

Estudo com células-tronco de roedores abre frente no combate a doenças da próstata

Resultados preliminares mostram que desequilíbrio hormonal causa alterações celulares

Isabel Gardenal
bel@unicamp.br

Uma pesquisa de pós-doutorado desenvolvida no Instituto de Biologia (IB) da Unicamp está mapeando experimentalmente as células-tronco, *stem cells*, adultas da próstata de animais senis. Os resultados preliminares indicaram que cada compartimento da próstata apresentou sua própria população de células-tronco (existem células-tronco luminiais, basais e estromais) e que o desequilíbrio entre os hormônios androgênicos e estrogênicos pode sim alterar a reatividade das células-tronco normais, conhecidas como saudáveis, e igualmente das cancerosas. E além de verificar a atuação das células nesses compartimentos, os especialistas descobriram que elas podem ser estimuladas, ora promovendo a supressão hormonal ou ora sua reposição. Com esses primeiros achados, será possível compreender melhor a origem das doenças da próstata.

O projeto do pós-doutorando Wagner José Fávaro, orientado pela professora do IB Valéria Helena Alves Cagnon Quitete, integra o grupo de pesquisa em Biologia da Reprodução do Departamento de Anatomia, Biologia Celular, Fisiologia e Biofísica, e tem o apoio da Fundação de Amparo ao Ensino e à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp). Em sua recente investigação, Wagner, que é graduado em enfermagem pela Unicamp e que já cumpriu mestrado e doutorado no Instituto, também conta com o envolvimento e o trabalho dos alunos de iniciação científica do curso de graduação em Ciências Biológicas, sob coordenação de Valéria.

Ao abordar a importância da próstata, a professora afirma que o órgão tem sido alvo de diferentes pesquisas hoje, pelo elevado índice de doenças que o acometem na velhice. Segundo ela, a senescência é um dos principais fatores etiológicos responsáveis pela diminuição androgênica natural em homens e um dos períodos de maior ocorrência de diferentes doenças prostáticas. “Em caso de câncer, quando o diagnóstico é realizado, lamentável e frequentemente pode haver metástase. E nosso foco é contribuir para o tratamento deste órgão, cujo risco fica aumentado acima dos 60 anos.”

Diferentes moléculas no microambiente prostático que sinalizam uma célula-tronco normal, saudável, pode levar a um tratamento mais eficaz das doenças. Em contrapartida, comenta Wagner, com a existência das células-tronco cancerosas, malignas, a previsão de tratamento da próstata é flagrantemente mais difícil. A célula-tronco cancerosa, portanto, pode reproduzir um caráter de malignidade e assim por diante. “Tendo conhecimento como a célula-tronco cancerosa se comporta, novas possibilidades de terapia podem ser vislumbradas.”

Testes

Os testes animais, que consistiram na manipulação de hormônios e na verificação da sua oscilação, foram iniciados há cerca de três meses com ratos idosos Sprague-Dawley, com idade de dez meses. Em laboratório, esses animais passam tanto por su-



A professora Valéria Helena Alves Cagnon Quitete, orientadora da pesquisa, e o pós-doutorando Wagner José Fávaro: resultados promissores

pressão hormonal quanto por reposição. A partir desses testes, avaliam-se, entre outros parâmetros, receptores hormonais, que são a porta de entrada dos hormônios; moléculas de adesão às células; fatores de crescimento ou mitóticos; e, agora, estão sendo avaliados propriamente diferentes marcadores celulares para prosseguir mapeando as células-tronco adultas na próstata, objeto deste estudo.

Vários ensaios já foram feitos com reposição hormonal a fim de avaliar o microambiente da próstata e no sentido de dimensionar os efeitos moleculares desta reposição. Mas também começaram recentemente os estudos em próstata humana de pacientes *pos-mortem* com hiperplasia, câncer e neoplasia intraepitelial. O trabalho já está devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM e pela Comissão de Ética na Experimentação Animal do IB.

Conceitualmente, as células-tronco – explica Wagner – são células de renovação que ficam latentes no órgão e que se expressam diferentemente de acordo com a resposta aos estímulos. Mas a relação entre as células-tronco e a origem das doenças prostáticas, comenta Valéria, ainda não é muito clara. Por outro lado, sabe-se que o seu isolamento e a sua caracterização certamente permitirão novas estratégias para o controle das doenças, bem como o domínio cada vez mais profundo do funcionamento desse órgão. Só que, para entender o seu funcionamento, é preciso ter um prévio conhecimento da anatomia da próstata.

