

Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais

Oncobiologia

2016/17

Aula 5

Inês Rodrigues

igrodrigues@ualg.pt

Gab. 2.06 na ESSUAlg

Sumário

Bases Moleculares do Cancro

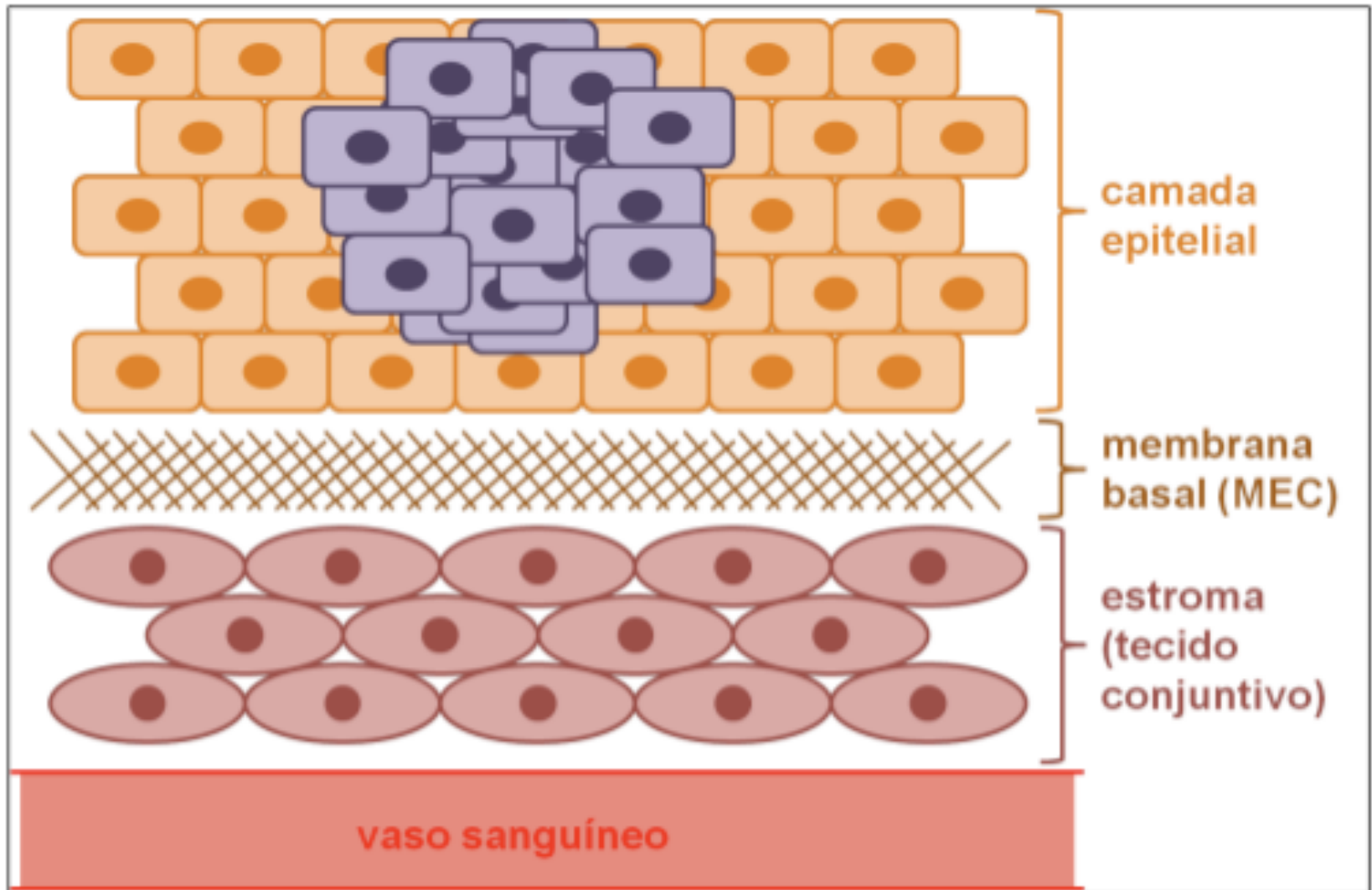
- Angiogénese
- Metastases
- Colonização

Bases Moleculares do Cancro

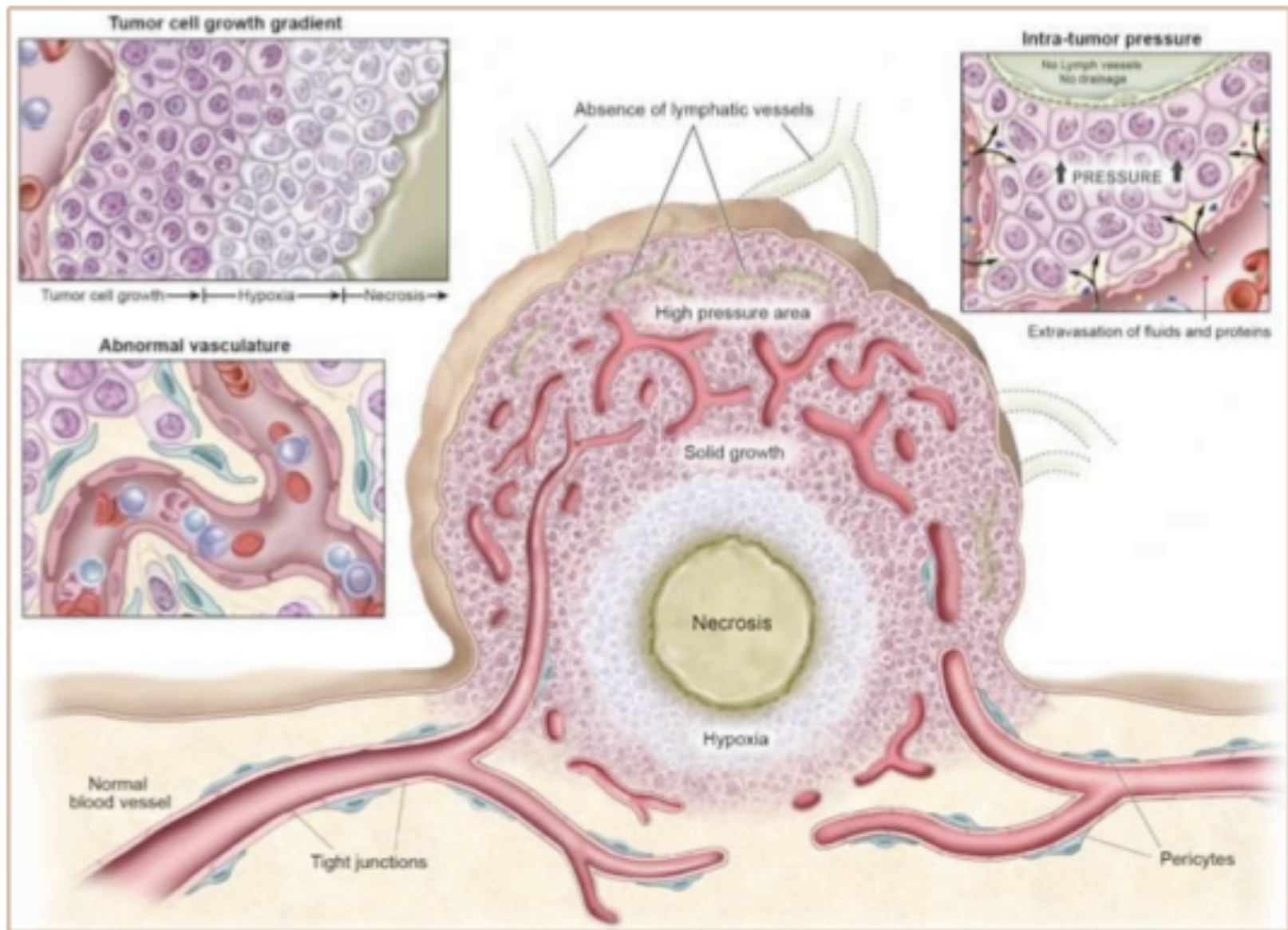
Desenvolvimento da Angiogénese

- Os tumores estimulam o crescimento de vasos sanguíneos, num processo denominado **angiogénese**
- Desta forma o fornecimento de nutrientes ao tumor é garantido.
- Um tumor apenas consegue aumentar cerca de 1 a 2 mm se não forem criados novos vasos

Desenvolvimento da Angiogénese



Desenvolvimento da Angiogénese - Hipóxia



- Formação de vasos sanguíneos através da angiogénese tumoral e invasão local do tecido conjuntivo
- O Principal promotor da angiogénese é a hipóxia

Desenvolvimento da Angiogénese

A neovascularização tem um duplo efeito no crescimento tumoral:

- Fornecimento de nutrientes e oxigénio;
- Células Endoteliais Recém-Formadas estimulam o crescimento das células tumorais adjacentes através da libertação de factores de crescimento.
- A angiogénese é um requisito para a formação de metástases.
- Sem vascularização, as células tumorais não podem disseminar-se com facilidade para outros locais do organismo.

Desenvolvimento da Angiogénese

O crescimento tumoral é controlado pelo equilíbrio entre factores potenciadores e inibidores da angiogénese.

Inibidores de Angiogénese → Terapia anti-tumoral

- **Endostatina** (inibidor de angiogénese) está a ser testado pelos seus efeitos sobre os tumores.
- Testes sobre os efeitos antitumorais de:
 - ✓ Anticorpos para VEGF (Vascular endothelial growth factor) e VEGF-R2,
 - ✓ Pequenas moléculas que inibem sinal transdução através **VEGF-R2**.

Bases Moleculares do Cancro

Desenvolvimento Sustentado da Angiogénese

Table 1: Targets for small-molecule drugs in anti-angiogenic therapy

Molecular targets	Small-molecule drugs	Current status
Growth factor receptors	Gefitinib/Iressa [®]	FDA approved
	Lapatinib/Tykerb [®]	FDA approved
	Erlotinib/Tarceva [®]	FDA approved
	Canertinib	Phase II
VEGFR	Vatalanib	Phase III
Multiple growth factor receptors	Imatinib/Glivec [®]	FDA approved
	Sunitinib/Sutent [®]	FDA approved
	Sorafenib/Nexavar [®]	FDA approved
	Pazopanib	Phase III

Desenvolvimento da Angiogénese

Recrutamento de células do estroma para o local do tumor é essencial para a angiogénese e invasão:

As Células cancerígenas secretam:

- **PDGF** (*Platelet-derived growth factor receptor*)

→ recrutamento e proliferação de fibroblastos.

- **MCP-1** (“macrophage chemoattractant protein 1”) e **CSF-1** (“colony-stimulating factor-1”)

→ recrutamento de monócitos e diferenciação em macrófagos

- **VEGF** e **PDGF**

→ recrutamento e proliferação de macrófagos.

Desenvolvimento da Angiogénese

Ocorre a estimulação das células cancerígenas pelas células do estroma

- Macrófagos associados ao tumor secretam : **EGF** (factor de crescimento epidermico)
- Fibroblastos associados ao tumor secretam : **HGF** (factor de crescimento específico de Hepatocitos)

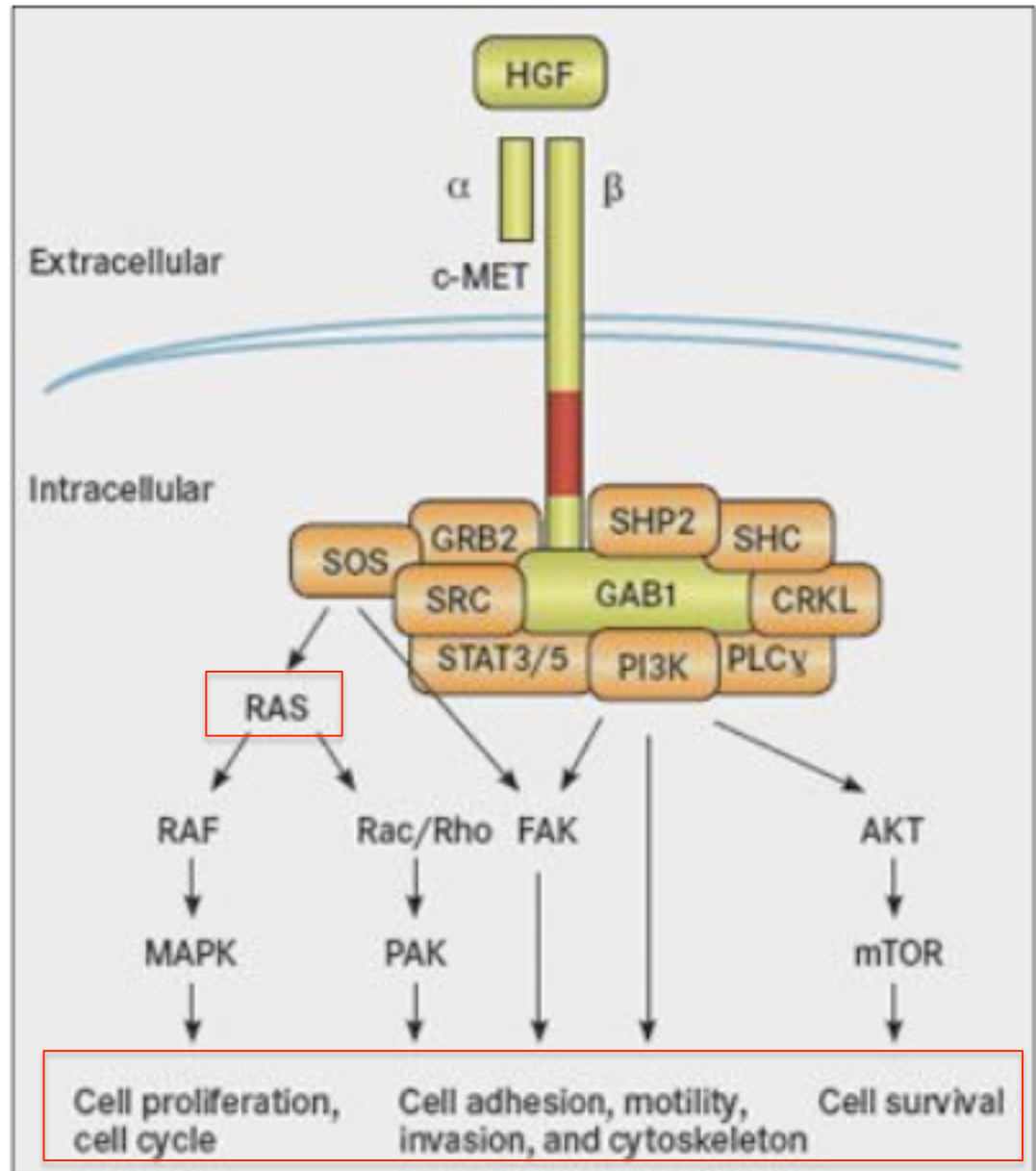
*O Que é um macrófago?
O Que é um fibroblasto?*

