

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA DISSEMINAÇÃO DE SARCOMAS

Aspects of physiopathology of sarcoma dissemination

ROGER CHAMMAS*

Ao longo do processo tumoral, algumas células evadem mecanismos de vigilância intra e extracelular. Essas células adquirem a capacidade de invadir tecidos e colonizar órgãos a distância, caracterizando os processos de invasão e metastatização, que caracterizam o câncer. Aqui, revisamos alguns dos elementos que caracterizam o processo de disseminação tumoral, comparando sarcomas, carcinomas e melanomas. Ressaltamos a participação de elementos celulares normais do hospedeiro como moduladores do processo de invasão tumoral. Diferentemente de células tumorais, geralmente heterogêneas e geneticamente menos estáveis, as células do hospedeiro que modulam o processo de disseminação são geneticamente estáveis e fenotipicamente homogêneas. Discutimos a necessidade de se modificar o alvo de estratégias antitumorais, centrado na célula tumoral, ampliando-o para incluir os elementos celulares normais (vasos neoformados) e elementos do sistema imune-agentes moduladores da progressão tumoral.

Palavras-chave: Sarcoma, metástases, fisiopatologia.

Keywords: Sarcomas, metastasis, pathophysiology.

* Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer e Unidade de Oncologia Experimental, Universidade Federal de São Paulo. Roger Chammas é mantido pelo CNPq e Fapesp.

Introdução

Metástase é um problema central em Oncologia Básica e em Oncologia Clínica. Do ponto de vista clínico, metástases são importantes elementos na definição do prognóstico de pacientes com neoplasias, o que é constatado na sobrevida de pacientes com sarcomas de partes moles (1). Do ponto de vista básico, a compreensão da progressão tumoral como um processo - das fases iniciais do processo de imortalização e transformação celular até a aquisição do fenótipo invasivo ou metastático - permitiu o estabelecimento de uma série de conceitos da moderna Biologia Celular e Molecular, como: (i) mecanismos de controle do ciclo celular; (ii) mecanismos de controle de morte celular e morte celular programada (apoptose); (iii) mecanismos de manutenção e remodelamento de tecidos; (iv) mecanismos de colonização seletiva de órgãos a distância (2-5).

O argumento freqüentemente utilizado é o de que a partir da definição de elementos do processo metastático ao nível celular e molecular seja possível determinar-se fatores bioló-

Endereço para correspondência: Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, Rua Prof. Antonio Prudente, 109 - 4º Andar - CEP 01509-010 São Paulo - SP.

gicos com impacto no diagnóstico precoce, definição de prognóstico e orientação de tratamentos específicos. Esse conceito, aplicado para tumores em geral, aplica-se também a sarcomas. É possível que ao lado da determinação de fatores associados ao controle de proliferação celular, como conteúdo de DNA (ploidia) (6), expressão ou amplificação de genes como *p53* (7), *Rb* (8) e *c-myc* (9), ou fatores associados a resistência a drogas (gene *Mdr*, multidrug resistance, (10) a determinação de fatores associados ao fenótipo invasivo seja utilizada para definir grupos de pacientes a serem submetidos a diferentes estratégias terapêuticas. No entanto, o impacto desses achados na prática clínica ainda hoje é restrito; além disso, o valor dessas variáveis como fatores independentes na determinação de prognóstico e/ou conduta terapêutica precisa ser estabelecido.

Sarcomas versus carcinomas

O padrão de disseminação de sarcomas de partes moles, que determina o reservado prognóstico da maioria dos pacientes, é classicamente caracterizado pela infiltração de tecidos contíguos ao tumor (infiltração de filetes nervosos, fibras musculares, adventícia de vasos sanguíneos) e por um padrão de disseminação hematogênica. Quando presentes, metástases acometem preferencialmente os pulmões (cerca de 33% dos casos em estágio grau IV). Metástases ósseas, hepáticas e cerebrais, nesta ordem, são os outros sítios preferenciais de disseminação, com frequência aproximada de 25%, 15% e 3%, respectivamente (11). O padrão de disseminação não é a única diferença entre sarcomas (disseminação hematogênica) e carcinomas (geralmente, disseminação linfática). As diferenças histogenéticas entre uma célula comprometida com o fenótipo epitelial e uma comprometida com o fenótipo fibroblástico ou mesenquimal justificariam por si só a diferença na agressividade biológica de sarcomas em relação aos carcinomas.

