumores primários de mama (SILBERMANN, 2011).

Durante o estabelecimento de células de câncer de mama em ossos, para o desenvolvimento de metástase osteolítica, estas células produzem IL-11, IL-6 e TNF α que induzem à formação de osteoclastos, bem como estimulam estes novos osteoclastos a promoverem a lise dos ossos, através da produção de fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) (ZHANG et al., 2010).

Esta estratégia de invasão não é observada quando células de câncer de mama se estabelecem em outros microambientes de outros órgãos. A dinâmica de colonização em pulmão e fígado é bem complexa e muito pouco conhecida.

Entre os diferentes elementos envolvidos no controle dos processos neoplásicos as quimiocinas desempenham um importante papel (ROT; VON ANDRIAN, 2004). Esta superfamília de citocinas está envolvida na intrincada rede de interações que se estabelece desde a emergência do tumor primário, da metástase e no estabelecimento do tumor maligno. Entretanto, a atividade multifacetária das

quimiocinas torna difícil elucidar de maneira mais precisa o seu papel nos processos de tumorigênese (BEN-BARUCH, 2006).

Algumas situações de adaptações, como a ativação de certos genes podem, simultaneamente, conferir uma capacidade de colonização de diversos tipos de tecido, reduzindo, então, a diversidade dos programas de adaptação, isto é, um mesmo programa pode adaptar mais de um tipo de tumor, fazendo-o abranger um número mais amplo de locais de fixação. Além disso, já se sabe que metástases de certos cânceres agem de maneira muito mais rápida que a de outros. Metástases de câncer de pulmão se disseminam muito mais rápido para diversos locais de estabelecimento dos tumores secundários, quando comparadas com metástases de câncer de mama e próstata, as quais apresentam certa lentidão e um limite nesse espectro de disseminação (HESS et al., 2006). Estas constatações fortemente sugerem que algumas células neoplásicas conseguem se adaptar prontamente ao novo tecido de colonização, enquanto outras passam por mudanças muito mais complexas na expressão gênica dos programas, para que estes obtenham sucesso na disseminação.

Outro fator importante a ser considerado é que não se sabe ao certo o quanto a colonização depende das mudanças epigenéticas e das mutações gênicas no genoma do carcinoma (SIEGMUND et al., 2011). Porém, muitos progressos foram dados na compreensão bioquímica das células do carcinoma para sua proliferação nos novos tecidos. Como exemplo, tem-se a colonização das células de câncer de mama, especificamente, para pulmão, ossos ou cérebro (BOS et al., 2009).

Os padrões de expressão gênica sugerem que as células dentro do carcinoma primário adquirem padrões que permitem a colonização de órgãos-alvo específicos. Tais conclusões são apoiadas em estudos de subpopulações de células dentro do carcinoma primário. Estas são geneticamente distintas e são responsáveis pelas metástases (GERSTUNG et al., 2011). Ainda não se sabe ao certo como esse

mecanismo ocorre, porém, estes programas de adaptação podem ser dirigidos por programas de diferenciação de células normais, por alterações genéticas somáticas ou por alterações epigenéticas, as quais foram selecionadas durante várias etapas de progressão do tumor. A alta plasticidade destes programas e principalmente as ocorrências de reversibilidade são fortes sugestões para supomos o envolvimento de alterações epigenéticas.

A colonização de um novo sítio não é um processo eficiente, já que muitas células metastáticas, que conseguem se deslocar de um sítio primário para um secundário, sofrem apoptose dentro de 24hrs após o extravasamento (KIM et al., 2004).

Algumas análises clínicas e experimentais mostram que as células sobreviventes, que persistem nos sítios metastáticos, podem existir em três estados: num estado de dormência, onde as células cancerígenas estão de maneira quiescente e não proliferativas como micrometástases (BALIC et al., 2010) permanecendo como pequenas lesões devido ao equilíbrio entre proliferação e apoptose; ou ainda, crescendo ativamente e formando macrometástases (PERENTES et al., 2011). No entanto, não há ainda uma compreensão aceitável sobre quais mecanismos estão envolvidos na entrada em um destes estados. Principalmente decorrente da falta de modelos apropriados e a dificuldade de se estudar casos de dormência.

Uma colonização bem sucedida inclui uma alta capacidade em adquirir uma eficiente estimulação mitogênica, a partir de fatores de crescimento e citocinas. Estas já devem estar presentes no novo ambiente colonizado e deve haver um suprimento de sangue adequado para a sobrevivência dos novos tumores. A divisão celular ativa é essencial para as alterações genéticas e epigenéticas, já que as variantes resultantes surgem nas micrometástases. Estas diversas variantes fenotípicas serão testadas e, conseqüentemente, selecionadas células portadoras de alterações que confirmam altas vantagens à adaptação ao ambiente. Há também a possibilidade

do ambiente secundário mudar ao longo do tempo, devido a doenças, envelhecimento, ou ferimentos, que acabam induzindo a disseminação celular a partir de um estado de dormência (CHIMONIDOU et al., 2011).