Desenvolvimento da Angiogénese

Estimulação das células cancerígenas pelas células do estroma

- Fibroblastos associados ao tumor →

Proteína HGF



Desenvolvimento da Angiogénese

Papel das células cancerígenas:

- ✓ Secreção de VEGF → recrutamento e ativação de células endoteliais
- ✓ Secreção de **angiopoietina** e **eritropoietina**
- ✓ Secreção de factores de crescimento e **quimiotáxicos** para recrutamento de células inflamatórias e células do estroma associadas ao tumor que vão também promover a angiogénese tumoral

Desenvolvimento da Angiogénese

Papel dos fibroblastos associados ao tumor **["*carcinoma- associated fibroblasts*" (CAFs)]:**

- ✓ Secreção de VEGF
- ✓ Secreção da quimiocina, CXCL12 que recruta células endoteliais para o estroma tumoral
- ✓ Secreção de bFGF (FGF: *Fibroblast Growth factor*)

Desenvolvimento da Angiogénese

Papel dos macrófagos associados ao tumor:

- ✓ Secreção de VEGF
- ✓ bFGF (basic fibroblast growth factor)
- ✓ PDGF (platelet derived growth factor)
- ✓ Quimiocinas angiogénicas: CXCL8/IL-8 e CXCL12/ SDF-1
- ✓ TGF- β (transforming growth factor beta)
- ✓ TNF- α (tumour necrosis factor alpha)

Desenvolvimento da Angiogénese

Família VEGF :

- **VEGF (VEGFA):** papel central na angiogénese
- **PIGF:** angiogénese embrionária; papel protetor em neurónios
- **VEGFB:** papel pouco significativo na angiogénese; papel protetor em neurónios, transporte de ácidos gordos em células endoteliais do coração e músculo esquelético
- **VEGFC:** angiogénese embrionária e em adultos angiogénese de vasos linfáticos

VEGFD: angiogénese de vasos linfáticos

Desenvolvimento da Angiogénese

As proteínas da família VEGF têm funções distintas:

VEGF:

1. Migração de células endoteliais
2. Ativação de vias de transdução de sinal de proliferação
3. Ativação de vias de transdução de sinal de sobrevivência
4. Aumento permeabilidade vascular

Desenvolvimento da Angiogénese

As proteínas da família VEGF têm funções distintas:

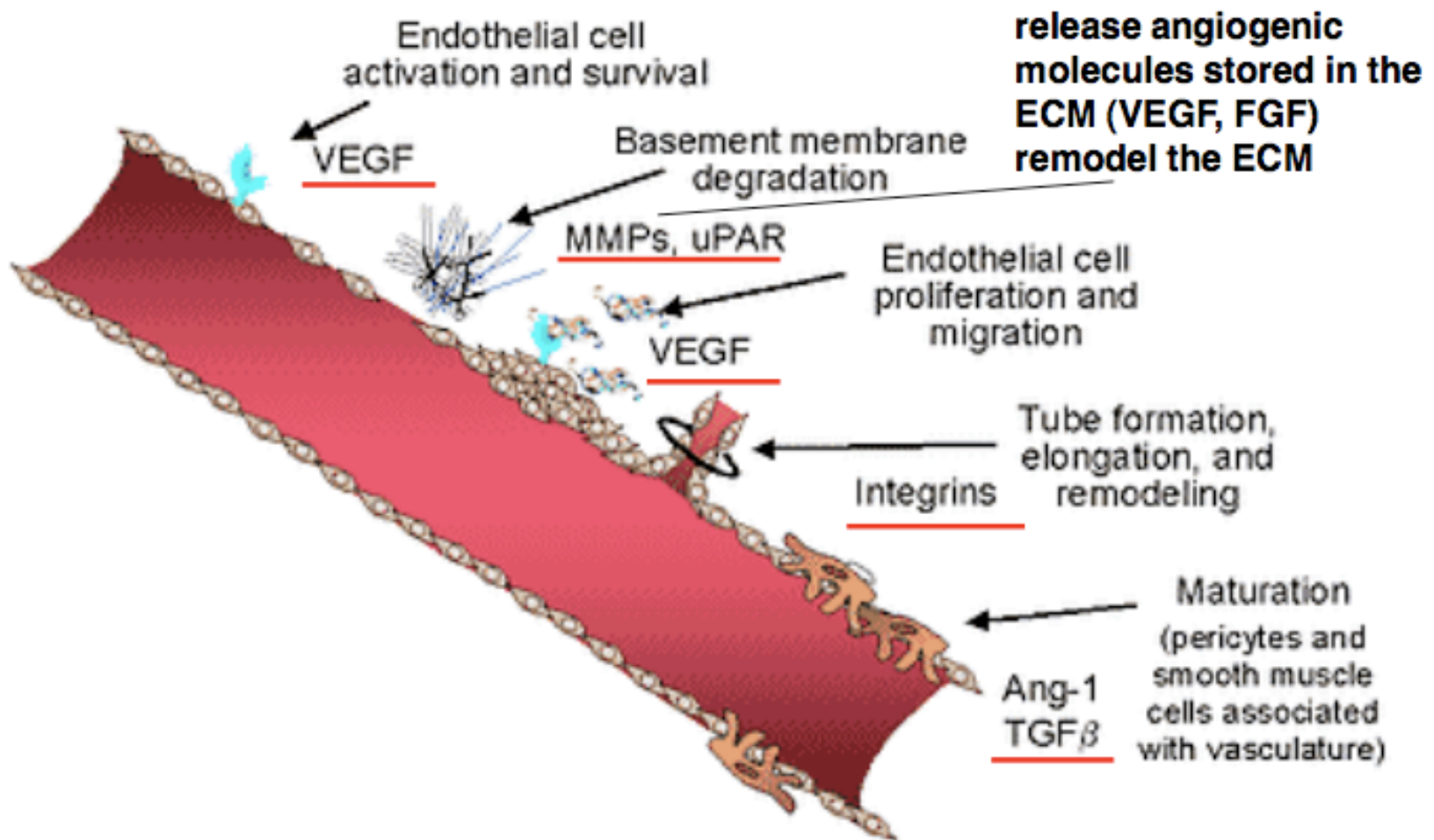
5. Secreção de proteínas envolvidas na degradação da matriz extracelular:
 - Metaloproteases da matriz: MMP-2, MMP-9 e MT1-MMP
 - Receptor do ativador de plasminogénio (uPAR)
 - uPA (~~inibidor~~ de plasminogénio)
 - tPA (ativador de Plasminogénio)
6. Diferenciação de células precursoras endoteliais em célula endoteliais

Desenvolvimento da Angiogénese

Angiogénese normal ocorre durante:

- Desenvolvimento embrionário
- Crescimento
- Locais de feridas/ danos vasculares
- Formação da placenta (gravidez)

The Angiogenic Process



Desenvolvimento da Angiogénese

Maturação dos vasos sanguíneos:

Células endoteliais retomam estado quiescente e secretam proteínas que induzem o recrutamento e revestimento dos novos vasos sanguíneos com pericitos (células vasculares do músculo liso)

Potenciadores do processo:

- ✓ PDGF
- ✓ HB-EGF (heparin-binding EGF)
- ✓ Angiopoietina (Ang-1)
- ✓ TGF- β (transforming growth factor)
- ✓ Efrina-B2 (potenciador da segregação endotelial)

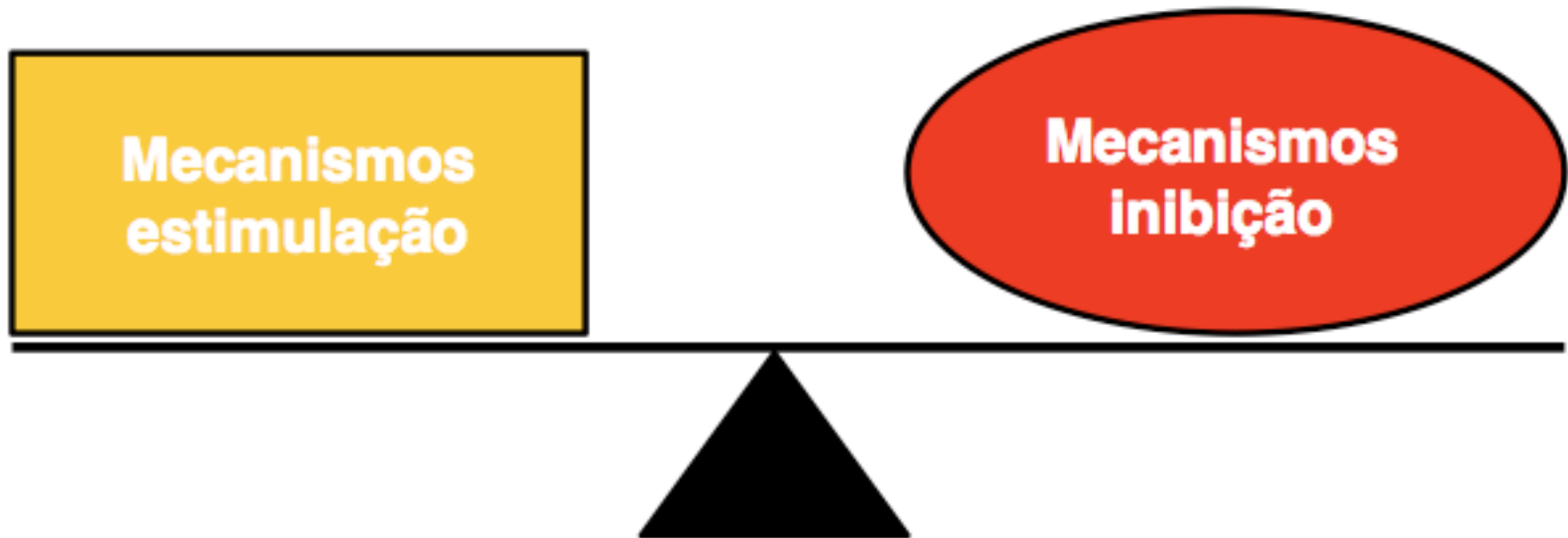
Desenvolvimento da Angiogénese

Maturação dos vasos sanguíneos:

- ✓ Inibidores de **metaloproteases e plasminogénio (PAI-1)** promovem a deposição de uma membrana basal no novo capilar
- ✓ Junções entre as células são re-estabelecidas para garantir uma perfusão óptima e impermeabilização dos vasos sanguíneos
- ✓ Os pericitos fornecem estabilidade estrutural e capacidade para resistência às forças exercidas pela pressão sanguínea.

