

## INTERAÇÕES EPITÉLIO-MESENQUIMAIS NO DESENVOLVIMENTO PROSTÁTICO E NO CÂNCER DE PRÓSTATA: MECANISMOS DE COMUNICAÇÃO TECIDUAL

*Data de submissão: 19/09/2024*

*Data de aceite: 01/10/2024*

### **Laura Dickel Saraiva**

Laboratório de Bioquímica Celular  
Departamento de Bioquímica / ICBS  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)  
Porto Alegre – Rio Grande do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/0867309108399717>

### **Léder Leal Xavier**

Laboratório de Biologia Celular e Tecidual  
Escola de Ciências da Saúde e da Vida  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)  
Porto Alegre-Rio Grande do Sul  
<https://lattes.cnpq.br/0516950924338641>

### **Fábio Klamt**

Laboratório de Bioquímica Celular  
Departamento de Bioquímica / ICBS  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)  
Porto Alegre – Rio Grande do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/3256932358053453>

**RESUMO:** A próstata é uma importante glândula do sistema reprodutor masculino. Produtora de uma parte considerável do fluido seminal, é essencial para o sucesso reprodutivo. A glândula é constituída principalmente por tecido epitelial secretor

e estroma fibromuscular, nervos e vasos sanguíneos. E, como tem sido demonstrado em diversos estudos desenvolvidos nas últimas décadas, a comunicação entre esses tecidos é crucial para o bom funcionamento da próstata e para o sua organogênese. Porém, o desenvolvimento e progressão de patologias, como o câncer de próstata, também é intrinsecamente influenciado por essas interações. As mudanças na fisiologia desses tecidos no processo de envelhecimento podem ser cruciais no entendimento do surgimento dessa patologia. Para compreender como essa comunicação acontece e sua implicação na organogênese e tumorigênese da próstata, neste capítulo, trazemos os principais pontos e implicações da sinalização entre tecido epitelial e mesênquima em diferentes contextos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Próstata; Câncer de próstata; microambiente tumoral; organogênese, interações epitélio-mesenquimais.

# EPITHELIAL-MESENCHYMAL INTERACTIONS IN PROSTATIC DEVELOPMENT AND PROSTATE CANCER: TISSUE COMMUNICATION MECHANISMS

**ABSTRACT:** The prostate is an important gland in the male reproductive system which is responsible for producing a considerable part of the seminal fluid, essential for reproductive success. The gland consists mainly of secretory epithelial tissue and fibromuscular stroma, nerves and blood vessels. As it has been shown in several studies carried out in recent decades, the communication between these tissues is crucial for the proper functioning of the prostate and its organogenesis. However, the development and progression of some pathologies, such as prostate cancer, is also intrinsically mediated by these interactions. Changes in the physiology of these tissues during the aging process may be crucial keys in understanding the emergence of this pathology. Meaning to understand how this communication happens and its implications for prostate organogenesis and tumorigenesis, this chapter brings riglights and implications of signaling between epithelial tissue and mesenchyme in different contexts. **KEYWORDS:** Prostate; Prostate cancer; tumor microenvironment; organogenesis, epithelial-mesenchymal interactions.