Considere-se, por exemplo, uma célula epitelial como um queratinócito ou uma célula epitelial da mucosa gástrica. Estas células são de origem ecto - ou endodérmica, geralmente não-migratórias. Nos tecidos, estas células se apresentam em um arranjo bem definido, firmemente aderidas umas às outras e interagindo com elementos da substância fundamental (matrizes extracelulares especializadas como as membranas basais, por exemplo). O fenótipo invasivo se caracteriza por dois eventos celulares distintos: (i) perda de adesão célula-célula, o que permitiria o descolamento da célula transformada do extrato epitelial; (ii) ruptura da membrana basal subjacente, que funciona como uma barreira à migração da célula tumoral. Ultrapassadas estas duas primeiras barreiras seletivas, a célula de um carcinoma se encontra no estroma

intersticial. A invasão desta estrutura supramolecular, melhor comparada a um filtro que só permite a livre difusão de moléculas de até 60.000 Da (como albumina, por exemplo), só ocorre se houver degradação ativa dos elementos que compõem o estroma intersticial. Assim, ou a célula tumoral produz enzimas com capacidade proteolítica, ou ela induz elementos normais (fibroblastos, por exemplo) a secretarem estas enzimas. O estroma intersticial funciona como um reservatório de fatores de crescimento, fatores angiogênicos e fatores motogênicos ou de motilidade celular, liberados e/ou ativados após a degradação da matriz extracelular. No microambiente da invasão tumoral, há ativa migração de células tumorais e células normais, como por exemplo as células endoteliais que formarão os vasos que irrigarão o tecido tumoral, ou células do sistema imune. De outro lado, as células que dão origem a sarcomas são derivados mesodérmicos, usualmente migratórias ou especializadas em remodelação tecidual. Assim, a distinta origem embriológica ou histogenética dos sarcomas já justificaria o seu comportamento de maior agressividade, caracterizado pela freqüente infiltração local, seguindo os planos anatômicos. Se admitirmos correta a hipótese de que células tumorais sofrem um processo de desdiferenciação (nem sempre observado em carcinomas), o caráter biologicamente mais agressivo de sarcomas ficaria ainda mais evidente.

Interações celulares no estroma intersticial

O estroma intersticial é o cenário de uma série de interações intercelulares e entre células e elementos inanimados como os glicoconjugados da matriz extracelular. Células do sistema imune transitam livremente pelo estroma intersticial, onde exercem sua função de vigilância (12). Divide-se a imunidade celular em dois níveis: (a) não-específico, exercido por exemplo por células *natural killer* (NK) ou fagócitos profissionais, como macrófagos (13); (b) específico, é exercida por células T citotóxicas, por exemplo de uma maneira dependente dos antígenos de histocompatibilidade (MHC, major histocompatibility complex) (14). Embora as bases de reconhecimento não-específico e específico ainda estejam sob investigação, e certamente não haverá um único mecanismo para cada sistema, as evidências acumuladas sugerem dois padrões emergentes para estes sistemas de imunidade celular.

O sistema imune não-específico está voltado a alterações na membrana plasmática. Alterações do padrão de glicosilação de proteínas ou densidade de lipídios (glicosilação ou assimetria entre folhetos intra - e extracelulares) das células sinalizariam diferentes condições celulares, como senescência, apoptose e transformação. Esta sinalização é mediada direta

ou indiretamente. Receptores celulares, como lectinas de células NK e macrófagos mediarão a sinalização direta. Alternativamente, as células poderiam ser opsonizadas por moléculas como colectinas plasmáticas, que seriam então reconhecidas por macrófagos (15-17).

De outro lado, o sistema imune específico é restrito à expressão de antígenos de histocompatibilidade, que apresentariam peptídeos reconhecidos como não-próprios. Produtos de degradação de antígenos tumorais podem ser apresentados a nível do MHC (14). Iniciativas de imunoterapia passiva e/ou ativa estão sendo postuladas para o tratamento de alguns tipos de cânceres, como melanomas, por exemplo. Se estas iniciativas forem bem-sucedidas, estudos em sarcomas serão necessários para se estabelecer sua potencial utilização em esquemas terapêuticos.

Mecanismos de evasão ou escape são identificados nos dois níveis e contribuem de maneira significativa para a eficiência do processo metastático. Padrões de glicosilação aberrante estão relacionados a resistência a células NK em eritroleucemias, por exemplo (18,19). Perda da expressão de antígenos de histocompatibilidade está associada a progressão tumoral de uma série de modelos experimentais de carcinomas e sarcomas (12). Alguns estudos em tumores sólidos estão sendo realizados para se determinar o valor destes fatores biológicos como elemento prognóstico, em carcinomas e melanomas (20,21). Iniciativas semelhantes serão necessárias no estudo de sarcomas.