Desenvolvimento da Angiogénese

Regulação da angiogénese



Desenvolvimento da Angiogénese

Regulação da angiogenese

Mecanismos de inibição

A) Thrombospondin-1 (Tsp-1):

- ✓ Associa-se ao receptor CD36 nas células endoteliais e inibe a sua proliferação
- ✓ Induz a secreção de proteína pró-apoptótica (Fas ligand (FasL) (regulação autócrina – induz morte das células endoteliais a proliferar ativamente, não é expresso em células endoteliais maduras que constituem os capilares)
- ✓ Promove a inibição de VEGF

Desenvolvimento da Angiogénese

Regulação da angiogenese

Mecanismos de inibição

B) Angiostatina

- ✓ Produto de proteólise do plasminogénio (kringles 1-3 do Plg)
- ✓ Liga-se a proteínas expressas na superfície de células endoteliais (receptores de plasminogénio, angiotina, integrina $\alpha\beta3$, c-met, inactivando estas proteínas → inibição da angiogénese)

Desenvolvimento da Angiogénese

Regulação da angiogenese

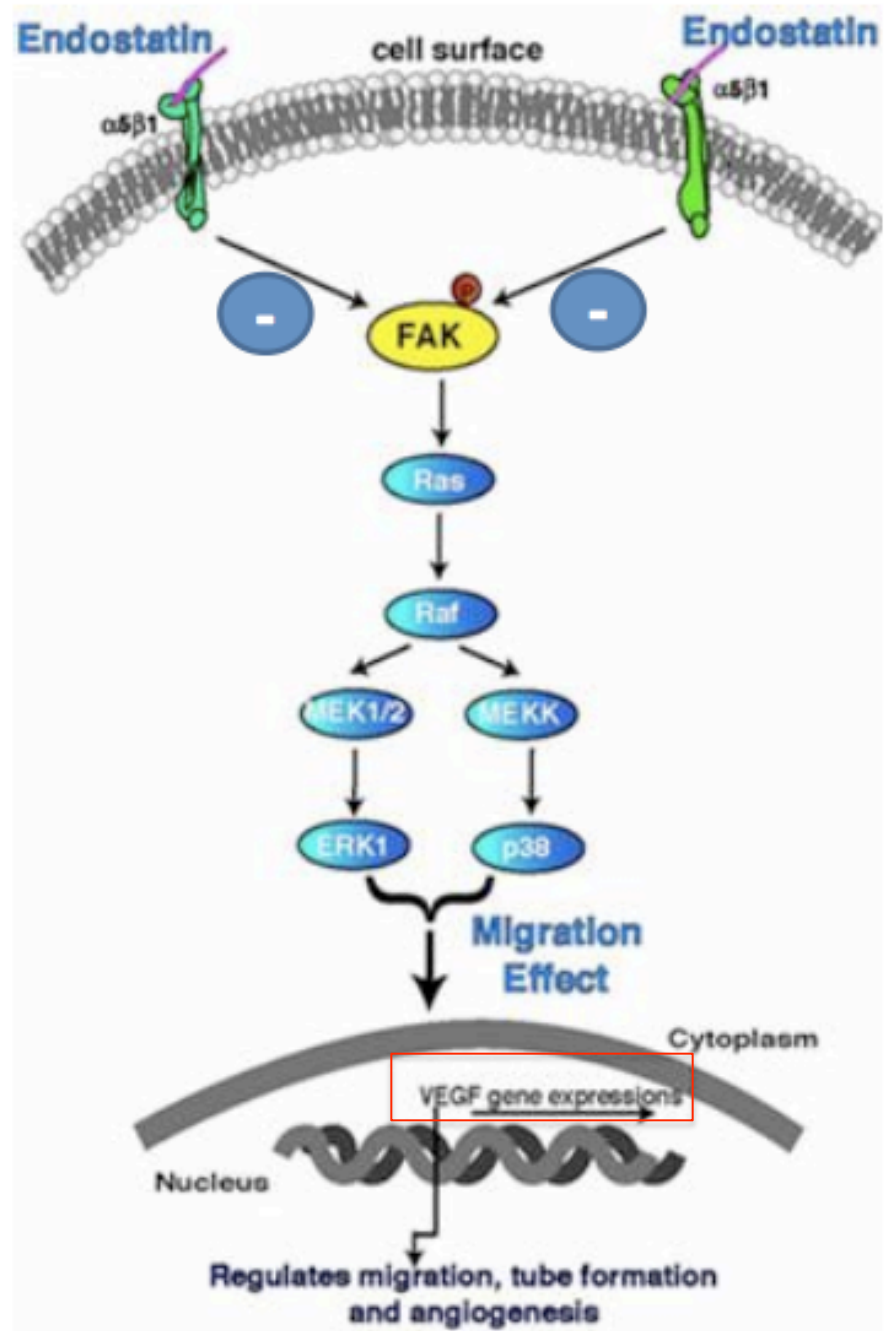
Mecanismos de inibição

C) Endostatina

- ✓ Fragmento C-terminal do colagénio XVIII
- ✓ Inibição de FAK (focal adhesion kinase)
- ✓ Inibição de transdução de sinal VEGF/VEGFR
- ✓ Inativação de MMP

Regulação da angiogenese

Mecanismos de inibição/ paragem da angiogénese



Desenvolvimento da Angiogénese

Angiogénese tumoral:

1. A resposta hipóxica leva à produção de factores angiogénicos pelas células cancerígenas (e.g. VEGF, angiopoietina e eritropoietina):
2. Recrutamento de células endoteliais para o local do tumor ligação de VEGF a VEGFR nas células endoteliais ativa sinais de proliferação e sobrevivência
3. VEGF quimioatraente para macrófagos que são recrutados e produzem VEGF, potenciando ainda mais o recrutamento e ativação das células endoteliais
4. Células endoteliais secretam PDGF para recrutar pericitos

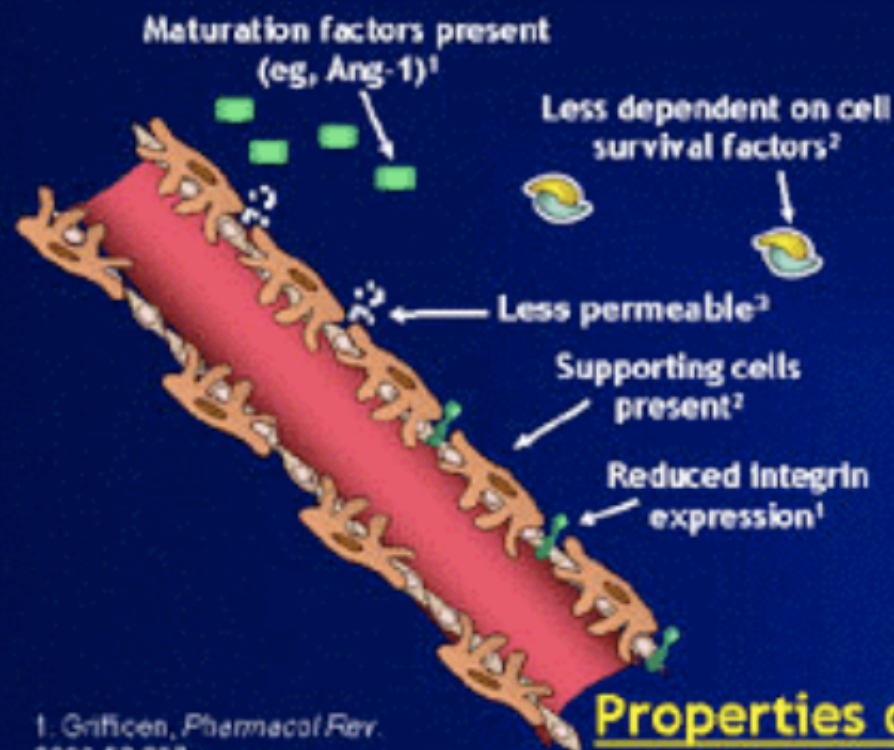
Desenvolvimento da Angiogénese

Angiogénese tumoral:

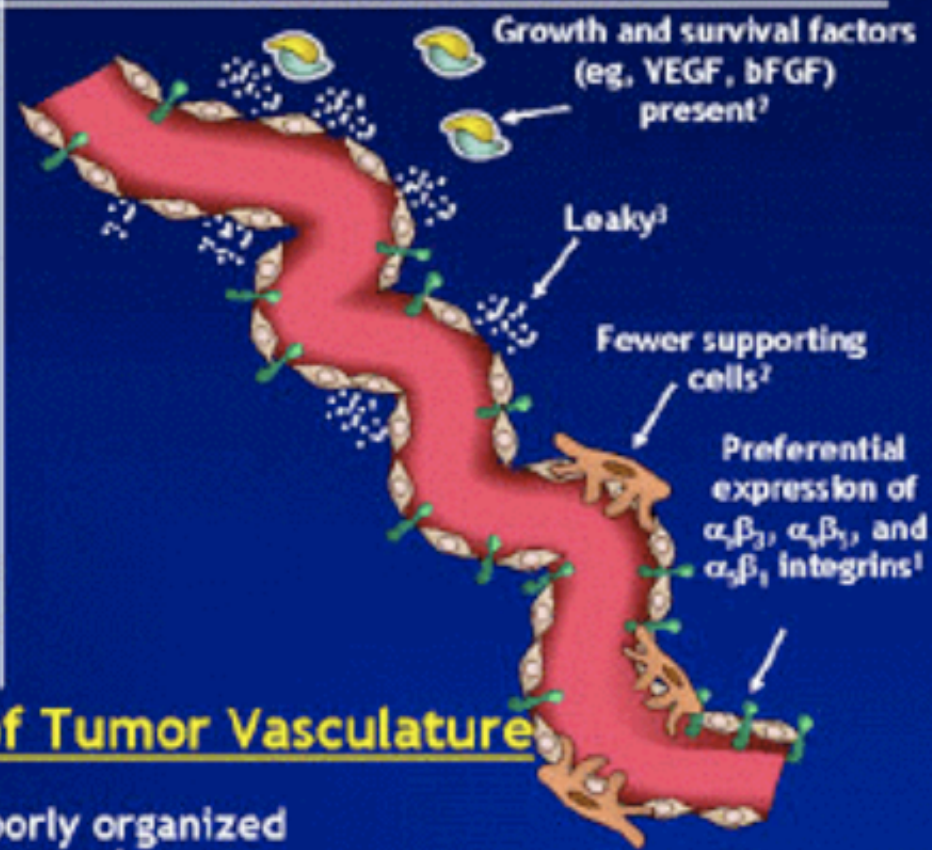
5. Excesso de VEGF comparativamente aos factores de crescimento, angiopoietina-1 e angiopoietina-2.
6. VEGF recruta e estimula as células endoteliais
7. Angiopoietina-1 e angiopoietina-2 induzem as células endoteliais a recrutar pericitos que impermeabilizam e dão suporte ao vaso sanguíneo

Normal and Tumor Vasculature

Normal Blood Vessels



Tumor Blood Vessels



Properties of Tumor Vasculature

- Tortuous, dilated, poorly organized
- Perivascular cells abnormal
- Hyperpermeable
 - Results in increased interstitial pressure
 - Decrease in diffusion of drugs into the tumor

1. Griffioen, *Pharmacol Rev.* 2000;52:237
 2. Blau and Banfi. *Nat Med* 2001;7:532. Adapted with permission from MacMillan Publishers
 3. Jain. *Nat Med.* 2001;7:987. Adapted with permission from MacMillan Publishers

Desenvolvimento da Angiogénese

Angiogénese tumoral:

Inibição da angiogénese é subvertida/inibida no tumor:

Regulação Tsp-1

(Trombospondina 1, inibidor de angiogenese):

- Transcrição do gene que codifica para Tsp-1 é regulada por p53
- Os oncogenes Myc, Ras, Src e Jun inibem a transcrição do gene que codifica para Tsp-1

No Tumor:

- p53 está inativo
- Myc, Ras, Src e Jun constitutivamente ativos e/ou sobre-expressos

Desenvolvimento da Angiogénese

Angiogénese tumoral:

- Inicia-se antes de ocorrer degradação substancial da matriz extracelular → invasão e metastase
- Células associadas ao tumor, CAFs (carcinoma associated fibroblasts) e TAMs (tumor associated macrophages) têm um papel fundamental na sua promoção
- As interações heterotípicas entre estas células e as células endoteliais são cruciais

Desenvolvimento da Angiogénese

Angiogénese tumoral:

- Progressão depende da degradação da matriz extracelular
- Angiogénese intensifica-se quando as células cancerígenas se tornam invasivas, degradam e penetram a matriz extracelular e adquirem um contacto mais íntimo com as células do estroma

Desenvolvimento da Angiogénese

A densidade capilar no tumor está relacionada com um aumento do seu grau maligno

Os tumores capazes de estabelecer uma rede densa de capilares têm geralmente um pior prognóstico comparativamente com tumores pouco vascularizados

