

ciência

DOIS ESTUDOS INTERNACIONAIS TRAZEM NOVA LUZ
SOBRE O COMPLEXO PROCESSO DE METÁSTASE

O núcleo do mal

Durante o tratamento de um câncer, médicos e pacientes estão sempre alertas quanto à possibilidade de retorno da doença (recidiva) ou, ainda, ao surgimento de um processo mais complexo e temido: a metástase – quando a doença se espalha para outros órgãos, perto ou longe do local de origem. Dois estudos tentam preencher algumas lacunas que envolvem a questão. Em um deles, foi demonstrado que as células cancerígenas que “viajam” pelo corpo saem do núcleo do tumor. No outro, cientistas espanhóis, entre eles Salvador Aznar Benitah, descobriram uma proteína que potencializa o risco de ocorrência da metástase. Nesse mesmo estudo, a gordura foi identificada como combustível da disseminação das células tumorais.

A pesquisa *Intratumoral Cancer Cell Intravasation Can Occur Independent of Invasion into the Adjacent Stroma* (“Intravasamento de Células de Câncer Intratumoral Pode Ocorrer Independentemente de Invasão no Estroma Adjacente”) foi divulgada na publicação científica *Cell Reports*, dos Estados Unidos. Os cientistas americanos Elena I. Deryugina e William B. Kiosses observaram que o primeiro câncer envia células tumorais pela corrente sanguínea, o que pode acontecer mesmo nos estágios iniciais da doença. Ainda de acordo com o estudo, essas células se parecem tumores secundários, que podem demorar anos até se tornarem visíveis.

A literatura médica costuma classificar os tumores em quatro estágios: 0 e 1, nos quais o tumor sólido é identificado (sítio primário); 2, no qual o tumor pode se espalhar para os tecidos próximos (invasão); 3, quando o tumor começa a enviar células para órgãos distantes (intravasamento); e 4, geralmente associado com a presença de tumores secundários descritos

como metástases. Essa classificação convencional é questionada pelo estudo publicado na *Cell Reports*.

Usando uma linhagem de tecidos neoplásicos, os pesquisadores demonstraram que os tumores primários podem enviar células para a corrente sanguínea muito mais cedo, independentemente da invasão do câncer no tecido adjacente. Essa descoberta ajudaria a explicar por que pacientes diagnosticados com tumores em estágio inicial também têm risco de desenvolver doença metastática. Os pesquisadores acreditam que essas metástases possam ter sido semeadas quando o tumor primário era pequeno demais para ser visualizado.

O estudo também é o primeiro a examinar tumores inteiros para investigar de onde saem as células cancerígenas que escapam. Marcando-as com proteína fluorescente e usando técnicas de microscopia 3D, os cientistas tiveram a visão dos tumores inteiros, incluindo os vasos sanguíneos.

Eles descobriram que as células neoplásicas que migram para outras partes do corpo saem do núcleo do tumor, e não dos vasos que ficam na “fronteira” com outros tecidos, como se pensava. Essa constatação desafia a crença de que as células tumorais entram na corrente sanguínea após a invasão de tecidos adjacentes. O estudo comprovou que menos de 10% de células metastáticas decorrem de tecidos invadidos.

CONCEITOS REVISTOS

Os achados criam um novo olhar sobre o que se sabia dos processos de invasão (câncer em tecidos adjacentes) e intravasão (câncer que se espalha para órgãos distantes), que, segundo demonstrado pelo estudo, parecem ser processos independentes um do

outro. Isso sugere que os médicos devam reconsiderar o período em que tem início a disseminação das células cancerígenas para além do tumor primário.

O pesquisador João Viola, da Coordenação de Pesquisa do INCA, enaltece a descoberta. “O que se pode pensar a partir dessa pesquisa é que a metástase está principalmente na corrente sanguínea. O tumor primário solta células que param em outro tecido e que depois saem dali para o sangue, formando um tumor secundário. Ou seja, a corrente sanguínea e os vasos formados nos diferentes tecidos e no próprio tumor são importantíssimos para levar a metástase”, constata.