Proteólise da matriz extracelular

Como discutido acima, a matriz extracelular - a substância fundamental do tecido conjuntivo, só é permeada livremente por moléculas menores que albumina. A composição da matriz extracelular, rica em proteoglicanas, proteínas e glicoproteínas como colágenos, elastina, fibronectinas, entre outras, é responsável pela sustentação dos tecidos e manutenção das suas características físicas. Os diferentes elementos da matriz extracelular interagem entre si de maneira bastante complexa. Diferentemente do que se imaginava, o estroma intersticial tem uma organização supramolecular bem definida. Acumulam-se evidências experimentais indicando que as funções da matriz extracelular íntegra e degradada podem ser diferentes, quando não antagônicas. Numa perspectiva básica, é fundamental saber quais as funções que realmente ocorrem *in vivo*. As proteínas da matriz extracelular são proteínas modulares, apresentando múltiplos domínios (22). Na estrutura supramolecular diferentes domínios podem ser utilizados nas interações entre diferentes moléculas. Admite-se que com a degradação ou proteólise, estes domínios, antes envolvidos em interações moleculares estejam disponí-

veis para interação com células tumorais ou normais, onde desempenhariam diferentes funções. Alternativamente, como se mencionou acima, há uma série de fatores peptídicos residentes na matriz extracelular, que podem ser liberados ou ativados a partir da dissolução da matriz extracelular por enzimas proteolíticas (23).

Os processos de remodelação da matriz extracelular são intrincados processos bioquímicos, baseados no balanço entre síntese e degradação, regulados a diferentes níveis. O estroma intersticial encontra-se em contínuo turn-over. Distúrbios deste processo normal de síntese e degradação levam a uma série de alterações teciduais, coletivamente chamadas de reação estromal. Quando a síntese predomina sobre a degradação, quadros de acúmulo de matriz extracelular são observados, por exemplo em fibroses e elastoses, geralmente associadas a carcinomas, no caso de doenças neoplásicas; mas também facilmente identificadas em uma série de doenças infecciosas ou inflamatórias em estádios crônicos. A resposta fibrogênica ou elastogênica está associada a citocinas secretadas por macrófagos, por exemplo (24). Fatores de crescimento residentes na matriz extracelular, como TGF- β também são responsáveis pela resposta fibrogênica. O quadro predominante em sarcomas, no entanto, é o da degradação predominando sobre a síntese de elementos da matriz extracelular. Diferentes sistemas enzimáticos, como metaloproteases, serina-proteases, cisteína-proteases, liases e glicosidases cooperam no processo de degradação da matriz extracelular (25).

No processo de invasão do estroma intersticial por sarcomas, enzimas da família das metaloproteases parecem assumir um papel de maior importância. Metaloproteases são enzimas dependentes de Zn^{2+} para sua atividade. Conhecem-se atualmente pelo menos 11 membros desta família, que teve como protótipo a colagenase intersticial. A especificidade das metaloproteases é bastante ampla, substratos como colágeno (nativo) ou gelatina (colágeno desnaturado) foram os primeiros descritos por critérios operacionais. Colagenases, gelatinases, metaloelastases, estromelinas e matrilisina degradariam todas as moléculas de matriz extracelular presentes no estroma intersticial ou na membrana basal de vasos presentes no estroma. Fibroblastos embrionários transformados (equivalentes a células de sarcomas) secretam quantidades aumentadas de gelatinases e colagenases (26). Fibroblastos normais, induzidos por células de carcinoma de mama também secretam quantidades aumentadas destas enzimas, que de maneira geral são expressas em processos de remodelamento fisiológico da matriz extracelular (27). Uma exceção, de interesse no entanto no caso dos carcinomas de mama e cabeça e pescoço, é a expressão de estromelina-3, aparentemente especificamente associada a quadros de pior prognós-

tico (27,28). O sistema das metaloproteases é contrabalançado por um sistema inibitório, conhecido como TIMP (tissue inhibitor metalloprotease). Mecanismos que regulariam a expressão de TIMPs estão sob investigação. Assume-se que o controle de expressão destes inibidores poderia ser uma estratégia para contenção da invasão (29). Curiosamente, mecanismos semelhantes parecem controlar TIMP e algumas das metaloproteases.

Serina-proteases como os ativadores de plasminogênio (tipos tecidual, tPA e uroquinase, uPA) também desempenham um papel relevante nos processos de remodelação ou proteólise localizada. Seu papel é bastante bem definido em carcinomas. De maneira semelhante a metaloproteases, sistemas inibitórios também foram identificados: PAI-1 e PAI-2 (Plasminogen Activator Inhibitor). O equilíbrio entre estes sistemas define a atividade proteolítica dependente de plasmina (30). A expressão de uPA está relacionada à forma celular. Demonstrou-se que elementos do citoesqueleto como actina controlam a expressão do RNA mensageiro de uPA (31). Este estudo ilustra de maneira interessante a seqüência de eventos postulados para a progressão da invasão tumoral. Embora sua extensão deva ser validada, a série de eventos desencadeada pela liquefação da matriz extracelular gera condições para as células migrarem ativamente; de outro lado a reorganização do citoesqueleto ativaria sistemas acessórios de proteólise e remodelação da matriz dos tecidos invadidos. Este processo é verificado na invasão local de sarcomas, bem como no estabelecimento de metástases ósseas, onde uma matriz mineralizada é degradada. A fisiopatologia das metástases ósseas de sarcomas, no entanto, parece ser muito mais complexa, representando mais um campo aberto à investigação.