Desenvolvimento da Angiogénese

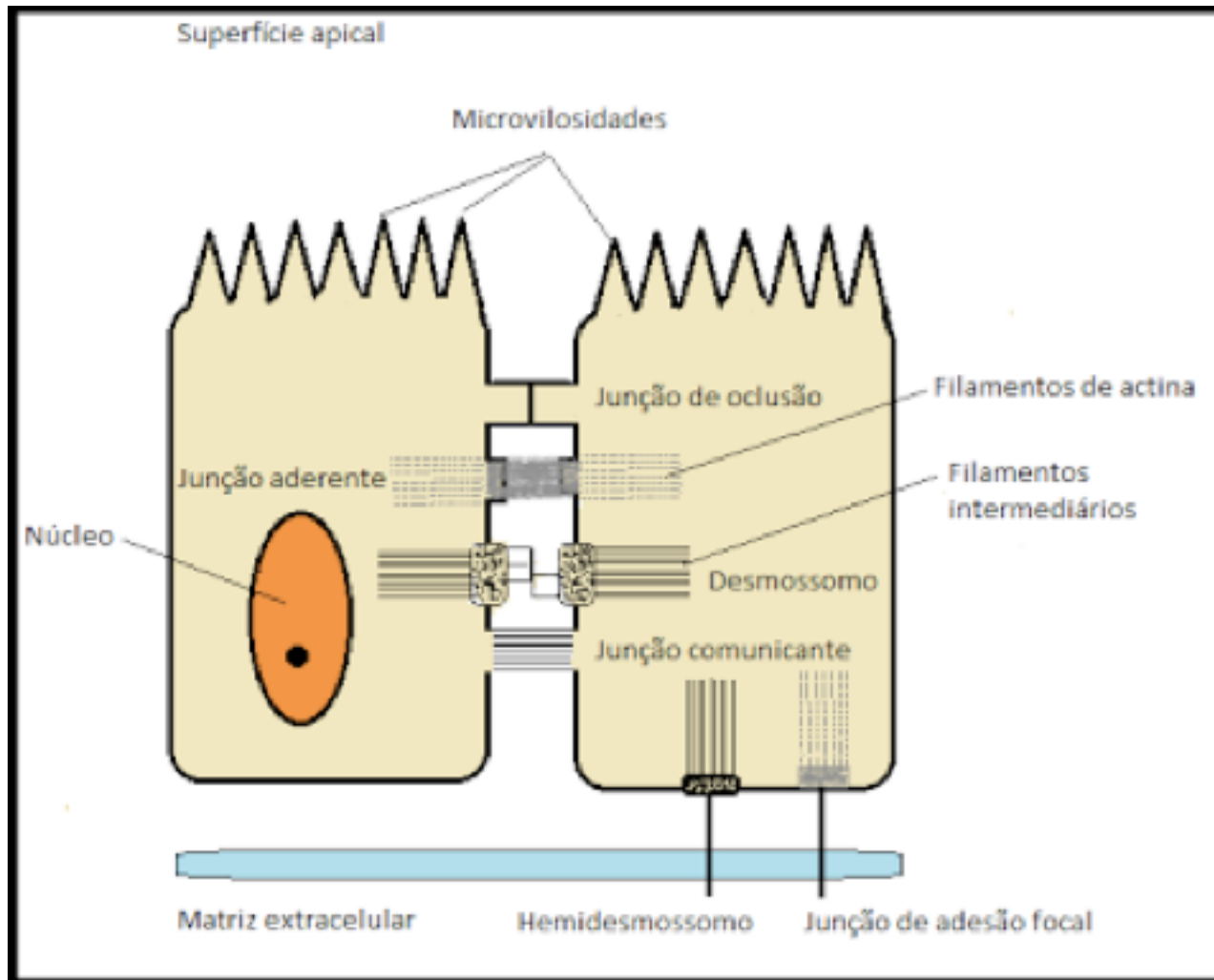
Os tumores com uma rede densa de capilares:

- Melhor oxigenação e fornecimento de nutrientes essenciais para a sobrevivência e proliferação das células cancerígenas
- Os vasos sanguíneos constituem vias de fuga para as células cancerígenas que assim podem potencialmente metastizar
- Os processos de hipóxia e angiogénese em conjunto podem selecionar células cancerígenas com fenótipos mais invasivos

Bases Moleculares do Cancro

Invasão e Metástase

Junções Celulares



Junção de Oclusão : claudinas e ocludina

*Junção Aderente: **caderina***

Junção comunicante: conexina

*Junção Focal: **Integrinas** e caludinas*

Invasão e Metástase

Cascata de Invasão e Metástase

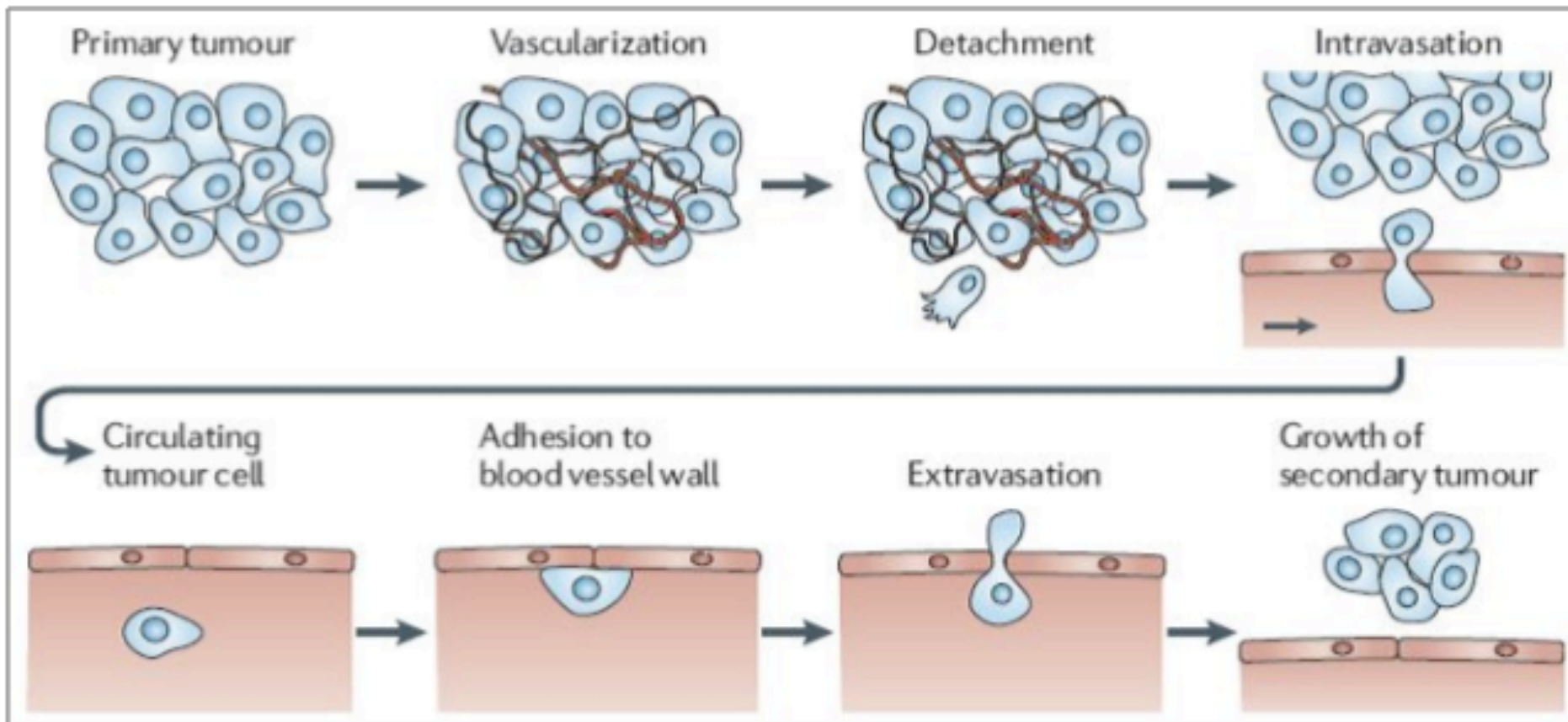
1. Formação de vasos sanguíneos através da **angiogénese tumoral** e invasão local do tecido conjuntivo
2. **Intravasão** – entrada das células cancerígenas nos vasos sanguíneos
3. **Transporte** – deslocação das células cancerígenas na corrente sanguínea

Invasão e Metástase

Cascata de Invasão e Metástase

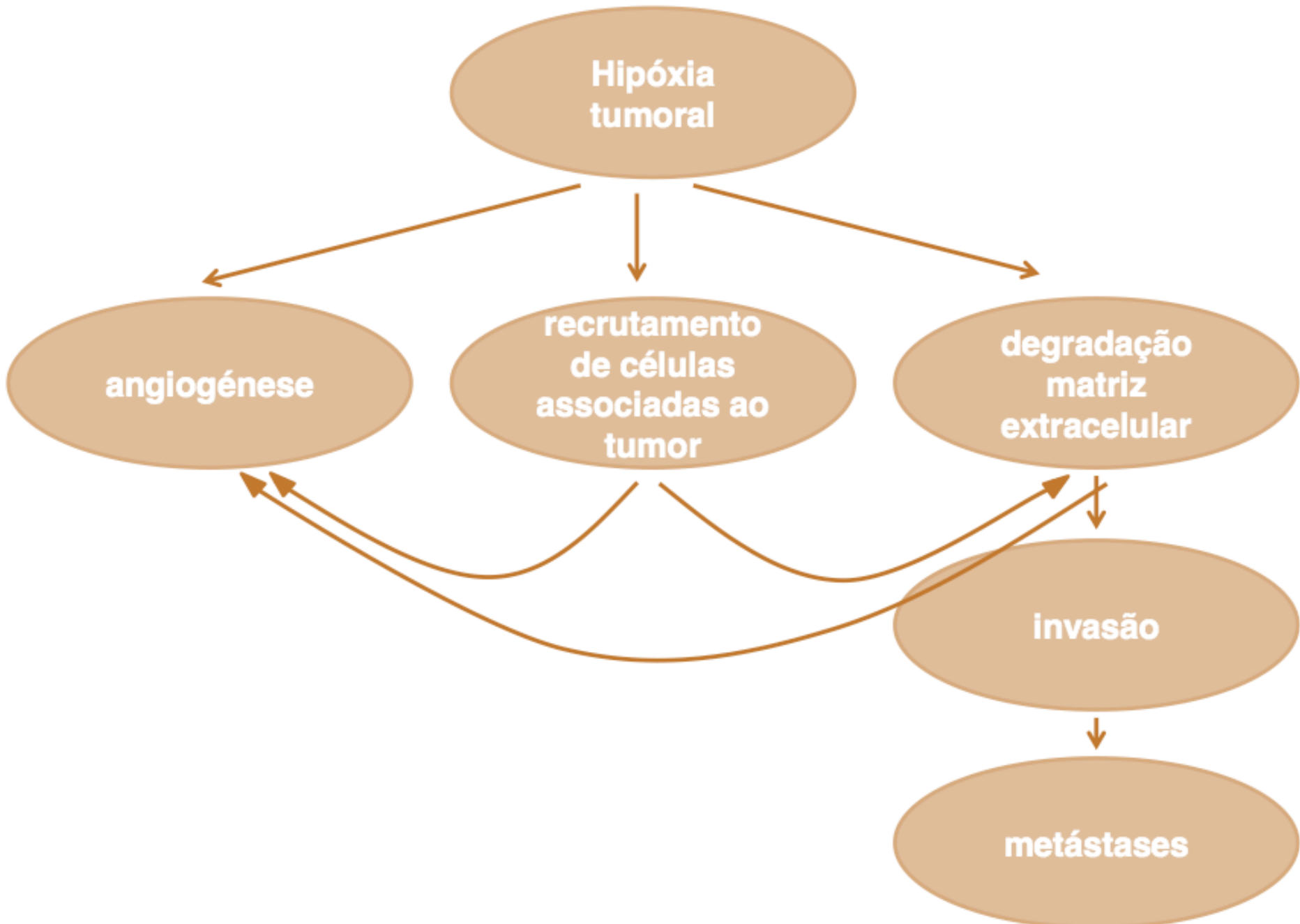
4. **Extravasão** – adesão à parede do vaso sanguíneo e entrada para tecidos/ órgãos num local distante do tumor primário
5. Formação de **micrometástases** – estabelecimento das células cancerígenas em tecidos/ órgãos
6. **Colonização** – proliferação das células de cancro em tecidos/ órgãos estranhos por forma a formar **macrometástases**

Invasão-Metastização



A cascata metastática pode ser dividida em fases:

- Invasão da Matriz Extracelular (MEC);
- Disseminação e *Homing* Vascular das Células Tumorais (transporte)
- Colonização



Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)

- ✓ Criação de novos espaços na matriz extracelular por onde as células cancerígenas podem crescer e movimentar
- ✓ Criação de novos espaços para a formação de vasos sanguíneos – angiogénese tumoral
- ✓ Libertação de factores de crescimento que se encontram associados a proteoglicanos na matriz extracelular e que se tornam solúveis para poderem ser ativados (eg. **bFGF**, **TGF- β 1**, **PDGF**, **EGF**, IFN- γ)

Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)

A Degradação da matriz extracelular liberta:

TGF β (ancorado à matriz extracelular):

- ✓ Químioatraente de monócitos e macrófagos
- ✓ Estimula a produção dos factores pró-angiogénicos: bFGF, tumor necrosis factor- α (TNF- α) e interleucina-1 α (IL-1 α) por estas células
- ✓ Induz a expressão de MMP-2, MMP-9, PDGF-A e PDGF-B pelas células endoteliais

Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)

A Degradação da matriz extracelular liberta:

bFGF:

- ✓ Induz transdução de sinal em células endoteliais (bFGFR), ativando mecanismos de sobrevivência e proliferação

Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)

Papel das células cancerígenas:

- Secreção de metaloproteases da matriz
(e.g. MMP-1; MMP-2; MMP-3; MMP-9)
- Aumento de expressão do receptor do ativador de plasminogénio urokinase (“urokinase plasminogen activator receptor” – uPAR)

Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)

