

Estudo revela proteína ligada ao avanço do câncer de pâncreas pelos nervos

Pesquisa brasileira mostra que células pancreáticas estreladas, ao produzir periostina, remodelam o tecido e facilitam a infiltração tumoral, mecanismo-chave para a agressividade e alta mortalidade da doença

Fernanda Bassette | Agência FAPESP – Um novo estudo brasileiro, publicado na revista científica *Molecular and Cellular Endocrinology*, desvendou o papel-chave da proteína periostina e de células pancreáticas estreladas no processo que permite ao câncer de pâncreas infiltrar nervos e se disseminar precocemente, aumentando o risco de metástases. A pesquisa demonstra como o tumor reprograma parte do tecido saudável ao redor para adquirir alta capacidade de invasão, em um mecanismo associado à agressividade da doença e à dificuldade de tratamento, apontando possíveis alvos para terapias mais precisas e tratamentos mais personalizados.

O câncer de pâncreas mais comum é do tipo adenocarcinoma (que se origina no tecido glandular, que produz o suco pancreático), correspondendo a 90% dos casos diagnosticados. É considerado um tumor com comportamento agressivo e bastante letal: embora não figure entre os mais frequentes, apresenta mortalidade quase equivalente à incidência. No mundo, são cerca de 510 mil novos casos e praticamente o mesmo número de mortes por ano.

No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (Inca), são aproximadamente 11 mil casos e 13 mil mortes todos os anos. “É um câncer agressivo e difícil de tratar. Ao redor de 10% dos pacientes apresentam chance de sobrevida a longo prazo, como cinco anos após o diagnóstico”, afirma o oncologista Pedro Luiz Serrano Uson Junior, um dos autores do estudo.

A agressividade desse tumor está ligada, entre outros fatores, à chamada invasão perineural, processo que acontece quando células cancerosas passam a infiltrar e avançar ao longo dos nervos. Isso não apenas pode causar dores intensas, como também facilita a disseminação do tumor para outras regiões. “A invasão perineural é um marco de agressividade do câncer”, diz Uson.

O trabalho foi realizado no Centro de Pesquisa em Doenças Inflamatórias (CRID), um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPIDs) da FAPESP e teve

como primeiro autor o pesquisador Carlos Alberto de Carvalho Fraga. O grupo buscou entender os mecanismos moleculares e celulares que sustentam essa invasão e para isso usou tecnologias que permitem analisar a atividade de milhares de genes em cada célula e mapear sua posição exata no tecido. “Conseguimos integrar dados de dezenas de amostras com uma resolução extremamente potente”, afirma Helder Nakaya, pesquisador principal do CRID que liderou o estudo. Nakaya também é pesquisador sênior do Einstein Hospital Israelita e professor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Ao analisar esse conjunto de informações em 24 amostras de câncer de pâncreas, os pesquisadores observaram que o estroma (tecido que sustenta o tumor) desempenha papel ativo na sua progressão. Entre os achados mais importantes está o comportamento das células pancreáticas estreladas, que expressam altos níveis de uma proteína chamada periostina – molécula capaz de remodelar a matriz extracelular, a estrutura que organiza e mantém o tecido saudável.

O estudo aponta que, para conseguir avançar pelo tecido e alcançar os nervos, as células tumorais dependem de processos de remodelação intensa da matriz extracelular, num processo complexo que envolve enzimas específicas e desorganização do tecido. “A periostina participa dessa remodelação, abrindo caminho para que as células tumorais invadam”, explica Nakaya. O nervo, por sua vez, funciona como uma espécie de “estrada” para essa expansão.

Esse ambiente alterado gera ainda uma reação desmoplásica, um tipo de fibrose intensa ao redor do tumor, formada por células e proteínas que deixam o tecido mais rígido e inflamado, o que dificulta a chegada de quimioterápicos e imunoterapias, pois as drogas têm mais dificuldade de penetrar nesse tecido endurecido, criando um “microambiente” que favorece a sobrevivência e disseminação do tumor. “Por isso o câncer de pâncreas ainda é tão difícil de tratar”, afirma Uson.

O oncologista reforça que essa capacidade de infiltração é decisiva para o mau prognóstico dos pacientes com câncer de pâncreas. “A invasão perineural é um sinal de que as células cancerígenas adquiriram mobilidade. Elas escapam da massa tumoral, caminham pelo tecido saudável e alcançam os feixes nervosos e linfáticos, que as levam a outras regiões do corpo, facilitando o desenvolvimento de metástases.”

Segundo ele, mais da metade dos casos de câncer de pâncreas já apresenta invasão perineural nos estágios iniciais e isso só é descoberto durante a cirurgia. “Infelizmente, a gente descobre essa invasão perineural quando ela já aconteceu.

Isso é visto somente na peça cirúrgica, quando vai para biópsia.”

Alvo promissor

Diante desse cenário complexo, os pesquisadores afirmam que a periostina surge como um possível alvo terapêutico promissor. Bloquear sua ação ou eliminar as células estreladas que a produzem pode ser uma estratégia a ser investigada para reduzir a invasão perineural e, possivelmente, limitar a capacidade metastática do tumor. “Esse trabalho aponta caminhos que podem orientar abordagens futuras no tratamento do câncer de pâncreas”, avalia Nakaya. Ensaios clínicos em outros tumores já testam anticorpos contra a periostina, o que, segundo ele, ajuda a explorar se essa via também pode ser relevante no pâncreas.

Uson destaca que essa estratégia se insere no avanço rumo à medicina de precisão. “Se conseguirmos desenvolver anticorpos ou medicamentos que bloqueiem essas células estreladas, teremos ferramentas para impedir que o tumor adquira essa capacidade invasiva tão cedo.” Ele lembra que não existe hoje nenhuma terapia direcionada especificamente à invasão perineural e ressalta que um medicamento desse tipo poderia ser útil em vários outros cânceres que compartilham o mesmo mecanismo, entre eles o de intestino e de mama.

Além de revelar novos alvos terapêuticos, o trabalho demonstra a força de análises complexas realizadas a partir de bancos de dados públicos. “Conseguimos fazer e responder novas perguntas que os autores originais não tinham percebido”, diz Nakaya. O próximo passo, afirmam os pesquisadores, é transformar esse conhecimento em estratégias e medicamentos que ajam de forma preditiva, antes que a invasão aconteça. “A medicina de precisão está caminhando. No futuro, vamos tratar o paciente pelas alterações genômicas e moleculares e não especificamente pelo tipo de tumor. Esse é o grande avanço da oncologia”, conclui Uson.

O artigo *Periostin-positive stellate cells associated with perineural invasion in pancreatic adenocarcinoma* pode ser lido em: [sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720725002291](https://doi.org/10.1016/j.sci.2020.102291).

<https://agencia.fapesp.br/estudo-revela-proteina-ligada-ao-avanco-do-cancer-de-pancreas-pelos-nervos/56883>

Veículo: Online -> Agência de Notícias -> Agência de Notícias - Agência FAPESP