Invasão local: quimiotaxia e haptotaxia

As células tumorais migram ativamente pelo microambiente do estroma intersticial modificado pelas enzimas proteolíticas. Nesse microambiente, formam-se gradientes de fatores motogênicos ou de motilidade celular. Quando esses fatores são solúveis, denominam-se quimiotáticos; quando são insolúveis, apresentados como substrato, denominam-se haptotáticos. Muitos elementos de matriz extracelular e seus fragmentos dirigem a migração celular (32,33). Este fenômeno explica a migração de células de sarcomas seguindo planos anatómicos, divulsionando fibras musculares, acompanhando filetes nervosos ou ainda seguindo a adventícia de vasos sanguíneos. Estes elementos anatómicos são revestidos externamente por matrizes extracelulares bem definidas. No caso das fibras musculares, por exemplo, cada fibra deposita uma membrana basal própria, constituída de glicopro-

teínas como laminina e nidogênio, colágeno tipo IV e heparan-sulfato proteoglicana. No processo de transformação induzido por *ras* ativado (frequente em cerca de 20% dos tumores humanos), células de sarcoma passam a migrar ativamente em superfícies de laminina, caracterizando o comportamento invasivo destas células (34).

O processo de migração depreende a interação de elementos da matriz extracelular com elementos do citoesqueleto. Esta interação é mediada por receptores específicos que assim integram os meios extra e intracelulares. Esta interação é mediada por receptores específicos que assim integram os meios extra e intracelulares. Estes receptores são coletivamente conhecidos como integrinas. Integrinas são heterodímeros, isto é, compostas de duas cadeias polipeptídicas distintas (cadeias α e β). Um número crescente de membros da família das integrinas têm sido descritos nos últimos dez anos (35,36). Uma mesma célula pode expressar mais de uma integrina, que pode por vezes apresentar funções redundantes. Integrinas não são só receptores de elementos da matriz extracelular, mas também mediam a interação célula-célula (35). De outro lado, nem todas as integrinas suportam migração celular. Não há um padrão único quanto à expressão de integrinas em sarcomas. Em fibrossarcomas experimentais, induzidos pelo oncogene *EJ-ras*, por exemplo, observamos expressões aumentadas de $\alpha 6 \beta 1$ integrina, um ligante de laminina (34). Em osteossarcomas, ligantes de fibronectina como $\alpha 4 \beta 1$ e $\alpha 5 \beta 1$ estão aumentados (37). A expressão de integrinas parece diminuir com a progressão de tumores de musculatura lisa e schwannomas (38). O valor prognóstico destas alterações não foi ainda determinado.

De uma maneira geral, integrinas se concentram em domínios especializados da membrana plasmática, onde se dá a interação com elementos da matriz extracelular. Esses domínios são conhecidos como pontos de adesão focal (em células migratórias), ou alternativamente podem ser estruturados em placas de adesão focal - por exemplo em células não-migratórias (33,39). A estabilidade das placas de adesão focal depende de outros elementos da membrana plasmática, por exemplo proteoglicanas, que podem funcionar como co-receptores em relação a integrinas (40,41). Complexos ternários (ligante-integrina-proteoglicana) podem servir de base a outras interações que modulariam a estabilidade destas placas de adesão, contribuindo para a transição de um fenótipo estacionário para um fenótipo migratório e vice-versa. A complexidade da interface membrana plasmática-matriz extracelular não se compara àquela verificada na interface citoplasmática. Os pontos ou placas de adesão focal têm sido considerados como organelas de transdução de sinal (39). Uma molécula central nesta organela é $p125^{FAK}$, uma tirosina-quinase que é fosforilada quando integrinas se concentram

nos pontos de adesão focal. Recentemente, demonstrou-se que esta quinase é expressa em níveis significativamente elevados em sarcomas quando comparados à contraparte benigna (42).

Os fatores quimiotáticos liberados pela dissolução do estroma, não são quimiotáticos somente para células tumorais. Células endoteliais primordiais também migram neste ambiente, onde diversos fatores angiogênicos, como bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor) e TGF- β são liberados (23), ou ainda fatores de crescimento específicos, como o VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) são secretados.