Papel dos fibroblastos associados ao tumor:

- Expressão de FAP (Fibroblast activation protein) na membrana celular, proteína integral de membrana
- Secreção de metaloproteases da matriz (e.g. MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-11)
- Secreção de uPA (ativador de plasminogénio)

Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)

Papel dos macrófagos associados ao tumor:

- Secreção de metaloproteases da matriz (eg. MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 and MMP-12)
- Secreção de uPA

Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)

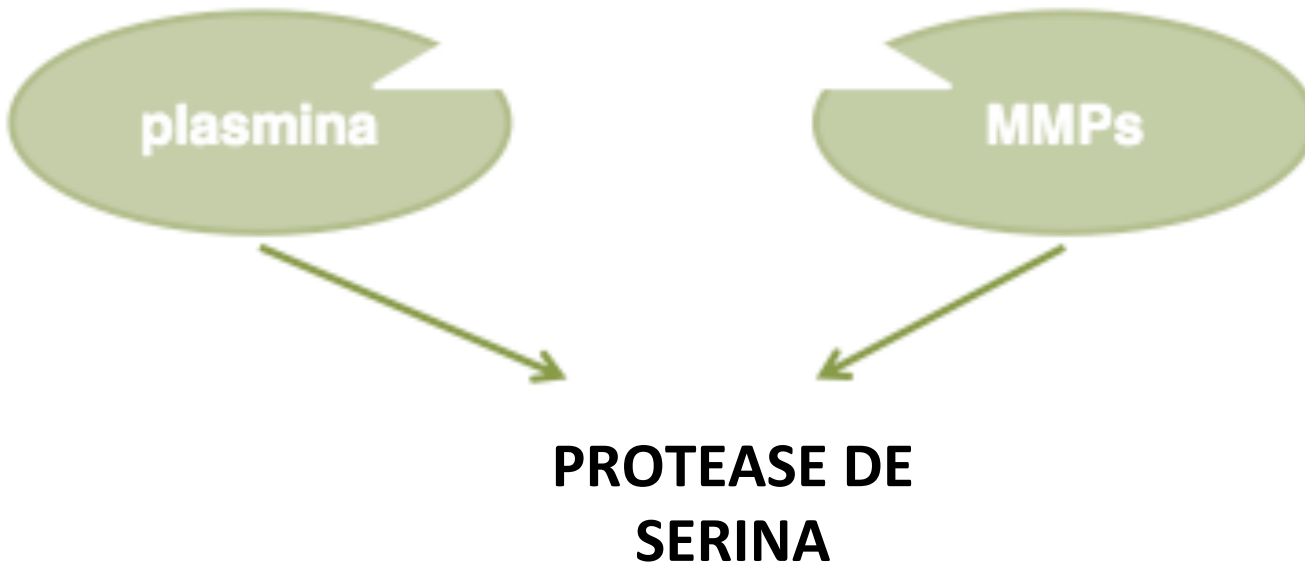
Papel das células endoteliais recrutadas para o local:

- Secreção de metaloproteases da matriz (e.g. MMP2, MMP9)
- Expressão da metaloprotease da matriz de membrana, MT1-MMP
- Secreção de tPA (tissue type plasminogen activator)
- Secreção de uPA (plasminogen activator urokinase)
- Expressão de uPAR (receptor plasminogen activator urokinase)

Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)

Principais proteases que degradam a matriz extracelular:



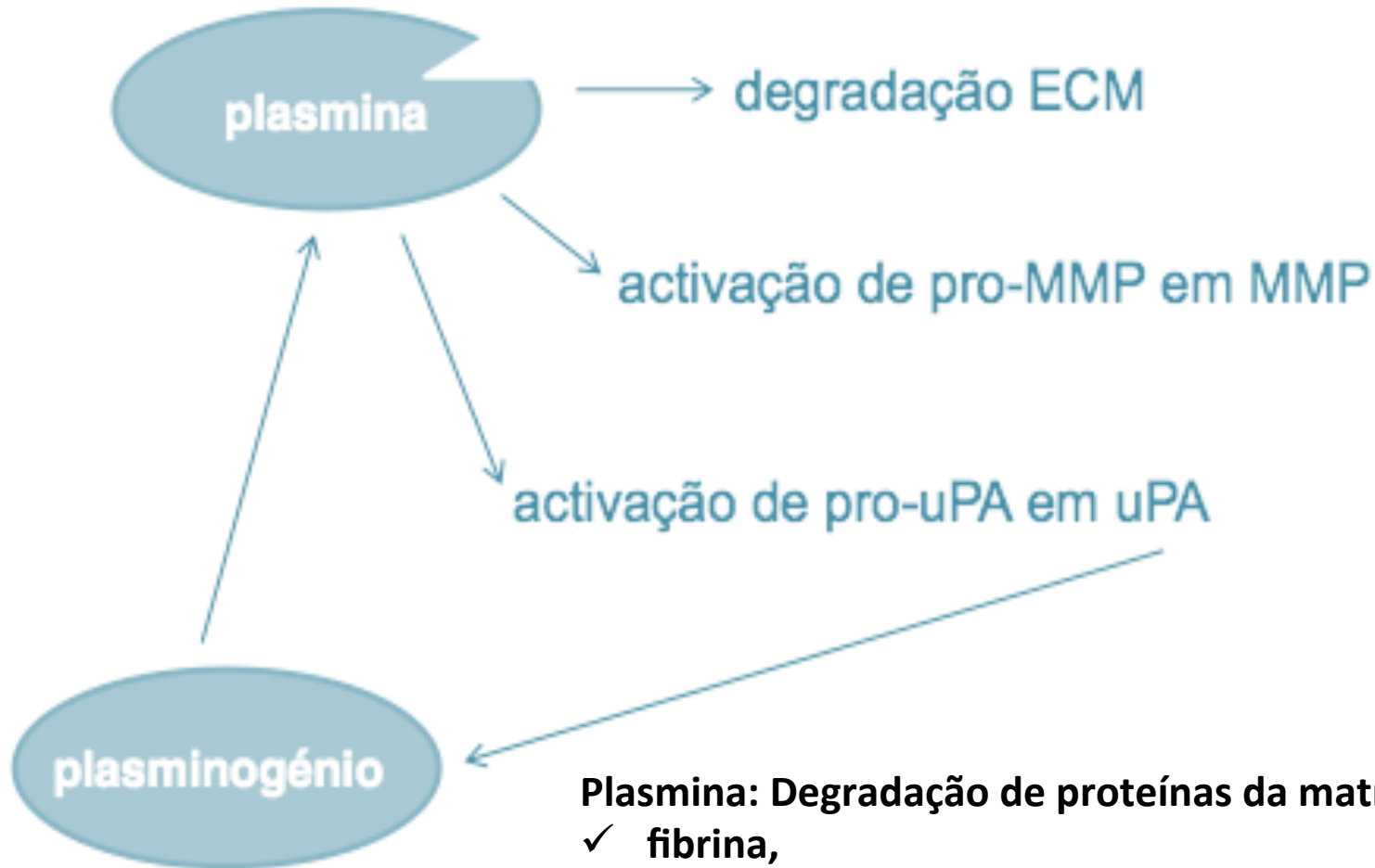
Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)



Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)



Plasmina: Degradação de proteínas da matriz extracelular:

- ✓ fibrina,
- ✓ fibronectina,
- ✓ trombospondina,
- ✓ laminina

Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)

Receptores plasminogénio:

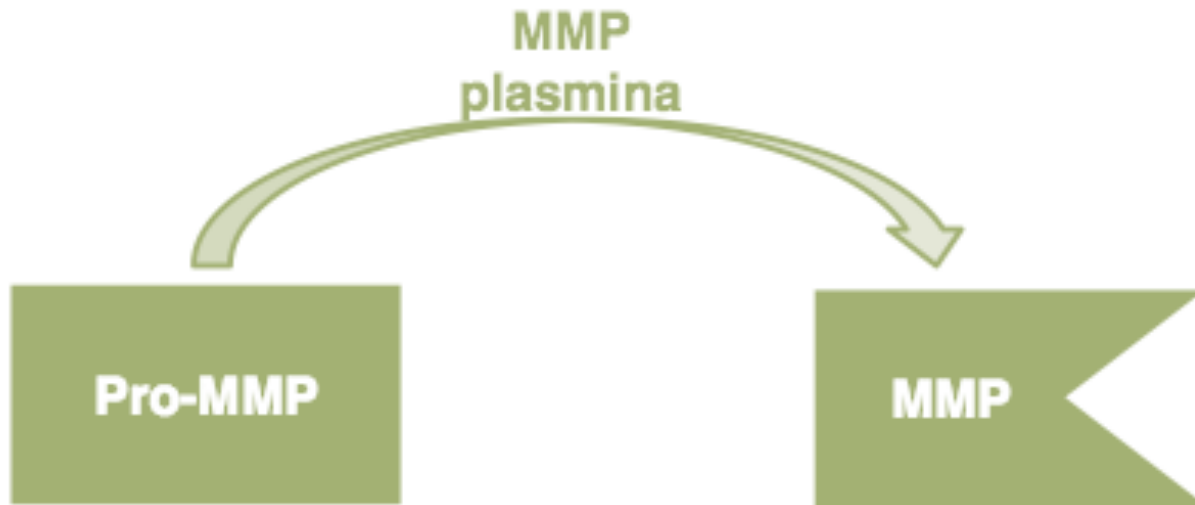
- ✓ Co-localização de plasminogénio com uPAR/uPA
→ conversão a plasmina
- ✓ Proteção da inativação da plasmina pelo seu inibidor a2-AP
- ✓ Aumento da capacidade de invasão da célula cancerígena – plasmina ligada à superfície celular

Invasão e Metástase

Degradação da Matriz Extracelular (MEC)

Metaloproteases da matriz

- Endopeptidases dependentes de zinco
- MMPs são sintetizadas na sua forma inactiva pro-MMP



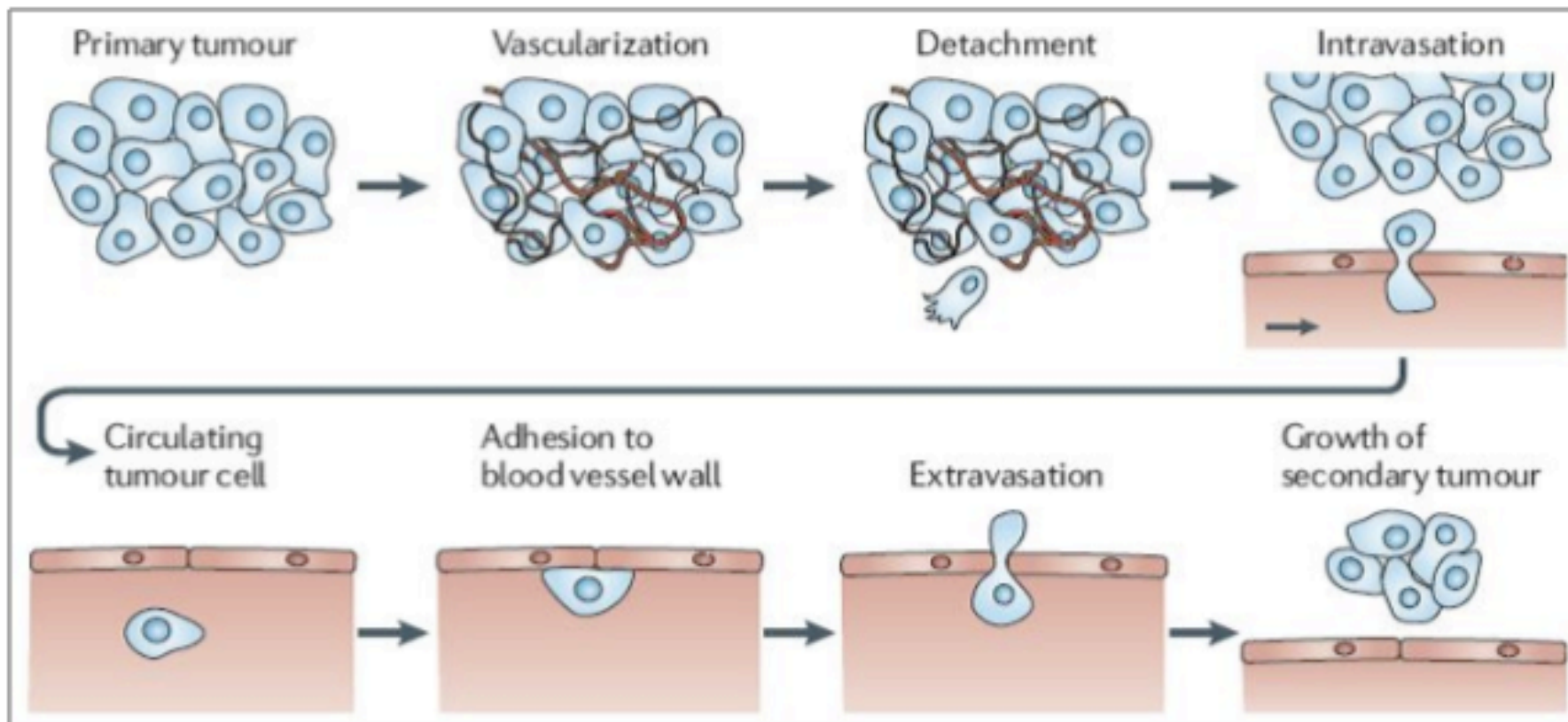
Invasão e Metástase

Invasão da Matriz Extracelular (MEC)

