



Afonso Celso Pinto Nazário
Débora Garcia y Narvaiza
Geraldo Rodrigues de Lima

*Trabalho realizado na
Disciplina de Ginecologia
da Universidade Federal de
São Paulo.*

APOPTOSE NO LÓBULO MAMÁRIO

Rev bras Mastol 1995; 5(3): 42-45

UNITERMOS

Apoptose;
Cinética celular;
Mama.

RESUMO

A apoptose consiste na morte celular fisiológica. É programada geneticamente e exerce papel importante no controle da população celular de determinado tecido, levando-o à involução. No epitélio mamário, ocorre ao redor do 28º dia do ciclo, isto é, 3 a 4 dias após o pico da mitose. A queda dos esteróides ovarianos verificada na fase lútea tardia parece ser o fator determinante na expressão dos genes envolvidos. O desequilíbrio entre a mitose e a apoptose poderia acarretar proliferação aberrante de determinado tecido ou sua involução, a depender de fatores promotores ainda não bem estabelecidos.

Distinguem-se dois mecanismos de morte celular, a necrose, processo amplamente conhecido, e a apoptose, que somente nos últimos anos vem sendo melhor estudada. Na necrose, os mecanismos de homeostase não conseguem manter ou restabelecer a condição de estabilidade vital, a lesão pode se tornar irreversível e a célula perde a capacidade de manter a composição específica de seu meio interno, entrando em processo de autólise⁵.

Em 1972, Kerr e col. descreveram outra forma de morte celular, denominando-a de apoptose (do grego *apoptosis*, que descreve a queda ou perda das pétalas das flores ou das folhas das árvores). A apoptose é um processo de morte celular fisiológico, ativo e geneticamente programado; pode ser iniciado ou inibido por uma série de estímulos fisiológicos e patológicos, como veremos adiante⁵.

A apoptose é normal no ciclo da vida celular de vários organismos. Participa da remoção de tecidos, como, por exemplo, durante a embriogênese (desaparecimento das células interdigitais no feto, que originarão os dedos; desenvolvimento do lúmen em estruturas tubulares). É fundamental no processo da metamorfose em certas espécies (remoção da cauda do girino). Promove a substituição do tecido normal, como nas células mamárias durante o ciclo menstrual, aspecto este que será depois discutido com mais detalhe. Por fim, pode ser detectada em neoplasias malignas não tratadas (talvez como forma de controle) e participa da regressão tumoral que se segue após algumas formas de terapia adjuvante^{2,5}.

Do ponto de vista ultra-estrutural, a apoptose ocorre em duas etapas⁵:

Formação dos corpos apoptóticos

O núcleo e seu citoplasma condensam-se, a célula arredonda-se, perde as uniões com as vizinhas e o retículo endoplasmático dilata-se de tal modo que as suas membranas fundem-se. Segue-se fragmentação da célula, formando-se os corpos apoptóticos.

Durante o processo, a forma das organelas é preservada (figura 1). O passo inicial que desencadeia a sequência de eventos descrita não é ainda conhecido. Os corpos apoptóticos não mostram sinais ultra-estruturais de degeneração e, é provável, possuem ainda uma atividade metabólica.

Fagocitose e degradação

Os corpos apoptóticos agrupam-se, no espaço intercelular; aqueles provenientes das glândulas e mucosas são lançados no lúmen e, alguns, nos vasos sanguíneos. Segue-se rápida fagocitose pelos histiócitos ou por células epiteliais, e somente então há evidências de degeneração (figura 1).

Como se pode depreender, a apoptose apresenta importante papel no controle da população celular de determinado tecido, significando, pois, involução. De forma análoga, o encontro de mitoses em um corte histológico, por seu turno, significa proliferação celular⁸.

Ainda não está bem estabelecido quais são os fatores que promovem a apoptose, mas ao que parece, o fenômeno envolve o estímulo do RNA mensageiro e síntese protéica. Fatores nutricionais, endócrinos, autócrinos e imunológicos, incluindo a idade e o envelhecimento celular, parecem estar envolvidos. É interessante observar o papel dos hormônios, os quais podem causar a proliferação e a diferenciação das células em determinadas ocasiões e, em outras, a apoptose. Exemplificando, o hormônio tireoidiano pode provocar, nos anfíbios, crescimento geral do organismo mas determina morte celular difusa nas guelras e na cauda desta espécie⁹.