## 1 | INTRODUÇÃO

A próstata é uma glândula acessória indispensável ao sistema reprodutivo masculino, produzindo cerca de 30% dos componentes do sêmen, adicionando importantes fatores ao fluido seminal, como proteases para auxiliar na movimentação dos espermatozóides e outras substâncias que ajudam a neutralizar o pH vaginal, evitando a apoptose de gametas na concepção (MEDICAL NEWS TODAY 2022). Diversas proteases são secretadas pela próstata, entre elas, o Antígeno Prostático Específico (PSA), um importante marcador sérico de patologias prostáticas, incluindo o câncer de próstata (YOUSEF e DIAMANDIS, 2001). A glândula prostática é composta por ácinos contendo uma camada única de células epiteliais glandulares sensíveis a hormônios e outra camada de células basais germinativas que detém a capacidade proliferativa do tecido, permeadas por escassas células neuroendócrinas (TOIVANEN e SHEN, 2017). Os ácinos são envoltos por mesênquima diferenciado em estroma fibromuscular composto por fibroblastos, células musculares lisas e matriz extracelular, permeado por células imunológicas não residentes, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos (TOIVANEN e SHEN, 2017). A maioria das interações bioquímicas entre o epitélio e estroma se dão principalmente pela matriz extracelular, composta de um amálgama de macromoléculas que provêm suporte e substrato para adesão e migração celular, além de conter diversas proteínas sinalizadoras que induzem o crescimento e remodelamento do tecido (HANKE *et al*, 2020). Essa dinâmica é completamente alterada durante patologias como o câncer de próstata, com uma aparente retroalimentação da doença gerada pela desregulação da sinalização entre os tecidos (HANKE *et al*, 2020).

Todo o funcionamento da próstata, desde o princípio de sua organogênese, é explicitamente dependente da boa comunicação entre seus componentes teciduais. Tanto que, o estroma e o epitélio acinar são igualmente importantes no desempenho das

funções prostáticas e no desenvolvimento embrionário da próstata, como veremos no próximo segmento. Por outro lado, o câncer de próstata, assim como basicamente todos os processos desta glândula, também é fortemente atrelado a sinalização recíproca entre tecido epitelial e mesenquimal, criando um complexo microambiente tumoral, possivelmente tão importante para a malignidade da doença quanto o próprio adenocarcinoma (GE *et al*, 2022). Nesta revisão, procuramos trazer uma abordagem compreensiva da importância dessa comunicação em diferentes cenários da fisiologia prostática, e como essas reações podem acarretar no desenvolvimento e perpetuação do câncer de próstata.

## **2 | PAPEL DA SINALIZAÇÃO RECÍPROCA ENTRE TECIDO EPITELIAL E MESÊNQUIMA NO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DA PRÓSTATA**

As interações entre mesênquima e epitélio são essenciais já na própria formação da glândula, mediando a diferenciação da próstata a partir do sino urogenital (UGS) quando sob influência dos hormônios andrógenos no início do desenvolvimento do sistema reprodutor masculino (Fig. 1) (CUNHA *et al*, 1992). Diversos experimentos foram conduzidos a fim de entender o desenvolvimento da próstata e o papel de cada tecido constituinte neste processo, e como se dão as trocas de sinalização entre o tecido epitelial do sino urogenital (UGE) e o mesênquima dessa mesma estrutura embrionária (UGM).

Em um dos seus primeiros artigos publicados sobre o tema, Gerald R. Cunha demonstrou que o desenvolvimento da próstata depende da interação do mesênquima com o tecido epitelial, e que o UGE dita a natureza da glândula formada quando cultivado juntamente com mesênquima de outros órgãos alvo dos hormônios andrógenos. Neste estudo, UGM, UGE, tecido epitelial da vesícula seminal (SVE) e mesênquima de vesícula seminal (SVM) foram extraídos de embriões de camundongo e cultivados de forma homotípica (SVE+SVM e UGE+UGM), configurando o grupo controle, e heterotípica (SVE+UGM e UGE+SVM) como grupo experimental. O desenvolvimento esperado ocorreu em ambos os controles, com os tecidos de vesícula seminal se diferenciando em uma histologia típica do órgão, assim como a cultura de tecidos do sino urogenital apresentou diferenciação em glândula prostática. Curiosamente, quando o UGE foi combinado com o mesênquima originário da vesícula seminal (SVM) o órgão se desenvolveu como uma glândula prostática, assim como a recombinação heterotípica de SVE e UGM resultou no desenvolvimento em vesícula seminal. Tanto a vesícula seminal quanto o sino urogenital são estruturas alvo dos hormônios andrógenos, cruciais para a organogênese (CUNHA, 1972).