O pesquisador do INCA acrescenta que alguns tipos de câncer têm maior propensão a causar metástase, e não estando, necessariamente, relacionados ao tamanho do tumor. “Alguns tumores são muito pequenos, mas extremamente metastáticos. O melanoma [pele] é um deles, assim como alguns tumores pulmonares”, exemplifica.

Ele considera significativas as descobertas de Deryugina e Kiosses. “A importância [do estudo] está na possibilidade de se conseguir identificar a metástase nos primeiros momentos, quando pode ainda estar se formando, e conseguir intervir”, diz o pesquisador. Mas segundo Viola, mesmo com modernos métodos

de diagnóstico – exames de imagem molecular são os mais usados para esse monitoramento – nem sempre é possível enxergar as células metastáticas, sobretudo quando em estágio muito inicial. “Houve um avanço muito grande, mas não conseguimos ter 100% de detecção. Alguma coisa ainda escapa.”

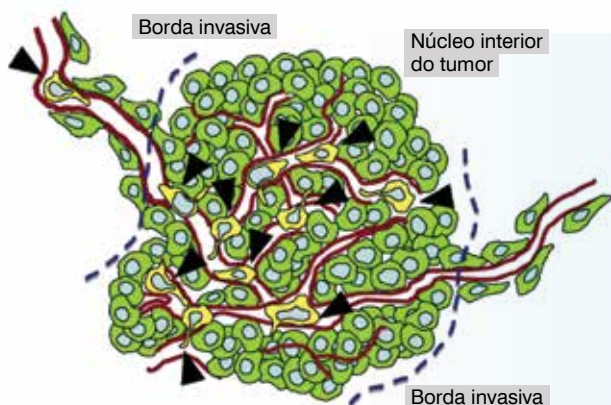
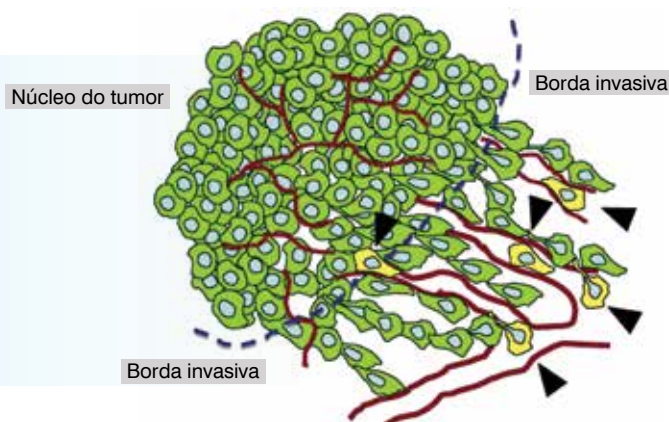
OUTRAS POSSIBILIDADES

O estudo, de acordo com o médico do INCA, abre espaço para que sejam tentados outros tipos de tratamento, caso sejam identificados os mecanismos que fazem com que as células saiam dos tumores iniciais, entrem na corrente sanguínea e migrem para outro tecido. “Se for possível identificar de que forma esse processo acontece, teoricamente, ele poderia ser interrompido”, explica Viola, que defende a classificação convencional dos estágios dos tumores. “É uma escala usada internacionalmente.”

Perguntado se há condições de se parar uma metástase, o pesquisador responde que é possível combatê-la. “Depende dos mecanismos que as células usam – e que normalmente não são únicos – para fazer essa migração. Mas ainda estamos iniciando o entendimento desses eventos que mediam a migração celular e a metástase.”

Modelo convencional: intravasamento na frente invasiva do tumor primário expansível

As células tumorais deixam o tumor primário, invadem o estroma adjacente, migram para e ao longo de vasos sanguíneos associados a tumores e encontram um lugar para intravasar



Modelo alternativo: intravasamento dentro do núcleo interior do tumor primário em expansão

Após o interruptor angiogênico, as células tumorais primárias induzem o desenvolvimento de uma vasculatura intratumoral específica e permeável, mas estruturalmente sólida, capaz de iniciar e sustentar o intravasamento de células tumorais

“A importância [do estudo] está na possibilidade de se conseguir identificar a metástase nos primeiros momentos, quando pode ainda estar se formando, e conseguir intervir”

JOÃO VIOLA, pesquisador do INCA

Viola também derruba o mito de que não há possibilidade terapêutica para o paciente com câncer metastático. “É claro que, em um tumor nas fases iniciais, o tratamento é mais eficaz. Na metástase é muito mais complicado, mas a doença pode ser tratada, embora com índices de sucesso menores”, esclarece.