A conseqüência de uma metástase bem sucedida está expressa na rápida expansão de macrometástases, as quais também servem de foco para a dispersão de metástases secundárias. Um fato importante é que muitas destas metástases podem agora tornar-se programas de colonização funcional, capacitados para colonizar diferentes tecidos.

Os mecanismos moleculares envolvidos na colonização do cérebro por células do câncer de mama são em grande parte desconhecidos. Uma das principais questões relativas a esta metástase refere-se ao rompimento da barreira hematoencefálica por estas células. Recentemente um grupo de pesquisadores (BOS et al., 2009), através da análise de expressão gênica dessas células, juntamente com a análise funcional, identificaram a enzima ciclooxigenase 2 (COX2) (também conhecida como PTGS2), o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o fator de crescimento semelhante ao EGF ligado à heparina (HB-EGF) e a enzima 2,6-sialiltransferase (ST6GALNAC5). Estas quatro moléculas mostraram-se importantes mediadores envolvidos na passagem de células através da barreira hemato-encefálica. Neste estudo, o grupo propõe um interessante modelo para a interação metastática órgão-específica. (Tabela 1)

Tabela 1 Principais tipos de câncer e seus principais sítios de metástases. (Adaptado de National Cancer Institute – USA).

TIPO DE CÂNCER	PRINCIPAIS SÍTIOS DE METÁSTASES
Mama	Pulmões – Fígado – Ossos
Cólon	Fígado – Peritônio - Pulmões
Rins	Pulmões – Fígado – Ossos
Pulmões	Glândula Adrenal – Fígado
Melanoma	Pulmões – Músculos – Fígado
Ovário	Peritônio – Fígado – Pulmões
Pâncreas	Fígado – Pulmões – Peritônio
Próstata	Ossos – Pulmões – Fígado
Reto	Fígado – Pulmões – Glândula Adrenal
Estômago	Fígado – Peritônio – Pulmões
Tireoide	Pulmões – Fígado – Ossos
Útero	Fígado – Pulmões – Peritônio

Fonte: National Cancer Institute, 2012.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As células cancerígenas apresentam grande heterogeneidade dentro do tumor, a qual se deve, em grande parte, à presença de subpopulações de células fenotipicamente distintas, porém genotipicamente idênticas. Esta distinção fenotípica implica na boa compreensão do comportamento e progressão, tanto dos tumores como de suas terapias.

Observa-se uma tendência a salientar a atenção nas células-tronco cancerosas. O papel destas células é de extrema importância na formação de metástases, já que são elas as percussoras iniciais do processo metastático.

Outro aspecto importante das metástases está no destino das células do carcinoma depois de disseminadas para órgãos distantes. A autorrenovação destas células é uma condição essencial para a colonização bem sucedida do tumor em novos tecidos, porém, a colonização é dependente de uma grande variedade de programas de adaptação, que são processos ainda pouco conhecidos e estudados, devido a evolução da doença metastática ser um processo dinâmico, influenciado por diversas linhagens celulares, microambientes

alterados, distintas restrições anatômicas e múltiplas alterações genéticas e epigenéticas. Estas conclusões mostram que os últimos avanços na compreensão da cascata metastática delineiam uma nova e positiva perspectiva sobre as metástases, ampliando as descobertas sobre o câncer e dando mais alguns passos em seu entendimento e na busca de sua cura ou no seu controle, para um bom convívio com o câncer.

REFERÊNCIAS

- AKTAS, S. et al. Long-term results of incidental hepatocellular carcinoma after liver transplant. **Exp Clin Transplantat.**, v. 9, n. 3, p. 187-90, jun. 2011
- AL-HAJJ, M. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.**, v. 100, n. 7, p. 3983-3988, apr. 2003.
- ASHWORTH, T. R. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death. **Australian Medicine Journal**, v. 14, p. 146-147, 1869.
- BACAC, M.; STAMENKOVIC, I. Metastatic Cancer Cell. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**. v. 3, p. 221-247, 2008.
- BALIC, M. et al. Micrometastasis: detection methods and clinical importance. **Cancer Biomark.**, v. 9, n. 1-6, p. 397-419, 2010.
- BAUM, B.; SETTLEMAN, J.; QUINLAN, M. P. Transitions between epithelial and mesenchymal states in development and disease. **Semin Cell Dev Biol.**, v. 19, n. 3, p. 294-308, jun. 2008.
- BEN-BARUCH, A. The multifaceted roles of chemokines in malignancy. **Cancer Metastasis Rev.**, v. 25, n. 3, p. 357-371, sep. 2006
- BOS, P. D. et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. **Nature**, v. 459, n. 7249, p. 1005-1009 jun. 2009.
- BRAVO-CORDERO, J. J. et al. A novel spatiotemporal RhoC activation pathway locally