Recentemente, identificou-se receptor de membra-

CÉLULAS PARENQUIMATOSAS

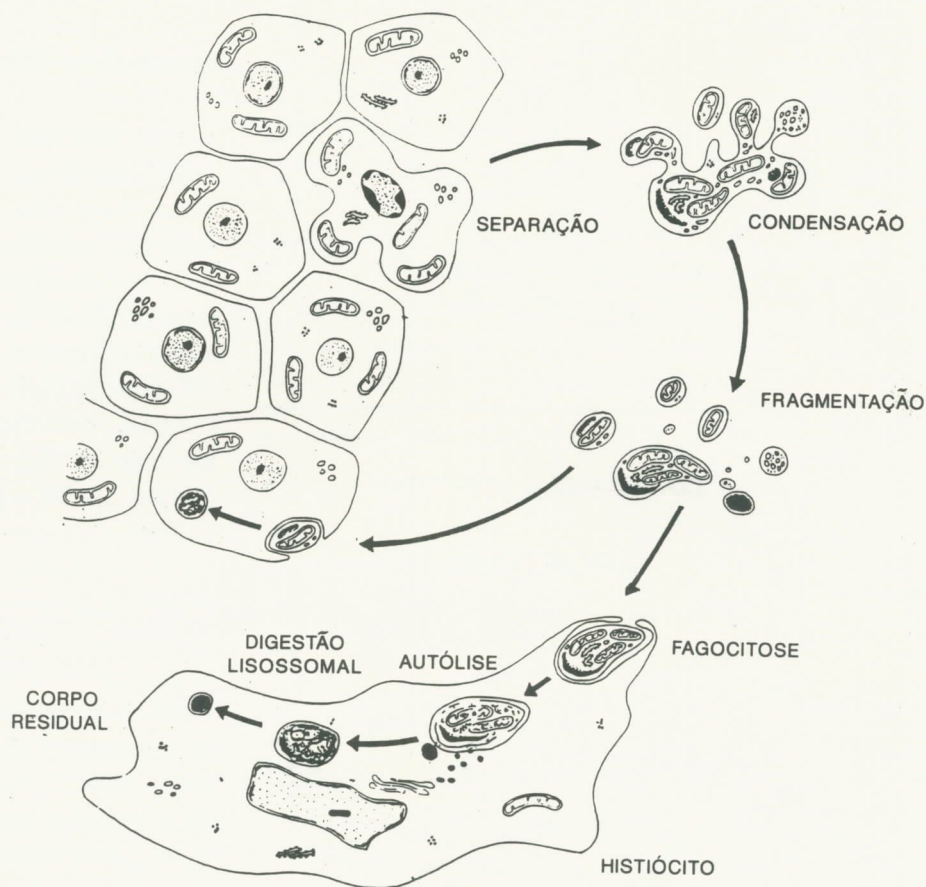


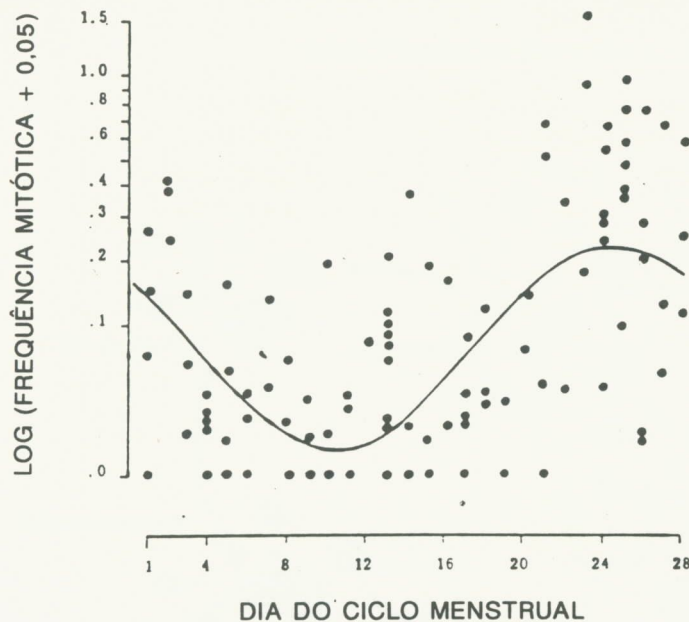
Figura 1. Etapas ultra-estruturais da apoptose (adaptado de Kerr e col., 1972⁵)

na celular que mediará o processo da apoptose, recebendo a designação de Fas/Apo-1².