Angiogênese

Angiogênese ou vasculogênese (43,44) é um evento central na determinação da eficiência do processo metastático em sarcomas. De um lado, o aporte nutricional das células tumorais é veiculado por vasos neoformados; de outro lado, a disseminação hematogênica se dá a partir do fluxo que se estabelece por este sistema vascular. Antígenos específicos de células endoteliais, como fator VIII, por exemplo, poderiam ser usados para se determinar a extensão da vasculatura própria de tumores, e isto poderia ser analisado como uma variável de potencial interesse clínico. Mais recentemente, demonstrou-se que vasos neoformados, diferentemente daqueles preexistentes expressam níveis aumentados de $\alpha V\beta 3$, uma integrina ligante de vitronectina (45). Interessantemente, alguns anticorpos monoclonais que reconhecem esta molécula foram utilizados com sucesso para se bloquear angiogênese, o que levou a citostase de tumores em modelos experimentais (47). O bloqueio das interações integrina-dependentes neste sistema foi acompanhado de morte celular programada (apoptose) das células endoteliais (46). As implicações destes achados serão discutidas a seguir.

Células tumorais podem ser veiculadas por vasos neoformados à circulação sanguínea. Em condições de fluxo laminar, o estresse hemodinâmico não fa-

vorece a viabilidade de células isoladas, quando comparada àquela de agregados celulares (48). Mais recentemente, usando-se técnicas de videomicroscopia intravital, determinou-se que o impacto do estresse hemodinâmico não é tão importante na ineficiência do processo metastático como se supunha (49). Adesão da célula tumoral à célula endotelial em condições de fluxo é um processo fundamental para eficiência da metastatização de carcinomas. Admite-se que de maneira semelhante a leucócitos, as células tumorais apresentariam uma adesão primária a células endoteliais numa interação mediada por selectinas (50). Secundariamente, a firme adesão seria mediada por integrinas, por exemplo $\alpha 4\beta 1$ integrinas (51). Em condições de fluxo, este fenômeno só foi relatado para células de carcinoma de cólon (52), mas não melanomas (52,53). Em relação a sarcomas, as evidências de embolização são freqüentes, e importantes achados anatomopatológicos (fig. 1 A). A interação da célula de um sarcoma com as células endoteliais se daria então em condições estáticas, devido a interrupção do fluxo laminar devido a impactação dos êmbolos tumorais na vasculatura. A disseminação hematogênica, por embolização, justifica o freqüente acometimento dos pulmões como sede de metástase de sarcomas (fig. 1 B). A agregabilidade de células de sarcomas depende em parte das alterações da superfície das células transformadas e pela expressão aumentada de membros da família das galectinas (54,55). Estas últimas interagem com oligossacarídeos específicos expressos na superfície da célula transformada. Curiosamente, galectina-3 é regulada a nível transcricional por p53, sendo um potencial marcador fenotípico da alteração deste antioncogene (56). Com o processo de embolização, o fenômeno de reentrada da célula transformada no parênquima

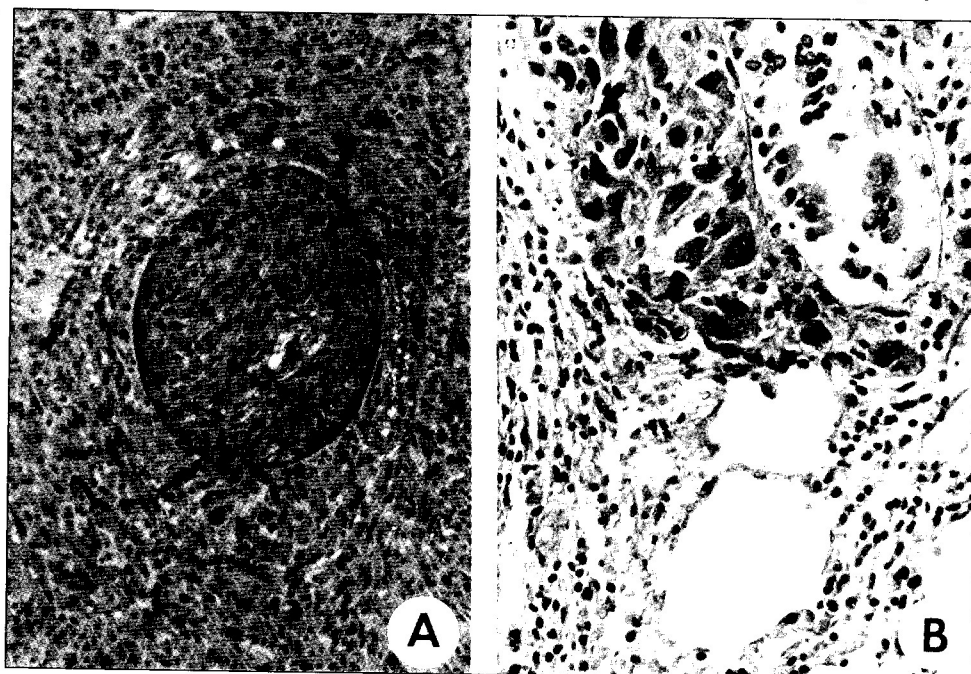


Figura 1 - Aspecto histopatológico da disseminação de sarcomas. A. Embolização de células de sarcoma experimental, ocluindo completamente a luz de uma vênula, apresentando ruptura da membrana basal no ponto indicado pela seta. Células do sarcoma invadem o estroma intersticial a partir deste ponto. Em B, note células tumorais (células com grandes núcleos irregulares) proliferando no parênquima pulmonar.