Mas, o que aconteceria se a sensibilidade a esses hormônios fosse anulada em um dos tecidos? Haveria diferenciação glandular? A resposta é: depende do tecido. Em 1978, Cunha e Lung publicaram outro artigo que explora a interação hormonal tanto no tecido epitelial quanto no mesênquima. Neste estudo, foi utilizada a recombinação de UGM e UGE de camundongo *wild-type* (wt) e da variedade Tfm (*testicular feminization*

*mice*) – linhagem que não expressa receptores de hormônios andrógenos (AR), e portanto o desenvolvimento dos órgãos reprodutores masculinos é impedida –, e implantando essas culturas em ratos machos, mantendo esses tecidos expostos a andrógenos. Nesse experimento se demonstrou que as combinações de UGE-wt ou UGE-Tfm com UGM-wt resultou em diferenciação em glândula prostática, em oposição a diferenciação dos tecidos em uma histologia semelhante a vista na vagina resultante da combinação de UGE de qualquer linhagem com UGM de camundongos Tfm. Com base nesses resultados, podemos concluir que a diferenciação desses tecidos depende da sensibilidade do mesênquima aos hormônios sexuais, enquanto essa qualidade no tecido epitelial pode ser negligenciada durante a organogênese. Neste caso, como o desenvolvimento dessas glândulas é andrógeno-dependente, podemos supor que o mesênquima age como um intermediário da ação hormonal para o desenvolvimento epitelial (CUNHA e LUNG, 1978). Corroborando fortemente essa hipótese, Cooke et al. no início da década de 1990, demonstraram que a expressão de AR era detectável apenas no tecido mesenquimal no período anterior e durante o desenvolvimento do bulbo prostático, tendo sua expressão no tecido epitelial apenas posteriormente à formação da glândula (COOKE *et al*, 1991).

Ademais, o tecido epitelial parece exercer uma função crucial na diferenciação das células mesenquimais em células de músculo liso. Isso foi demonstrado em um experimento no qual apenas UGM embrionário foi incubado embaixo da cápsula renal de roedores machos, e após 4 semanas, foi observado o desenvolvimento de escassas células musculares lisas. Contudo, quando providos com UGE de ratos, o desenvolvimento do estroma se deu normalmente. Surpreendentemente, quando recombinação com tecido epitelial prostático humano, o mesênquima desenvolveu características de estroma prostático humano, com espessamento dos feixes musculares. Com isso, a sinalização recíproca entre tecido epitelial e mesênquima é essencial para o desenvolvimento adequado e espécie-específico do estroma (CUNHA *et al*, 1992).

Portanto, considera-se que na organogênese da próstata, as interações entre o mesênquima e epitélio são essenciais e complementares, configurando uma via de duplo sentido: o mesênquima induz o crescimento e diferenciação do tecido epitelial e o epitélio promove a diferenciação do mesênquima em um estroma fibromuscular coeso e adequado para a espécie. Semelhantemente, Já na vida adulta, as interações entre epitélio e estroma continuam a modular importantes aspectos do funcionamento da próstata, como o crescimento, diferenciação e morte celular por meio das vias de sinalização de andromedinas, fatores de crescimento e diferenciação produzidos pelo estroma quando influenciado pelos hormônios sexuais (CUNHA, 2008). Como veremos a seguir, em algumas patologias da próstata, a comunicação entre os diferentes tecidos da glândula parece estar alterada, podendo desempenhar um papel importante na origem e progressão da doença.