- regulates cofilin activity at invadopodia. **Curr Biol.**, v. 21, n. 8, p. 635-644, apr. 2011.
- BUCCIONE, R.; ORTH, J. D.; McNIVEN, M. A. Foot and mouth: podosomes, invadopodia and circular dorsal ruffles. **Nat Rev Mol Cell Biol.**, v. 5, n. 8, p. 647-657, aug. 2004.
- CALDIERI, G. et al. Cell and molecular biology of invadopodia. **Int Rev Cell Mol Biol.**, v. 275, p. 1-34, 2009.
- CAVALLARO, U.; CHRISTOFORI, G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 2, p. 118-32, february, 2004.
- CHAFFER, C. L.; WEINBERG, R. A. A Perspective on Cancer Cell Metastasis. **Science**, v. 331, n. 6024, p. 1559-1564, mar. 2011.
- CHAFFER, C. L. et al. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.**, v. 108, n. 19, p. 7950-7955, apr. 2011.
- CHAMBERS, A. F.; GROOM, A. C.; MACDONALD, I. C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. **Nat Rev Cancer**, v. 2, n. 8, p. 563-572, aug. 2002.
- CHIMONIDOU, M. DNA methylation of tumor suppressor and metastasis suppressor genes in circulating tumor cells. **Clin Chem.**, v. 57, n. 8, p. 1169-1177, aug. 2011.
- DOTAN, E. et al. Circulating tumor cells: evolving evidence and future challenges. **Oncologist.**, v. 14, n. 11, p. 1070-1082, nov. 2009.
- EGEBLAD, M.; NAKASONE, E.S.; WERB, Z. Tumors as Organs: Complex Tissues that Interface with the Entire Organism. **Dev Cell**, v. 18, n. 6, p. 884-901, jun. 2010
- ERPENBECK, L.; SCHÖN, M.P. Deadly allies: the fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells. **Blood**, v. 115, n. 17, p. 3427-3436, apr. 2010.
- EWING, N.J. Neoplastic diseases. ed. 3. Philadelphia: [s.n.], 1928.
- FIDLER, I. J. Selection of successive tumour lines for metastasis. **Nature: New Biology**, v. 242, n. 118, p. 148-149, apr. 1973.
- FIDLER, I. J.; KRIPKE, M. L. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. **Science, New Series**, v. 197, n. 4306, p. 893-895, aug. 1977.
- GERSTUNG, M. et al. The temporal order of genetic and pathway alterations in tumorigenesis. **PLoS One**, v. 6, n. 11, p. 27136, nov. 2011.
- GIANG HO, T. T. et al. RhoGDI α -dependent balance between RhoA and RhoC is a key regulator of cancer cell tumorigenesis. **Mol Biol Cell.**, v. 22, n. 17, p. 3263-3275, sep. 2011.
- HENDRIX, M. J. et al. Reprogramming metastatic tumour cells with embryonic microenvironments. **Nat Rev Cancer**, v. 7, n. 4, p. 246-255, apr. 2007.
- HESS, K. R. et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. **Cancer**, v. 106, n. 7, p. 1624-1633, apr. 2006.
- ISODA, T. et al. Immunologically silent cancer clone transmission from mother to offspring. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.**, v. 106, n. 42, p. 17882-17885, october, 2009.
- IWATSUKI, M. et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. **Cancer Sci.** v. 101, n. 2, p. 293-299, feb. 2010.
- JOYCE, J. A.; POLLARD, J. W. Microenvironmental regulation of metastasis. **Nat Rev Cancer.**, v. 9, n. 4, p. 239-252, apr. 2009.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10 ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2004.
- KIM, J. W. et al. Rapid apoptosis in the pulmonary vasculature distinguishes non-metastatic from metastatic melanoma cells. **Cancer Lett.**, v. 213, n. 2, p. 203-212, sep. 2004.
- KLEIN, C. A. Cancer. The metastasis cascade. **Science**. New York, v. 321, n. 5897, p. 1785-1787, sep. 2008.