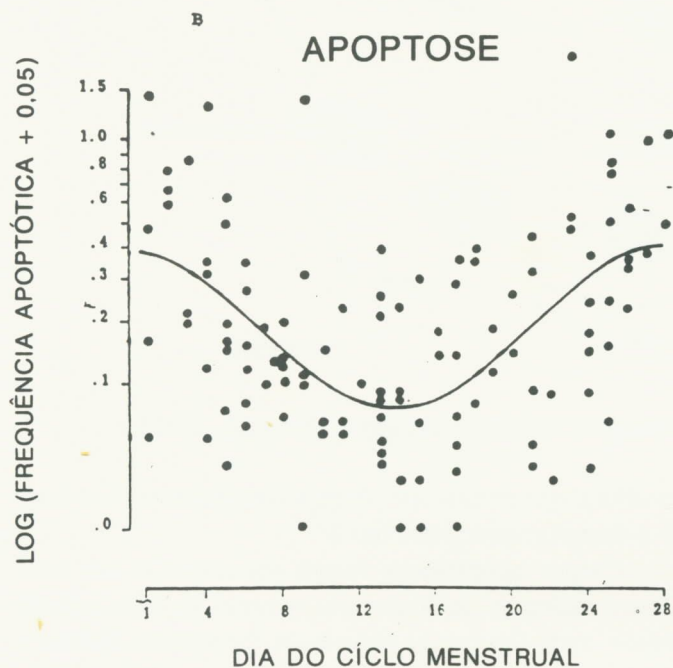
Corpos apoptóticos foram encontrados em neoplasias malignas, inclusive em tumores de crescimento rápido, onde figuras da mitose são frequentes. Talvez o balanço destes processos determine sua taxa de crescimento. Por outro lado, alguns autores consideram que a apoptose desempenha papel direto no mecanismo da carcinogênese. O gene bcl-2 é um proto-oncogene cuja função seria a de evitar a apoptose. O anti-oncogene p 53, que aparece alterado em diversos tumores, apresenta uma forma mutante que determina a inibição do processo apoptótico².

A enzima telomerase, por igual, inibiria o processo de apoptose, mantendo as células em estado de imortalidade³. De fato, os telômeros são condensações existentes nas extremidades dos cromossomos e cuja função seria protegê-los da degeneração e adesão a outros filamentos nucleares. Na célula normal, a cada divisão, o telômero gradualmente se desgastaria até atingir um ponto crítico, quando então a célula entraria em processo de apoptose.

MITOSE



APOPTOSE



Na célula neoplásica, a telomerase evitaria o desgaste do telômero, reparando-o à medida que ele se encurta^{4,6}.

Apoptose no lóbulo mamário humano

O fenômeno da apoptose foi descrito na mama em 1981¹. Embora amplamente estudado nas áreas de hematologia e imunologia, somente nos últimos anos vem sendo investigada no lóbulo mamário.

Como já bem documentado, a proliferação celular do lóbulo mamário obedece a um padrão cíclico, e o pico máximo de mitose ocorre ao redor do 24º e 25º dias do ciclo menstrual. Por sua vez, a apoptose também varia ciclicamente, com pico no máximo em torno do 28º dia, isto é, 3 a 4 dias após o pico de mitose (figura 2)¹. Se a proliferação celular mamária é coincidente com o pico de progesterona e com a segunda elevação de estradiol que ocorrem na fase lútea, no tocante à apoptose, por outro lado, ainda não está claro qual seja seu fator determinante. É possível que a queda dos esteróides sexuais na fase pré-menstrual determine a expressão de genes envolvidos no processo de apoptose^{1,9}. Neste aspecto, é interessante observar que o gene ST3 está envolvido na involução da glândula mamária que ocorre após a lactação; o mesmo gene que se expressa no carcinoma mamário, sugerindo que a apoptose e a divisão celular usem caminhos moleculares semelhantes⁷.