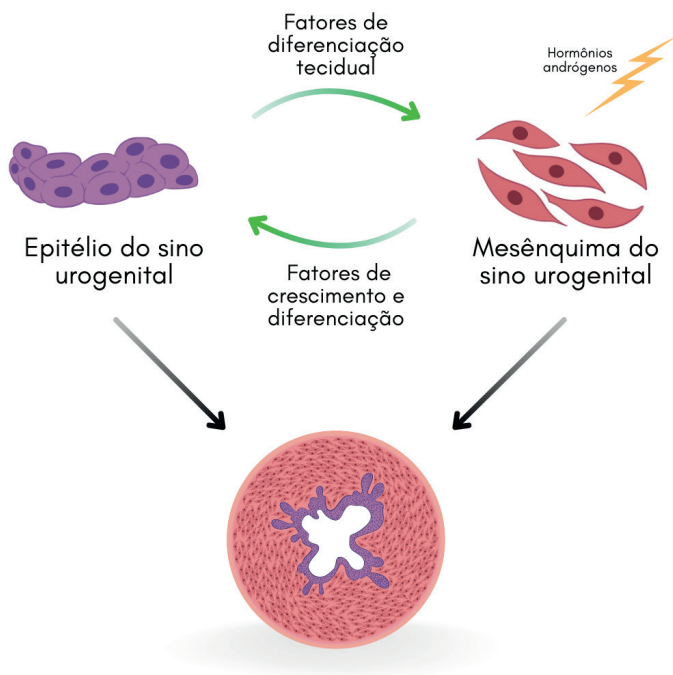


Figura 1. Sinalização recíproca dos tecidos na formação da próstata. A formação da próstata depende da troca de fatores de crescimento e diferenciação entre o epitélio e o mesênquima do sino urogenital, mediados pela ação dos hormônios andrógenos no mesênquima.

### 3 | MICROAMBIENTE TUMORAL: “CÂNCER É UMA FERIDA QUE NÃO CICATRIZA”

O câncer de próstata é uma neoplasia de prognóstico variável e muito comum em homens de idade superior a 60 anos (RAWLA, 2019), sendo o segundo tipo de câncer mais incidente na população masculina e o quinto tipo de câncer que mais causa óbitos no mundo, com cerca de 1,4 milhão de casos em 2022 *World Cancer Research Fund Organization* (2022). O Brasil assume uma trágica posição nas estatísticas quanto ao câncer de próstata, ocupando o 4º lugar no ranking de casos, com 102 mil diagnósticos em 2022, e o terceiro lugar em número de mortes causadas pela doença, com cerca de 19 mil óbitos no mesmo ano, segundo a *World Cancer Research Fund Organization* (2022). O tipo mais comum de câncer de próstata é o adenocarcinoma prostático (MARCUS *et al*, 2012), caracterizado pelo crescimento descontrolado, anormal e infiltrativo do epitélio secretor, que por meio de uma série de mutações adquire um potencial proliferativo, anteriormente reservado à camada basal, que não é encontrada nos ácinos cancerosos (HUMPHREY, 2007). Apesar de que o tecido epitelial seja o mais óbvio problema nesse cenário, o mesênquima também desempenha um importante papel no desenvolvimento e progressão

da doença, configurando o microambiente tumoral (GE *et al*, 2022).

Com o avanço da idade, a estrutura e fisiologia da próstata tendem a mudar; provavelmente pelas mudanças na produção e ação hormonal e/ou pela maior resposta inflamatória da glândula relacionada à idade, o estroma prostático assume permanentemente uma fisiologia semelhante à encontrada no processo de cicatrização (SCHÄFER e WERNER, 2008). Durante o processo de cicatrização, a matriz é intensamente remodelada e age como um “reservatório” de fatores de crescimento para a reconstituição do tecido obliterado. Essas condições são muito semelhantes às encontradas em diversos tipos tumorais, incluindo o câncer de próstata. Ademais, a comunicação entre os tecidos se desvirtua profundamente no câncer de próstata acarretando em drásticas alterações podem ser observadas na composição, estrutura e fisiologia do mesênquima, resultando no chamado “estroma reativo” (Fig. 2), que se faz presente ainda no início do processo neoplásico e se desenvolve de acordo com a progressão da doença (BARRON e ROWLEY, 2012). De fato, muitas das alterações presentes no ER já são observáveis nas proximidades de ácinos com neoplasia intraepitelial (PIN) – lesão apontada como mais provável precursora do adenocarcinoma de próstata – , sugerindo uma coevolução das alterações no estroma e no epitélio glandular (TUXHORN *et al*, 2002). O ER apresenta diferenças de composição celular importantes em relação ao estroma sadio, com a degeneração de células musculares lisas e proliferação de fibroblastos associados ao câncer (CAF), além de apresentar desregulação na expressão de moléculas na matriz extracelular, com aumento na expressão de fatores de remodelamento tecidual e de crescimento; alterações que podem desempenhar um papel importante na progressão da patologia ao fomentar a replicação celular já desregulada, por definição, no câncer (TUXHORN *et al*, 2002).

