

10 - Como ocorrem as metástases?

Inicialmente é importante saber que a palavra **metástase** é derivada do grego, no qual “**meta**” significa mudança e “**stase**” quer dizer situação ou estágio. Assim, o significado de metástase é mudança de situação ou estágio de um tumor . Em cancerologia, o uso dessa palavra exprime o deslocamento de células do tumor primário para outros tecidos, fato que caracteriza a marca biológica dos tumores malignos e o desenvolvimento do câncer.

A ocorrência da metástase é uma situação muito complexa e ameaçadora, pois indica que algumas células tumorais pertencentes a um tumor primário, geralmente não agressivo ou indolente, conseguem resistir à vigilância imunológica ou aos mecanismos naturais de correção do DNA que se tornou anormal. Outras vezes, quando o tumor primário é identificado preventivamente por meio de exames clínicos, laboratoriais ou de imagem, as células tumorais com tendência cancerosa podem, até mesmo, resistir aos diversos tipos de tratamentos. Felizmente são situações raras, mas que podem ocorrer. O grande problema da metástase é que sua instalação em tecidos ou órgãos é quase sempre muito agressiva, causando a morte das células normais e induzindo o órgão atingido à falência de suas funções.

Mas como ocorre a metástase sob o ponto de vista biológico?

Quando uma célula normal se transforma em célula tumoral e consegue vencer todas as barreiras de resistência à sua presença, ela se instala e inicia seu processo reprodutivo que pode demorar meses e até anos sem ser notado ou até mesmo identificado. Durante esse tempo, as células vão se reproduzindo até atingir uma massa tumoral com cerca de um bilhão de células tumorais, constituindo o que se chama de tumor primário. Nessa fase o tumor se torna clinicamente detectável. Algumas vezes, esse tumor primário já deslocou células tumorais modificadas para outro tecido

ou órgão. Esse deslocamento inicial metastático é quase sempre discreto e visível apenas microscopicamente. Para que ocorra a metástase é preciso que o tumor primário atraia vasos sanguíneos (neoangiogênese) para alimentar suas células tumorais. Entre os cerca de um bilhão de células tumorais do tumor primário, algumas se transformam com o objetivo de se deslocar e se instalar em outros tecidos e órgãos saudáveis. Essa transformação permite que essas “células filhas”, conhecidas como subclones metastáticos, consigam sair do tumor para penetrar pelas paredes de vasos sanguíneos ou linfáticos. Ao atingir o interior desses vasos, elas são atacadas por células de defesas imunológicas. Em muitos casos as células metastáticas são eliminadas, mas em outros elas são capazes de “enganarem” as células de defesas induzindo-as, inclusive, a produzir certos tipos de proteínas e enzimas para facilitar seus acessos a outros tecidos ou órgãos. Quando isto acontece, configura-se o crescimento especializado de células cancerosas resistentes aos meios biológicos naturais de eliminação. Em tempo muito curto, quando comparado com o da formação do tumor primário, as células cancerosas metastáticas atraem novos vasos sanguíneos para a instalação desse novo tumor, configurando, enfim, o desenvolvimento ou crescimento do câncer.

Os cientistas já identificaram alguns tipos de proteínas e enzimas que favorecem a vida das células tumorais metastáticas. Entre essas substâncias destacam-se as **matrizes metaloproteinases (MMP)** além de **proteases serina e cisteína**. Essas substâncias que facilitam a invasão das células cancerosas metastáticas poderão, no futuro, ser atacadas por inibidores terapêuticos capazes de bloquearem suas ações, dificultando ou atrasando a formação de metástase e permitindo que os procedimentos terapêuticos propostos para o tratamento de determinados tipos de câncer sejam mais eficientes.

Matrizes metaloproteinases (MMP-1 e MMP-7): são enzimas que causam rupturas na membrana de células normais. Por meio dessas rupturas entram proteínas tumorais produzidas por células tumorais. As proteínas tumorais, uma vez dentro das células normais, alteram suas estruturas genéticas e as transformam em células tumorais especializadas para se deslocarem para outros tecidos e órgãos, causando as metástases.

Proteases serina e cisteína: as células tumorais normalmente se modificam para “enganar” a vigilância imunológica que as eliminam, bem como para resistir aos consertos biológicos do DNA que se alterou. Até recentemente não se sabia por que essas células conseguiam sobreviver aos ataques dos medicamentos da quimioterapia. Descobriu-se que as células tumorais produzem proteínas que protegem suas membranas contra a vigilância imunológica e alguns componentes químicos da quimioterapia. Porém, essas proteínas se modificam constantemente e por essa razão as células tumorais escapam da vigilância imunológica e de alguns medicamentos. Atualmente se sabe que as modificações das proteínas que protegem as membranas das células tumorais são efetuadas por duas enzimas, as proteases serina e cisteína. Essa descoberta poderá auxiliar na produção de drogas capazes de evitar as quebras de proteínas que protegem as células tumorais, tornando-as frágeis aos ataques da vigilância imunológicas e às drogas da quimioterapia.