do órgão invadido (pulmões ou ossos, mais freqüentemente em sarcomas) recapitula os mecanismos já discutidos de invasão local. O crescimento das células metastáticas é de maneira geral mantido pela secreção de fatores de crescimento produzidos pelas próprias células do sarcoma (secreção autócrina).

Perspectivas: uma célula normal, não uma tumoral, como alvo para terapia

A principal característica da célula tumoral é a heterogeneidade fenotípica. É discutível se esta heterogeneidade fenotípica seria consequência da postulada instabilidade genética que as células tumorais apresentariam. Esta heterogeneidade, no entanto, justifica as dificuldades encontradas em se determinar um fator biológico com valor independente das variáveis classicamente utilizadas na prática clínica. Define-se metástase como um processo progressivo, seletivo e estocástico. Mais recentemente metástase é definida também como um fenômeno cooperativo, onde se postula que nenhuma célula apresentaria um fenótipo metastático por si só; mas diferentes fenótipos se complementariam ao longo do processo de invasão. Isso significaria dizer que não é necessariamente a célula que invade localmente o estroma intersticial (por produzir maior quantidade de collagenases, por exemplo) que evade do sistema imune e que tem a propensão de embolizar para os pulmões. Três células com fenótipos diferentes poderiam contribuir para isto.

A heterogeneidade da célula tumoral e dos mecanismos envolvidos na progressão tumoral fazem do tumor um alvo complexo para novas abordagens terapêuticas. Além disso, o estudo da "biologia" da metástase nos últimos anos tem dei-

xado claro que os mecanismos de proliferação e invasão característicos da célula cancerosa são essencialmente os mesmos usados por células normais. A diferença reside na perda de controle desses mecanismos, ou uma expressão extemporânea de fatores necessários à homeostase normal e desenvolvimento. Em contrapartida, elementos normais do paciente desempenham um papel fundamental na progressão tumoral. De um lado, células do sistema imune representariam uma força frenadora do processo; de outro lado, as células endoteliais envolvidas no processo de neo-angiogênese representam uma força facilitadora da disseminação tumoral.

Novas tecnologias estão sendo criadas e refinadas com o objetivo de se modular interações celulares e interações célula-matriz extracelular, que como se discutiu definem a eficiência do processo metastático (49). Estratégias de imunização passiva e ativa estão sendo propostas como imunoterapia (12). Agentes antiangiogênicos como anticorpos antiintegrinas estão em fase de teste, e deverão ser incluídos em *trials* clínicos. De outro lado, bibliotecas combinatoriais de peptídeos e oligonucleotídeos (57-58), que poderiam ser utilizadas por exemplo como antagonistas das interações célula-matriz extracelular durante o processo de neo-angiogênese, estão sendo exploradas por um grande número de companhias de biotecnologia com o objetivo de se encontrar drogas utilizáveis na prática médica.

Agradecimentos: O autor é bolsista do CNPq (proc. 200015/94). Parte deste trabalho foi realizada com o auxílio de Miriam G. Jasiulionis e Prof. Dr. Ricardo R. Brentani, Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer - São Paulo, a quem o autor agradece pelas discussões e apoio constante.

Summary

Along tumor progression a number of cells evade intra and extracellular mechanisms of surveillance that maintain homeostasis. Cancer arises when these evading cells are able to invade surrounding tissues (invasion) and to colonize different organs (metastasis). Herein, we review the cellular and molecular basis of invasion and metastasis, comparing sarcomas and carcinomas and melanomas. We emphasize that host elements may act as modulators of the metastatic phenotype. While tumor cells are heterogeneous and usually genetically unstable, normal cells are homogeneous and genetically stable. We discuss the need of developing novel therapeutical strategies, usually focused on the tumor cell, towards normal host elements as endothelial cells and cells of the immune system.