GORDURA, A VILÃ

Na pesquisa espanhola, publicada na revista *Nature*, e que também começa a desvendar os mecanismos da metástase, cientistas descobriram uma proteína que pode potencializar o risco de ocorrência desse processo.

Os pesquisadores encontraram a proteína CD36 em células de um câncer de boca. Depois, a adicionaram em células tumorais que não produziam metástase. Isso resultou na proliferação do câncer para outras regiões do corpo, o que serviu, segundo os cientistas, para comprovar que a proteína é essencial no processo metastático. A mesma proteína foi identificada em outras neoplasias, como câncer de pele (melanoma), mama, ovário, bexiga e pulmão.

O passo seguinte foi entender como a CD36 propagava os tumores, já que as células normais se autodestroem quando saem de sua região original. Como procuram uma nova área do corpo, as células cancerígenas estão em constante “batalha” contra o organismo, razão pela qual consomem gordura, essencial para a produção de energia.

É nessa parte do processo que atua a CD36, ajudando as células cancerígenas a pegar a gordura do ambiente onde vivem. Com energia acumulada, elas conseguem ultrapassar as barreiras criadas pelo corpo e, assim, atacar vários órgãos.

Para tentar encontrar uma maneira de interromper o transporte da gordura, os cientistas do Instituto

de Pesquisa de Barcelona, em colaboração com a organização britânica Pesquisa Mundial de Câncer, analisaram os anticorpos da CD36 e encontraram dois capazes de reconhecer e bloquear a proteína. Em testes com ratos, eles notaram que as cobaias foram capazes de inibir a metástase por completo em 20% dos casos. No restante, a quantidade e o tamanho dos tumores metastáticos foram reduzidos em 80%. Os anticorpos, porém, não afetaram o desenvolvimento de tumores primários. Como o tratamento não apresentou efeitos colaterais, é grande a possibilidade, no futuro, de testes em humanos.

Ao estudar ratos com câncer humano, os pesquisadores foram capazes de impedir completamente a metástase do câncer ao bloquear a CD36. Foi observado que os animais que receberam células neoplásicas e continuaram com uma dieta normal apresentaram metástase em 30% dos casos. Já 80% dos ratos que foram alimentados com uma dieta 15% mais rica em gorduras desenvolveram mais tumores e de maior tamanho nos linfonodos e pulmões.

A pesquisadora do INCA Andréia Melo reforça que a gordura é um dos elementos relacionados à formação e disseminação de diversos tipos de tumor. “Eu não diria que é o principal combustível, mas que faz parte de uma série de etapas e alterações que acontecem no desenvolvimento do câncer. A presença de receptores de gordura na superfície de células tumorais e sua ligação com a formação de metástases foram os achados descritos nesse estudo espanhol”, destaca.

Ainda não é conhecido o tempo necessário para que uma célula cancerígena migre para outros órgãos. Isso deve-se aos tumores terem comportamentos biológicos diferentes.

O PESO DA ALIMENTAÇÃO

Gabriela Villaça Chaves, nutricionista do Hospital do Câncer II (HC II), do INCA, e docente do Programa de Pós-Graduação em Oncologia do Instituto, acredita que o estudo poderá dar subsídio a pesquisas que avaliem o efeito das intervenções dietéticas na redução da ocorrência de metástases. Mas faz uma advertência: “Vale lembrar que as gorduras poli-insaturadas, especialmente os ácidos graxos ômega-3, são reconhecidamente benéficas para indivíduos com câncer, pois preservam a musculatura esquelética, têm efeito anti-inflamatório – reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias – e agem de forma adjuvante a alguns quimioterápicos, aumentando a resposta ao tratamento.” ■