- KUNITA, A. et al. Podoplanin is regulated by AP-1 and promotes platelet aggregation and cell migration in osteosarcoma. **Am J Pathol.**, v. 179, n. 2, p. 1041-1049, aug. 2011.
- MAREEL, M.; CONSTANTINO, S. Ecosystems of invasion and metastasis in mammary morphogenesis and cancer. **Int J Dev Biol.**, v. 55, n. 7-9, p. 671-684, 2011.
- MEDINA-RAMIREZ, C. M. et al. Apoptosis inhibitor ARC promotes breast tumorigenesis, metastasis, and chemoresistance. **Cancer Res.**, v. 71, n. 24, p. 7705-7715, 2011.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Types of Cancer.** Common Cancer Types. Disponível em: <<http://www.cancer.gov>>. Acesso em: Janeiro, 2012.
- PAGET, S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. **Cancer Metastasis Rev.**, v. 1, p. 571-573, aug. 1989.
- PERENTES, J. Y. et al. Cancer cell-associated MT1-MMP promotes blood vessel invasion and distant metastasis in triple-negative mammary tumors. **Cancer Res.**, v. 71, n. 13, p. 4527-4538, jul. 2011.
- POLYAK, K.; WEINBERG, R. A. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. **Nature Reviews. Cancer.**, v. 9, n. 4, p. 265-73, apr. 2009.
- POSTOVIT, L. M. et al. A three-dimensional model to study the epigenetic effects induced by the microenvironment of human embryonic stem cells. **Stem Cells.**, v. 24, n. 3, p. 501-505, mar. 2006.
- QIAN, B. Z.; POLLARD, J. W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. **Cell.**, v. 141, n. 1, p. 39-51, apr. 2010.
- RADISKY, D. C. Epithelial-mesenchymal transition. **Journal of Cell Science.**, v. 118, p. 4325-4326, 2005.
- RAMASWAMY, S. et al. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. **Nat Genet.**, v. 33, n. 1, p. 49-54, jan. 2003.
- ROTT, A.; von ANDRIAN, U. H. Chemokines in innate and adaptive host defense: Basic chemokines grammar for immune cells. **Annu Rev Immunol.**, v. 22, p. 891-928, 2004.
- SÁNCHEZ-TILLÓ, E. et al. β -catenin/TCF4 complex induces the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)-activator ZEB1 to regulate tumor invasiveness. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.**, v. 108, n. 48, p. 19204-19209, nov. 2011.
- SIEGMUND, K. D. et al. High DNA methylation pattern intratumoral diversity implies weak selection in many human colorectal cancers. **PLoS One**, v. 6, n. 6, e. 21657, jun. 2011.
- SIGALOTTI, L. et al. Stability of BRAF V600E mutation in metastatic melanoma: new insights for therapeutic success? **Br J Cancer**, v. 105, n. 2, p. 327-328, jul. 2011.
- SILBERMANN, R. Introduction to the special issue on the microenvironment of bone metastasis. **Cancer Microenviron.**, v. 4, n. 3, p. 219, dec. 2011.
- SLEEMAN, J. P.; THIELE, W. Tumor metastasis and the lymphatic vasculature. **Int J Cancer**, v. 125, n. 12, p. 2747-2756, dec. 2009.
- SUGARBAKER, E. V. Cancer metastasis: a product of tumour-host interactions. **Current Problems in Cancer.** v. 3, n. 7, p. 1-59, jan. 1979.
- SUZUKI, M. et al. Dormant cancer cells retrieved from metastasis-free organs regain tumorigenic and metastatic potency. **Am J Pathol.**, v. 169, n. 2, p. 673-681, agu. 2006.
- VAN ZIJL, F.; KRUPITZ, G.; MIKULITS, W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. **Mutat Res.**, v. 728, n. 1-2, p. 23-34, jul./oct. 2011.
- WANG, M. et al. Isolation and characterization of tumorigenic extrahepatic cholangiocarcinoma cells with stem cell-like properties. **Int J Cancer**, v. 128, n. 1, p. 72-81, jan. 2011.
- WEISS, L. Dynamic aspects of cancer cell populations in metastasis. **Am J Pathol.**, v. 97, n. 3, p. 601-608, dec. 1979.
- YU, H. G. et al. p190RhoGEF (Rgnef) promotes colon carcinoma tumor progression via interaction

with focal adhesion kinase. **Cancer Res.**, v. 71, n. 2, p. 360-370, jan. 2011.

ZHANG, Y.; MA, B.; FAN, Q. Mechanisms of breast cancer bone metastasis. **Cancer Lett.**, v. 292, n. 1, p. 1-7, jun. 2010.

Recebido em: 04 de setembro de 2012

Aceito em: 11 de janeiro de 2013