Referências bibliográficas

- 1 - Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue sarcomas. 2nd ed., Mosby, St. Louis 1988.
- 2 - Hiram T, Koeffler HP. Role of the cyclin-dependent kinase inhibitors in the development of cancer. *Blood* 1995; 86:841-854.
- 3 - Ruoslahti E, Reed JC. Anchorage dependence, integrins and apoptosis. *Cell* 1994; 77:477-478.
- 4 - Blood CH, Zetter BR. Tumor interactions with the vasculature: angiogenesis and tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1032:89-118.
- 5 - Chammas R, Villa LL. Aspectos celulares e moleculares da progressão tumoral. *Acta Oncológica* 1993; 13:17-27.
- 6 - Alvegard TA, Berg NO, Baldetorp B et al. Cellular DNA content and prognosis of high-grade soft tissue sarcoma: the Scandinavian Sarcoma Group experience. *J Clin Oncol* 1990; 8:538-547.
- 7 - Kawai A, Nogucji, M, Beppu J et al. Nuclear immunoreaction of p53 protein in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1994; 73: 2499-2505.
- 8 - Wunder JS, Czitrom AA, Kandel R et al. Analysis of alterations in the retinoblastoma gene and tumor grade in bone and soft-tissue sarcomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991; 83: 194-200.
- 9 - Barrios C, Castresana JS, Ruiz J et al. A Amplification of the c-myc protooncogene in soft tissue sarcomas. *Oncology* 1994; 51:13-17.