É possível que a proliferação aberrante de determinado tecido decorra de um desequilíbrio entre os dois processos, fisiologicamente harmônicos (figura 3). Havendo predomínio da mitose sobre a apoptose, o lóbulo se proliferaria de forma anômala; caso contrário, haveria a involução fisiológica.

Figura 2. (acima) Atividades proliferativa e apoptótica do lóbulo mamário humano durante o ciclo menstrual (adaptado de Anderson e col., 1982¹)

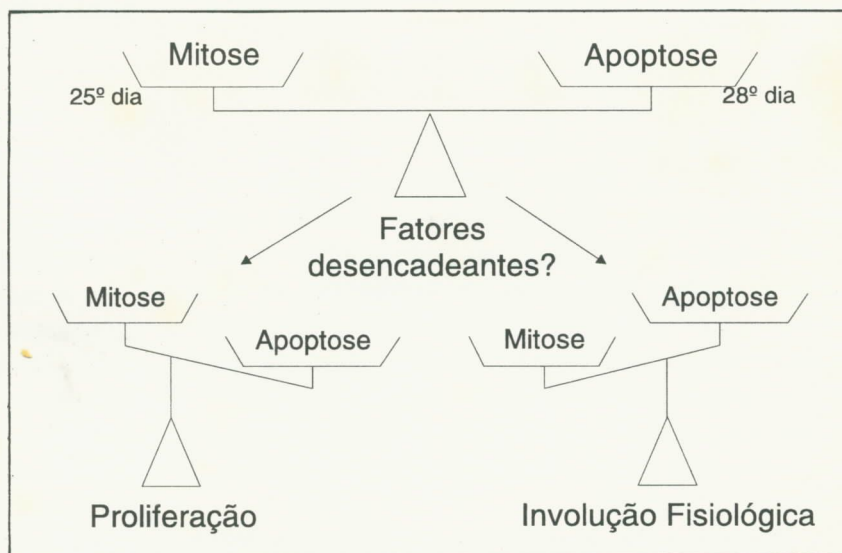


Figura 3. Modulação da cariocinese do lóbulo mamário humano.

KEY WORDS

Apoptosis;
Breast;
Cell kinetics.

ABSTRACT

APOPTOSIS IN THE MAMMARY LOBULE

Apoptosis is a physiological cell death, actively and genetically programmed. It is a normal process into the cellular cycle and plays an important role in the control of tissue cell population. In normal breast tissue, apoptosis occurs in the 28th day of the menstrual cycle, 3 or 4 days after the mitotic peak. Apoptosis takes place with the lowest serum sexual steroids levels and this could be the promoter of the process. When mitosis is higher than apoptosis, there would be a tissue proliferation; on the other hand, the opposite would bring to a tissue involution. The promoters factors, however, are unknown.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON TJ, FERGUSON DIP, RAAB GM. Cell turnover in the "resting" human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Br J Cancer* 1982; 46:376-381.
2. CORY S. Fascinating death factor. *Nature* 1994; 367:317-318.
3. COUNTER CM, Botelho FM, Wang P et al. Stabilization of short telomerases activity accompany immortalization of Epstein-Barr virus-transformed human B lymphocytes. *J Virol* 1994; 68(5): 3410-3414.
4. COUNTER CM, HIRTE HW, BACHETTI S et al. Telomerase activity in human ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:2900-2904.
5. KERR JFR, WYLLIE AH, CURIE AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-242.
6. LANGE T. Activation of telomerase in a human tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:2882-2885.
7. LEFEBVRE O, WOLF C, LIMACHER J-M et al. The breast cancer-associated stromelysin-3 gene is expressed during mouse mammary gland apoptosis. *J Cell Biol* 1992; 119:997-1001.
8. NAZÁRIO ACP, RODRIGUES LIMA G. Ação dos esteróides exógenos sobre a glândula mamária humana. *R Bras Mastol* 1994; 4(3):25-30.
9. SAUNDERS JW. Death in embryonic systems. *Science NY* 1966; 154:604.

Endereço para correspondência:

Afonso Celso Pinto Nazário
Rua Henrique Martins, 483
Jardim Paulista
04504-000 São Paulo - SP