Resumo

- A. - Perda de Adesão entre as Células Tumorais;**
- B. - Ligação aos Componentes da MEC;**
- C. - Degradação da MEC;**
- D. - Migração das Células Tumorais.**

Invasão-Metastização

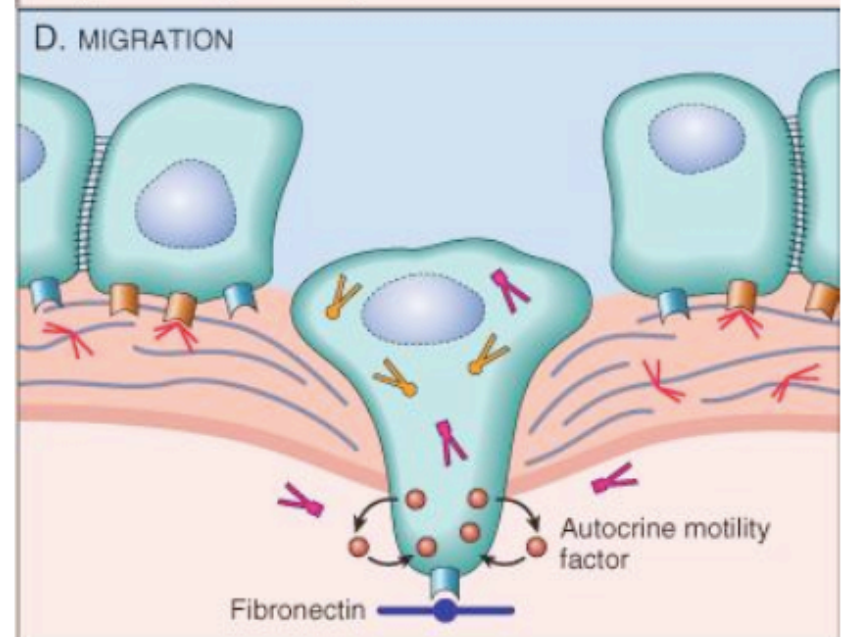
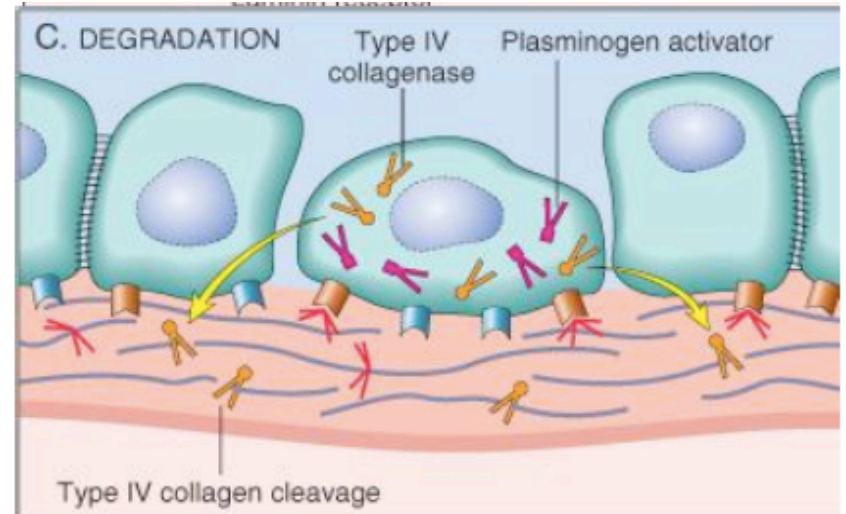
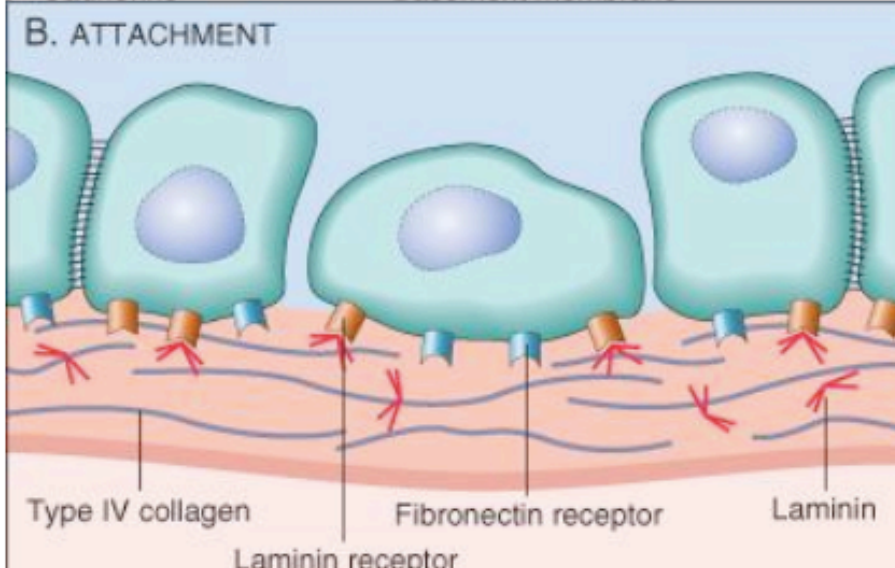
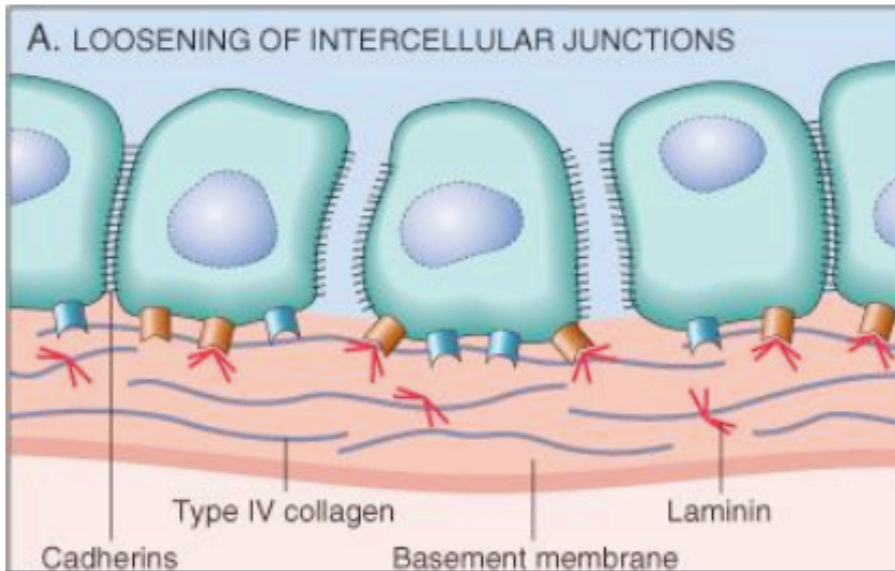


Depois da Invasão e destruição do MEC, as células cancerígenas e pro-cancerígenas sofrem uma transformação de células epiteliais para células mesenquimais, adquirindo capacidade de invasão e mobilidade

Bases Moleculares do Cancro

Invasão e Metástase

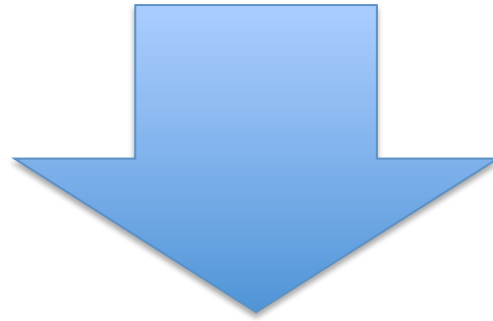
Invasão da Matriz Extracelular (MEC)



Invasão e Metástase

Invasão da Matriz Extracelular (MEC)

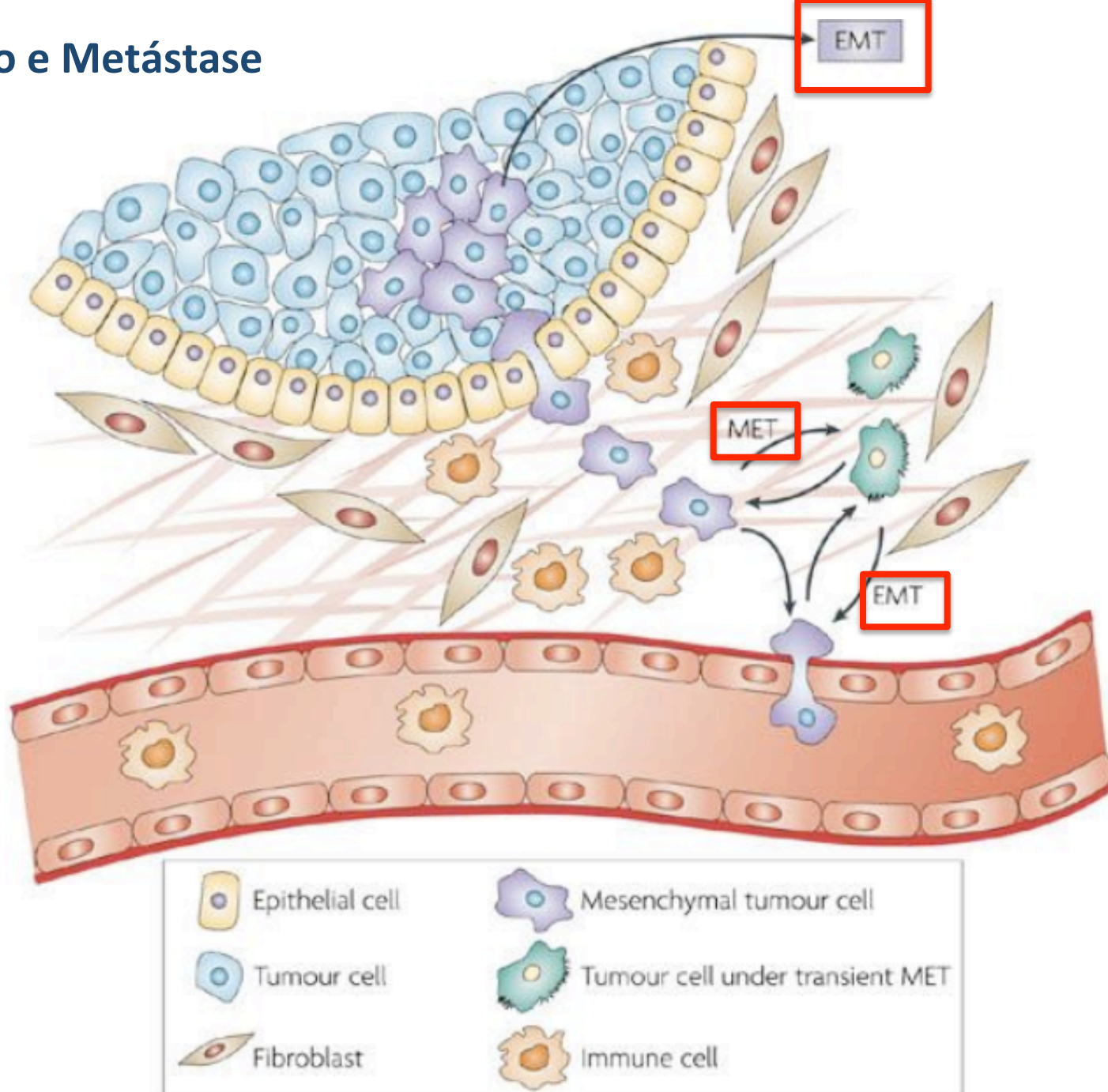
Reprogramação da célula epitelial que se tornou cancerígena para
célula mesenquimal



Adquisição de mobilidade e capacidade invasiva

Carcinoma maligno

Invasão e Metástase



Invasão e Metástase

Invasão da Matriz Extracelular (MEC)