A função primária desse órgão é nutrir os espermatozoides e promover

a sua motilidade. Contudo, quando esta nutrição não acontece, há um comprometimento do sistema genital masculino, culminando com infertilidade. Anatomicamente, a próstata é uma glândula androgenodependente localizada inferiormente à bexiga urinária. Pesa aproximadamente 20 gramas e mede de 3 a 5 cm. É constituída por pares de lobos laterais e um mediano. Tem ainda uma zona central (onde acontece em geral a hiperplasia benigna) e outra periférica (onde acontecem mais os cânceres) e é dividida em compartimentos epitelial e estromal que, por sua vez, são subdivididos em outros dois compartimentos, secretor e basal.

Qualquer mudança hormonal afeta esta estrutura como um todo e o seu funcionamento. E é justamente na senescência que os problemas mais se manifestam. Neste particular, Valéria realça que o conhecimento das células-tronco prostáticas indicará novos caminhos e perspectivas para o entendimento do complexo funcionamento da próstata, isso agregado às novas terapias no tratamento das lesões prostáticas.

Embora a próstata seja dependente da testosterona, outros hormônios como os estrógenos também participam da sua manutenção. Ambos são importantes porque as vias de desenvolvimento estrogênico estão envolvidas nas lesões da próstata. “O hormônio sozinho por si não gera doenças. As lesões na próstata são multifatoriais e envolvem fatores intrínsecos dos elementos moleculares no microambiente do órgão. Somente assim é possível entender a

origem de muitas doenças da próstata”, diz Wagner. Os próximos passos envolverão a análise comparativa em amostras humanas e a indicação dos melhores biomarcadores para as células-tronco prostáticas adultas.

Outras pesquisas

O grupo de pesquisa em Biologia da Reprodução, que tem aproximadamente 20 anos e soma 46 trabalhos publicados em revistas internacionais de alto impacto, investiga ainda a próstata em associação ao álcool, ao diabetes e ao tabagismo, embora seu foco atual reside nas glândulas em animais senis. Um dos trabalhos, financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), aborda o efeito do diabetes sobre a morfologia da próstata, tendo como principal conclusão que o diabetes é um deflagrador de lesões prostáticas. Outro, com auxílio de bolsa também CNPq, é sobre alcoolismo e tabagismo. A sua principal conclusão é que a associação entre alcoolismo e nicotina agravam as lesões na próstata.

A bióloga Valéria Quitete, que é atualmente coordenadora de ensino de graduação em Ciências Biológicas, é graduada pela Unesp-Botucatu e logo que foi contratada pela Unicamp já deu início a esse grupo de pesquisa. Em seu entender, as terapias em nível molecular são o futuro para que os idosos envelheçam com maior qualidade de vida. “Os estudos que se unirem a esta linha serão bem-sucedidos. Ademais, as perspectivas para essas terapias ocorrem no sen-

tido de intervir nas vias de atuação das moléculas mediante o uso de medicamentos da linha hormonal, que servem tanto para o bloqueio como para a reposição hormonal, a depender da indicação.”

O órgão

A próstata cresce pouco até a puberdade, quando passa a sofrer influências importantes de hormônios masculinos (testosterona e diidrotestosterona), alcançando cerca de 20 gramas por volta dos 20 anos. Estima-se que, a partir dos 30 anos, ela passa a crescer 0,4 gramas por ano. Está comprovado que o crescimento normal da próstata relaciona-se com o avanço da idade do homem. Entretanto, em caso de câncer prostático ou principalmente de HPB (hiperplasia prostática benigna), este crescimento torna-se acelerado e a próstata pode atingir volumes de 60g a 100g, necessitando tratamento cirúrgico.

A glândula prostática tem uma disposição anatômica que a torna estrategicamente perigosa dentro do sistema urinário, pois seu crescimento exagerado (hiperplasia) afeta o diâmetro da uretra, dificultando a passagem da urina e o próprio funcionamento da bexiga, podendo também causar alterações renais importantes. O câncer de próstata constitui, atualmente, a neoplasia mais frequente do homem, representando 21% do total de casos. O comportamento biológico inconstante desta neoplasia, com crescimento por vezes lento e pouco agressivo, faz com que a proporção de óbitos pela doença seja inferior à dos outros cânceres.

Foto: Antoninho Perri