- 10 - Tawa A, Inoue M, Ishihara S et al. Increased expression of the multidrug-resistance gene in undifferentiated sarcoma. *Cancer* 66: 1980-1983.
- 11 - Lawrence W, Donegan WL, Natarajan N et al. 1987 Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of The American College of Surgeons. *Ann Surg*, 205:349-359.
- 12 - Feldman M 1995 From Aristotle, through Spemann, to tumor immunology: a personal experience. *Adv Cancer Res*, 66: 41-70.
- 13 - Robertson MJ, Ritz J 1990 Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 76: 2421-2438.
- 14 - Boon T, Cerottini JC, van den Eynde B, et al. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu. Rev. Immunol.* 12: 337-365.
- 15 - McCoy Jr. JP, Chambers WH 1991 Carbohydrates in the functions of natural killer cells. *Glycobiology* 1: 321-328.
- 16 - Bezouska K, Yuen C-T, O'Brien J et al. 1994 Oligosaccharide ligands for NKR-P1 protein activate NK cells and cytotoxicity. *Nature* 372:150-157.
- 17 - Drickamer K 1993 Recognition of complex carbohydrates by Ca²⁺-dependent animal lectins. *Biochem. Soc. Trans.* 21: 456-459.
- 18 - El Ouagari K, Teissie J, Benois H 1995 Glycophorin A protects K562 cells from natural killer cell attack. *J. Biol. Chem.* 270: 26970-26975.
- 19 - Yoshimura M, Ihara Y, Ohnishi A et al. 1996 Bisecting N-acetylglucosamine on K562 cells suppresses Natural Killer cytotoxicity and promotes spleen colonization. *Cancer Res.* 56: 412-418.
- 20 - Cordon-Cardo C, Fuks Z, Drobniak M et al. 1991 Expression of HLA-A,B,C antigens on primary and metastatic cell tumor cell populations of human carcinomas. *Cancer Res.* 51:6372-6380.
- 21 - Natali PG, Nicotra MR, Bigotti A et al. 1989 Selective changes in expression of HLA haplotype and B locus down regulation in human solid tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 6719-6723.
- 22 - Brentani RR 1992 Cell-matrix interactions: an update. *Ciência e Cultura* 44: 246-252.
- 23 - Vlodavsky I 1990 Extracellular matrix-resident growth factors and enzymes: possible involvement in tumor metastasis and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 9: 203-226.
- 24 - Schuppan D, Ruhl M 1994 Matrix in signal transduction and growth factor modulation. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 27: 2125-2141.
- 25 - MacDougall JR, Matrysian L 1995 Contributions of tumor and stromal matrix metalloproteinases to tumor progression, invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 14: 351-362.
- 26 - Sreenath T, Matrisian LM, Stettler-Stevenson W et al. 1992 Expression of matrix metalloproteinase genes in transformed rat cell lines of high and low metastatic potential. *Cancer Res.* 52: 4942-4947.
- 27 - Basset P, Bellocq JP, Wolf C et al. 1990 A novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas. *Nature* 348: 699-704.
- 28 - Muller D, Wolf C, Abecassis J et al. 1993 Increased stromelysin-3 gene expression is associated with local invasiveness in head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Res.* 53: 165-169.
- 29 - Alvarez OA, Carmichael DF, DeClerck YA 1990 Inhibition of collagenolytic activity and metastasis of tumor cells by a recombinant human tissue inhibitor of metalloproteinases. *J. Natl. Cancer Inst.* 82: 589-595.
- 30 - Saksela O, Rifkin DB 1990 Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. *Annu Rev Cell Biol* 4: 93-126.
- 31 - Botteri FM, Nagamine Y 1990 Disruption of cytoskeletal structures results in the induction of the urokinase-type plasminogen activator gene expression. *J. Biol. Chem.* 265: 13327-13334.
- 32 - Sheetz MP 1994 Cell migration by graded attachment to substrates and contraction. *Sem. Cell Biol.* 5: 149-155.
- 33 - Huttenlocher A, Sandborg RR, Horwitz AF 1995 Adhesion in cell migration. *Curr. Op. Cell Biol.* 7: 697-706
- 34 - Jasulions MG, Chammas R, Ventura et al. 6 I integrin, a major cell surface carrier of 1-6 branched oligosaccharides, mediates migration of EJ-ras-transformed fibroblasts on laminin-1 independently of its glycosylation state. *Cancer Res* 1996;56:1682-9.
- 35 - Albelda SM 1993 Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. *Lab. Invest.* 68: 4-17.
- 36 - Schwartz MA, Schaller MD, Ginsberg MH 1995 Integrins: emerging paradigms of signal transduction. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 11: 549-599.
- 37 - Kawaguchi S, Uede T 1993 Distribution of integrins and their matrix ligands in osteogenic sarcomas. *J Orthopaedic Res.* 11: 386-395.
- 38 - Miettinen M, Castello R, Wayner E et al. 1993 Distribution of VLA integrins in solid tumors. Emergence of tumor-type-related expression. Patterns in carcinomas and sarcomas. *Am. J. Path.* 142: 1009-1018.
- 39 - Lo SH, Chen LB 1994 Focal adhesion as a signal transduction organelle. *Cancer Metastasis Rev.* 13: 9-24.
- 40 - Woods A, Couchman JR 1994 Syndecan 4 heparan sulfate proteoglycan is a selectively enriched and widespread focal adhesion component. *Mol. Biol. Cell* 5:183-92.
- 41 - Couchman JR, Woods A 1993 Structure and Biology of Pericellular Proteoglycans. In: Roberts DD, Mecham RP (eds.) *Cell Surface and Extracellular Glycoconjugates - Structure and Function*. Academic Press Inc. pp. 33-82.
- 42 - Owens LV, Xu LH, Craven RJ et al. 1995 Overexpression of the focal adhesion kinase (p125FAK) in invasive human tumors. *Cancer Res.* 55: 2752-2755.
- 43 - Fiedler IJ, Ellis LM 1994 The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 79: 185-188.
- 44 - Risau W, Flamme I 1995 Vasculogenesis. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 11: 73-91.
- 45 - Brooks PC, Clark RA, Cheresh DA 1994 Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science* 264:569-71.
- 46 - Brooks PC, Montgomery AM, Rosenfeld M et al. 1994 Integrin alpha v beta 3 antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels. *Cell* 79:1157-64.
- 47 - Brooks PC, Stromblad S, Klemke R et al. 1995 Antiintegrin alpha v beta 3 blocks human breast cancer growth and angiogenesis in human skin. *J. Clin. Invest.* 96:1815-22.
- 48 - Weiss L, Schmid-Schonbein GW 1989 Biomechanical interactions of cancer cells with the micro vasculature during metastasis. *Cell Biophys.* 14: 187-215.
- 49 - Chambers AF, MacDonald IC, Schmidt EE et al. 1995 Steps in tumor metastasis: new concepts from intravital videomicroscopy. *Cancer Metastasis Rev.* 14: 279-301.
- 50 - Nelson RM, Venot A, Bevilacqua MP et al.
- 51 - cancer cell adhesion to interleukin-1-treated endothelial cells. *Eur. J. Cancer* 30A: 2151-2158.
- 52 - Giavazzi R, Foppolo M, Dossi R et al. 1993 Rolling and adhesion of human tumor cells on vascular endothelium under physiological flow conditions. *J. Clin. Invest.* 92: 3038-3044.
- 53 - Goetz D, El-Sabban ME, Hammer DA et al. 1996 Lu-ECAM-1 mediated adhesion of melanoma cells to endothelium under conditions of flow. *Int. J. Cancer* 65: 192-199.
- 54 - Lotan R, Raz A 1988 Lectins in cancer cells. *Ann. NY Acad. Sci.* 551: 385-398.
- 55 - Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA et al. 1994 Galectins: structure and function of a large family of animal lectins. *J. Biol. Chem.* 269:20807-20810.
- 56 - Raimond J, Rouleux F, Monsigny M et al. 1995 The second intron of the human galectin-3 gene has a strong promoter activity down-regulated by p53. *FEBS Lett* 363:165-169.
- 57 - Janda KD 1994 Tagged and untagged libraries: methods for the generation and screening of combinatorial chemical libraries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 10779-10785.
- 58 - Gold L 1995 Oligonucleotides as research, diagnostic and therapeutic agents. *J. Biol. Chem.* 270: 13581-13584.