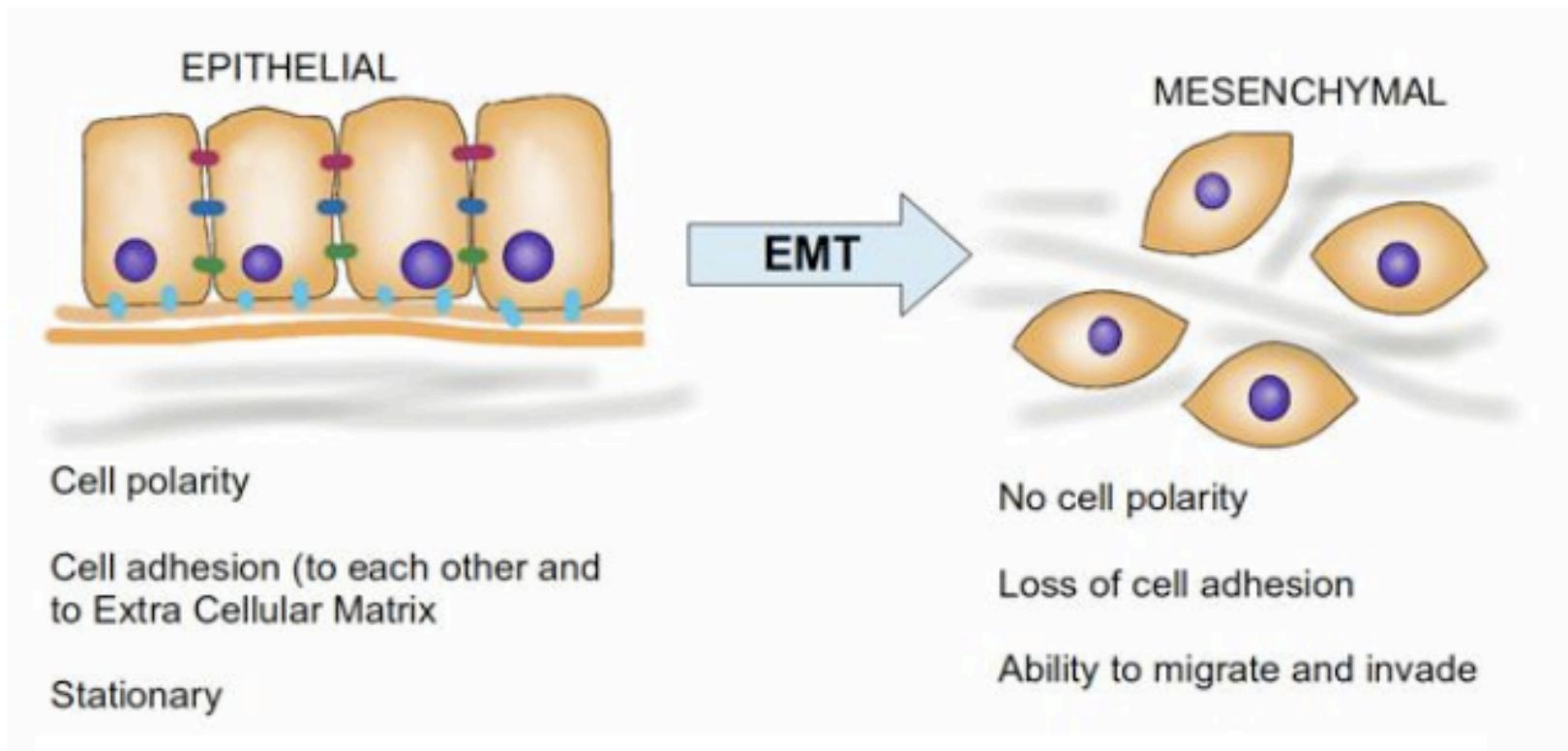
Transição epitelial-mesenquimal

- ✓ Células epiteliais adquirem um programa genético semelhante ao das células mesenquimais - capacidades invasivas e de mobilidade
- ✓ Alteração de expressão génica reflete-se numa alteração morfológica
- ✓ Papel particularmente importante para a invasão do estroma, intravasão e extravasão dos vasos sanguíneos durante o processo de metastização

Invasão e Metástase

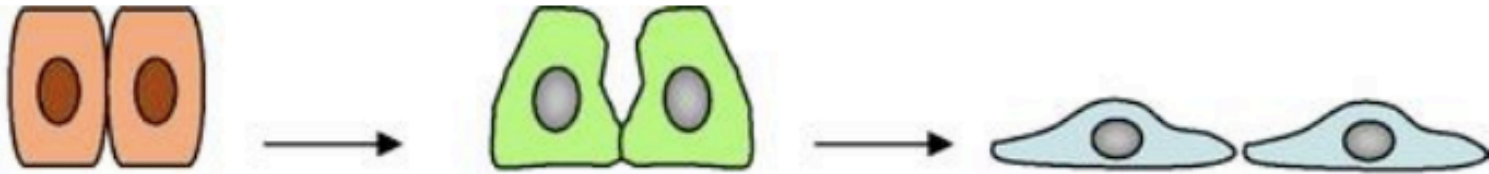
Invasão da Matriz Extracelular (MEC)

A alteração da expressão de proteínas leva a alterações morfológicas



Invasão e Metástase

Factores que promovem a EMT nas células cancerígenas



Epithelial markers

- E-cadherin
- Claudin
- Occludin
- Desmoglein
- Desmocollin
- Cytokeratins

moléculas
adesão

EMT effectors

- Growth factors
- Cytokines
- ECM
- Hypoxia

Mesenchymal markers

- N-cadherin
- Vimentin
- Fibronectin
- Snai1/2
- FSP1
- Smooth muscle actin

Characteristics

- Cobblestone
- Non-motile
- Non-invasive

Characteristics

- Elongated
- Motile
- Invasive

Invasão e Metástase

Invasão da Matriz Extracelular (MEC)

Principais alterações celulares associadas com EMT

-Expressão genética de proteínas específicas

Perda de:

- Caderina E (molécula de adesão de células epiteliais)
- Citoqueratina (filamento intermédio)
- Integrina $\alpha 6 \beta 4$
- Polaridade apical-basal

Invasão e Metástase

Invasão da Matriz Extracelular (MEC)

Principais alterações celulares associadas com EMT

-Expressão genética de proteínas específicas

Aquisição de:

- Caderina N (molécula de adesão de células mesenquimais)
- Secreção de metaloproteases da matriz (MMPs)
- Vimentina (filamento intermédio)
- Integrinas $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 1\beta 1$ e $\alpha 2\beta 1$
- Secreção de fibronectina
- Morfologia semelhante ao fibroblasto
- Motilidade e Capacidade de invasão

Invasão e Metástase

Invasão da Matriz Extracelular (MEC)

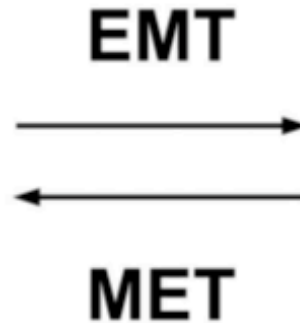
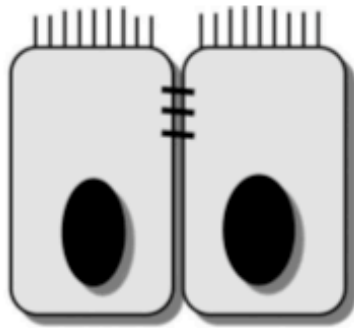
- ✓ Sinais provenientes das células do estroma e da ECM (e.g. factores de crescimento) são centrais na indução da EMT
- ✓ **Após metastizarem as células de carcinoma reverterem a um fenótipo epitelial (transição mesenquimal-epitelial (MET))**

FENÓTIPO REVERSÍVEL!



Invasão e Metástase

Invasão da Matriz Extracelular (MEC)



Epithelial phenotype

Cell polarization
Multiple cell-to-cell contacts
Cytokeratins
E-cadherin
Plakoglobin

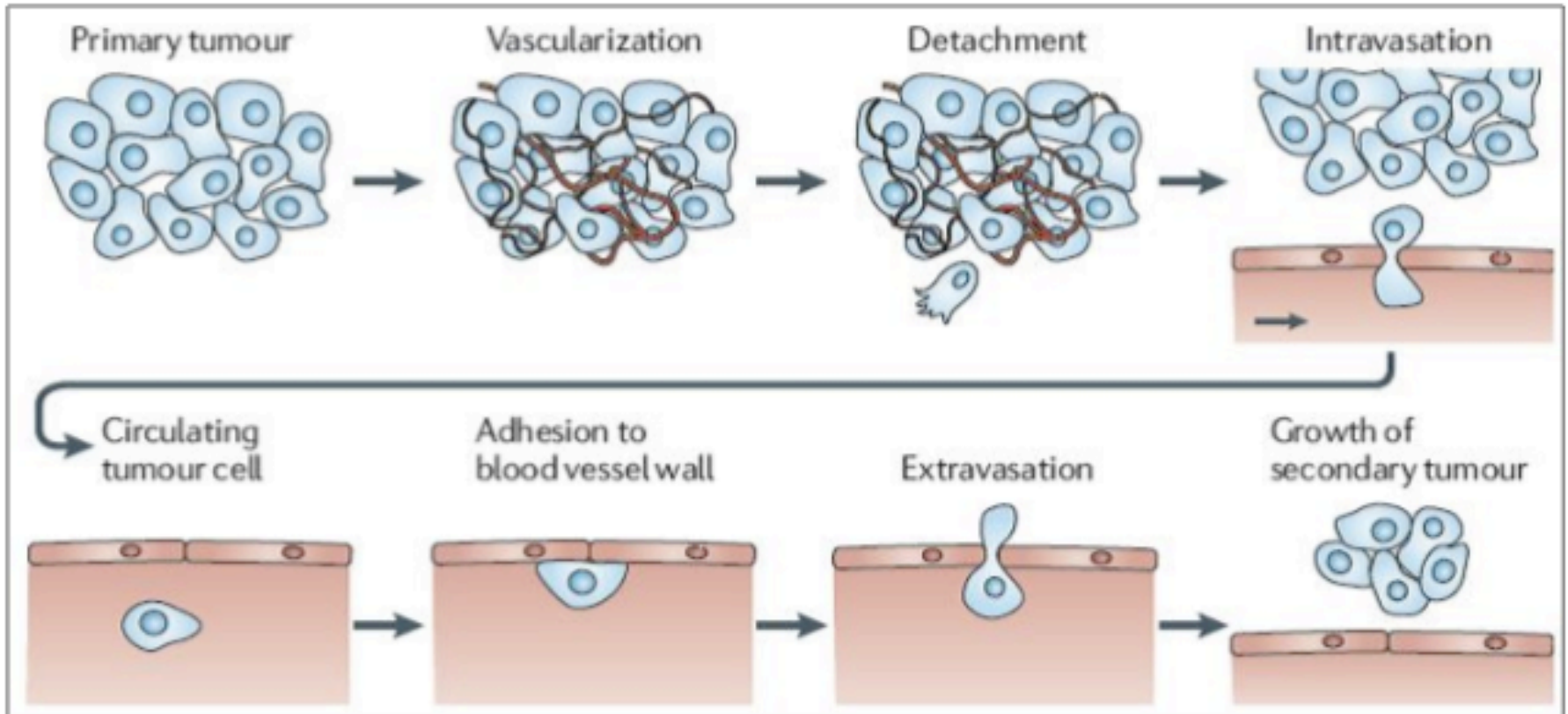
Mesenchymal phenotype

Fibroblast-like morphology
Motility
Invasiveness
N-cadherin
Vimentin
Fibronectin
Matrix metalloproteases (MMPs)



Regulação da Expressão Genética ; diferentes fenótipos celulares

Invasão-Metastização



Depois da Invasão e destruição do MEC e da aquisição de um fenótipo de célula mesenquimal as células cancerígenas são transportadas na corrente sanguínea

Invasão e Metástase

Disseminação e *Homing* Vascular das Células Tumorais

- Enquanto estiverem em circulação, as células tumorais tendem a agregar-se em pequenas massas.
- A formação de agregados plaquetários-tumorais pode aumentar a sobrevivência de células tumorais e a sua capacidade de se implantarem.
- No novo local, as células tumorais precisam de proliferar, desenvolver um suprimento vascular, e evitar a imunidade local.

Invasão e Metástase

Transporte de células cancerígenas na corrente sanguínea

Células cancerígenas são sujeitas a vários tipos de stress:

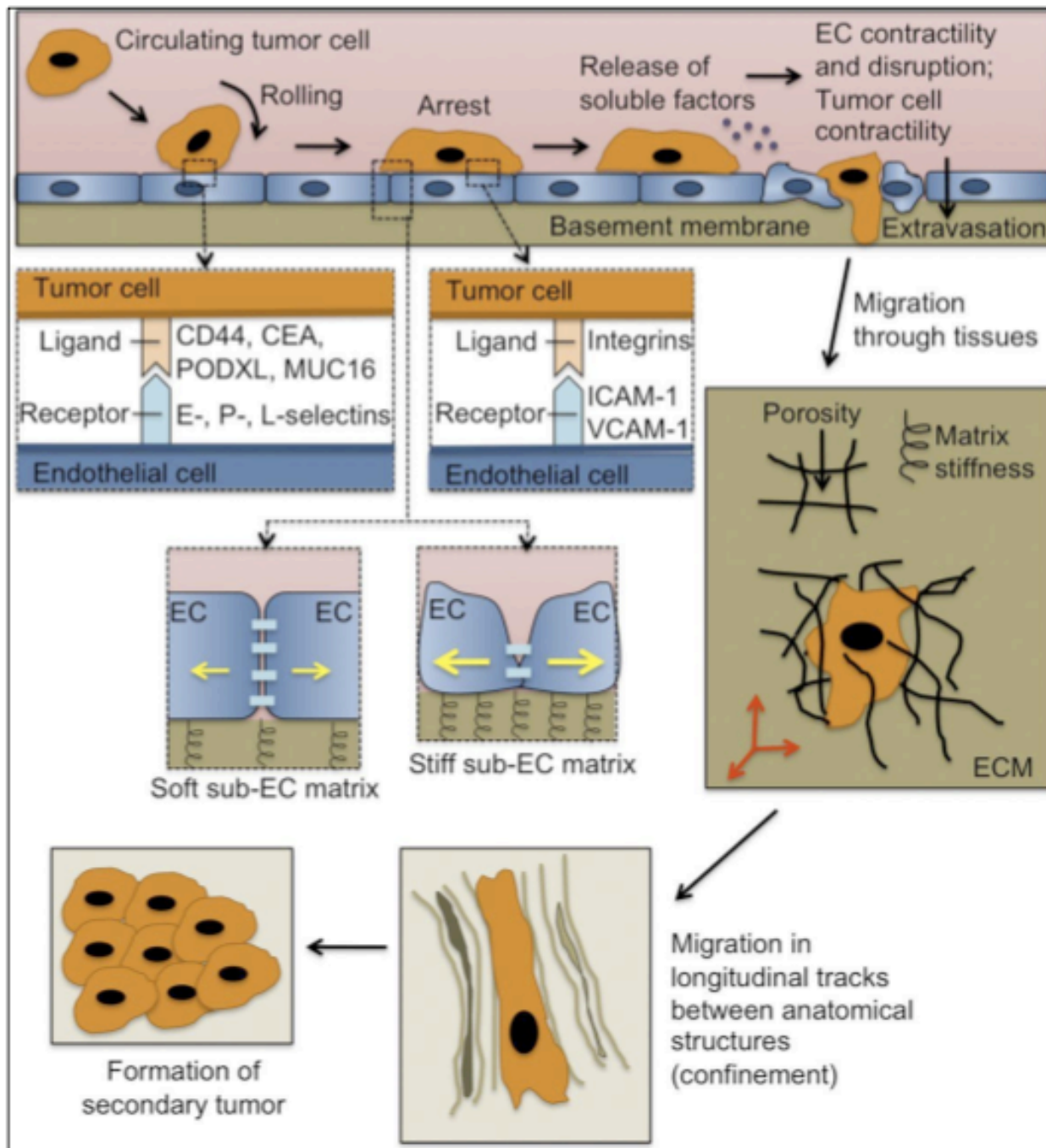
- Stress hemodinâmico: fricção exercida pela corrente sanguínea nas células
- Colisões com outras células existentes no plasma sanguíneo e com a parede do vaso sanguíneo
- Aprisionamento físico nos vasos sanguíneos de pequenas dimensões
- Falta de factores de crescimento e de sobrevivência

Invasão e Metástase

Saída das células cancerígenas da corrente sanguínea

- Extravasão

- ✓ Durante a circulação as células cancerígenas colidem com o vaso sanguíneo e interagem com proteínas presentes na superfície das células endoteliais (ex. Selectinas)
- ✓ A certa altura a célula cancerígena adere firmemente ao endotélio via ligação de integrinas com os receptores das células endoteliais
- ✓ Quando isto acontece as vias de transdução de sinal “Rho kinase/ myosin light chain kinase” induzem a contração das células
- ✓ As células cancerígenas secretam factores que induzem a contração e disrupção das células endoteliais para promover a sua extravasão



Invasão e Metástase

Sobrevivência das células cancerígenas em locais secundários

- ✓ Ativação de uma via específica de crescimento: PI3K/ Akt
(via PI3K/Akt: normalmente promove o crescimento e proliferação de células estaminais)
- ✓ Recrutamento de células inflamatórias
- ✓ Degradação da ECM para libertação de factores de crescimento

Invasão e Metástase

Colonização

O crescimento de micrometástases (< 0.2 mm de diâmetro) em macrometástases constitui o passo chave que determina se o cancro irá metastizar

– Este passo é extremamente ineficiente:

Por exemplo:

30% das mulheres diagnosticadas com carcinoma da mama têm milhares de micrometástases na medula óssea

Apenas 50% destas demonstram aparecimento de metástases macroscópicas

Invasão e Metástase

Colonização

- ✓ As células cancerígenas têm que sobreviver e proliferar num ambiente estranho, sem os estímulos existentes no ambiente envolvente do tumor primário
- ✓ Para que as células cancerígenas consigam metastizar (colonizar) o novo órgão/ tecido têm de se adaptar ao novo ambiente

Invasão e Metástase

Colonização

Adaptação ao novo ambiente celular:

- ✓ Os subclones de células do tumor primário, adquirem esta capacidade de adaptação através de mutações genéticas, que seriam silenciosas no tumor primário mas passam a ser vantajosas no órgão colonizado
- ✓ As células que formam micrometástases continuam a adquirir mutações genéticas, que a certa altura podem permitir a um subclone destas células adquirir capacidade de colonização

Invasão e Metástase

Colonização

Falta de estímulos para crescimento no novo tecido/órgão:

- ✓ Morte celular
- ✓ As células cancerígenas sobrevivem sem proliferar ou formando pequenos tumores, apenas detectáveis microscopicamente – **micrometástases**

Invasão e Metástase

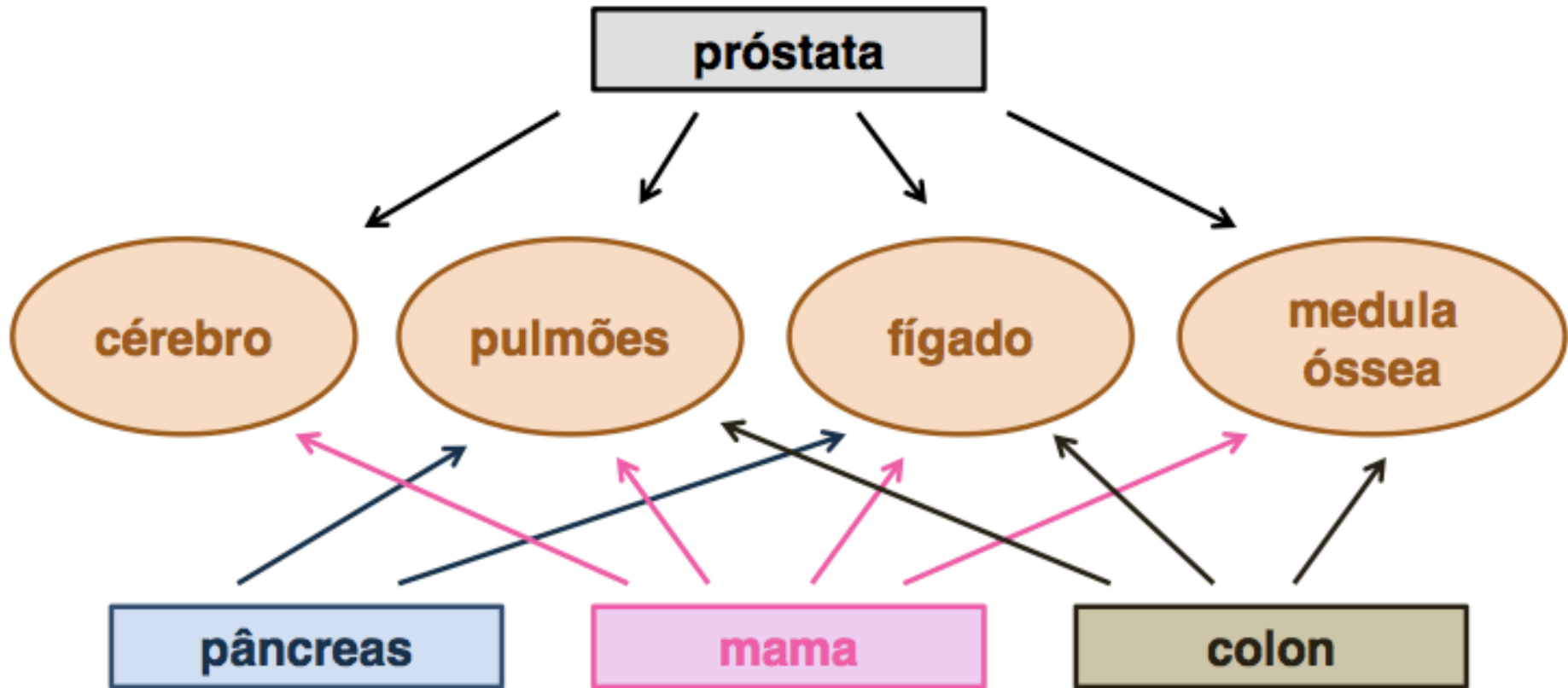
A monitorização do processo de metástase é importante:

Anticorpos contra proteínas apenas expressas em células **epiteliais** –
permite detectar micrometástases em tecidos **mesenquimais**:

- Medula óssea
- Sangue
- Nódulos linfáticos

Invasão e Metástase

Uma combinação específica de factores determinam o local onde certos tipos de cancro formam metástases



Invasão e Metástase - Colonização

Hipótese da “semente e do solo” (Stephen Paget, 1889)

Analogia: células cancerígenas = sementes

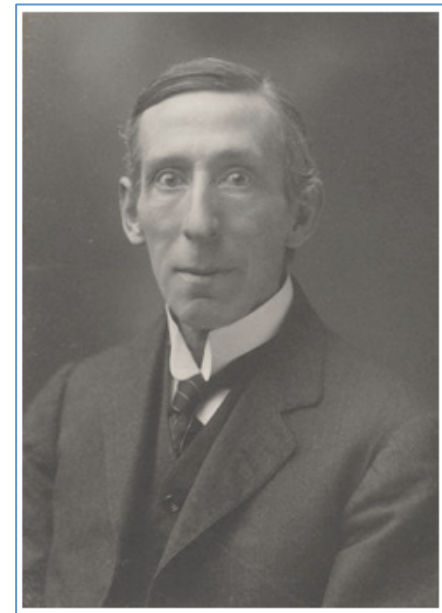
O padrão de metastização **não** podia ser explicado (735 pacientes de cancro da mama):

Pela dispersão ao acaso das células cancerígenas pelo corpo ou pelo transporte na corrente sanguínea a partir da mama

Proposta:

As células cancerígenas (sementes) metastizam num local compatível, em tecidos que fornecem condições propícias para o seu crescimento (o solo).

"a plant goes to seed, its seeds are carried in all directions; but they can only live and grow if they fall on congenial soil."



Invasão e Metástase - Colonização

Modelo da semente e do solo:

As células cancerígenas metastizam preferencialmente num órgão específico, não devido à sua migração direta para este órgão, mas sim pelo facto do mesmo fornecer condições favoráveis para a sua sobrevivência - **micrometástases**

Estas células cancerígenas ou subclone(s) conseguem adaptar-se a este novo órgão e sucedem em proliferar e formar **macrometástases**

As células cancerígenas podem ser dispersas em frequências semelhantes ou até superiores em outros órgãos, sem no entanto conseguirem sobreviver ou formando micrometástases que não conseguem colonizar.

Invasão e Metástase - Colonização

O modelo da semente e do solo não explica todos os padrões metastáticos de todos os tipos de cancro:

- Carcinoma do cólon:

Metastização no fígado muito provavelmente deve-se ao facto destas células saírem do cólon via veia porta levando ao alojamento das mesmas nos capilares do fígado. Mesmo que a eficiência de colonização neste órgão seja muito baixa, o vasto número de células cancerígenas que se acumulam no fígado, garantem que algumas destas células se consigam adaptar a este órgão e desenvolver macrometástases

- Carcinoma da mama:

Muitas células de carcinoma da mama acumulam-se nos pulmões (ficam presas nos capilares dos pulmões), aumentando a probabilidade de metastização neste órgão

Invasão e Metástase - Colonização

Processos patológicos podem promover o desenvolvimento de macrometástases:

- ✓ A inflamação crónica de certos órgãos pode tornar os mesmos propícios para o desenvolvimento de macrometástases:
- ✓ O recrutamento de células inflamatórias que vão secretar factores de crescimento e interleucinas que podem estimular a proliferação das células cancerígenas

Invasão e Metástase - Colonização

Morte induzida pelo cancro

O crescimento do tumor primário compromete o funcionamento do órgão de onde originou devido a:

- ✓ Pressão física exercida pela massa tumoral em expansão
- ✓ Expansão do tumor primário compromete funções vitais

Exemplos:

Cancro do Cólon: o tumor ao atingir uma grande dimensão pode obstruir a passagem de produtos da digestão pelo lúmen

Cancro do Pâncreas e fígado: o tumor pode obstruir a passagem da biliar nos ductos

Cancro nos Pulmões: a passagem de ar pode ficar comprometida

Invasão e Metástase - Colonização

Morte induzida por metástases

- ✓ Micrometástases espalhadas no nosso organismo têm o potencial de se adaptarem e colonizarem órgãos secundários
– **macrometástases**
- ✓ Metastização pode ocorrer em vários órgãos, comprometendo a sua função
- ✓ Órgãos vitais estão geralmente envolvidos (pulmões, fígado, cérebro)
- ✓ Metástases no cérebro são 10 X mais frequentes relativamente aos casos de tumores cerebrais primários
- ✓ Seleção de células cancerígenas com fenótipos agressivos (adaptação a crescimento em órgãos “estranhos”)

Invasão e Metástase - Colonização

**90% mortes
induzidas pelo
cancro:
metástases**

**10% mortes
induzidas pelo
cancro: tumor
primário**