Ademais, a desregulação vista no estroma reativo pode levar à disrupção de constituintes importantes de um órgão diferenciado, como a lâmina basal – parte da matriz extracelular que provê suporte e adesão às células epiteliais – pela redução na expressão de laminina pelas células mesenquimais (TLSTY, 2001), acarretando na despolarização das células epiteliais e conseqüentemente na desdiferenciação celular e desregulação da proliferação e da adesão celular (LEE e VASIOUKHIN, 2008). Evidencia-se que as interações entre o microambiente tumoral e as células malignas são chaves importantíssimas para o entendimento da origem e progressão da doença, além de serem potenciais alvos terapêuticos no controle do câncer. O estudo da composição tecidual, nesse contexto, pode ser uma chave importante para o entendimento das dinâmicas que ocorrem no microambiente tumoral. Devido a essa importância, faz-se tão crucial o estudo das alterações mesenquimais circundantes quanto do tumor em si.

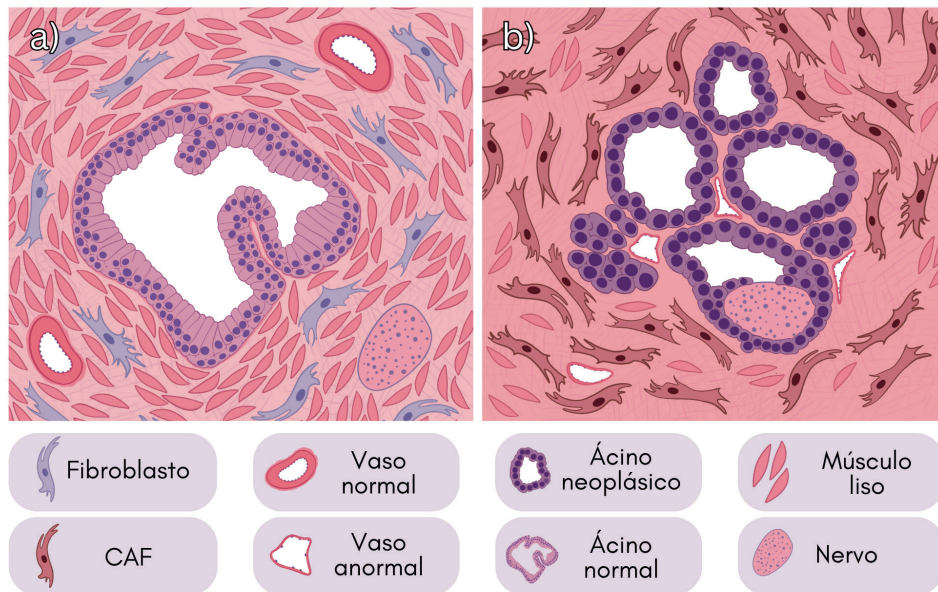


Figura 2. Alterações no microambiente glandular no câncer de próstata. a) Tecido normal: ácino benigno, circundado por estroma com alta densidade de células musculares, de matriz pouco densa com escassos fibroblastos, os nervos e vasos sanguíneos são bem formados e individualizados; b) Estroma reativo Ácinos neoplásicos apresentando invasão perineural, circundado por estroma com visível degeneração do músculo liso, aumento na densidade da matriz, intensa proliferação de CAF, os vasos sanguíneos são aberrantes.

### 3.1 Angiogênese e neurogênese

Assim como em diversos outros tumores, o câncer de próstata induz a formação de novos vasos sanguíneos para suprir o crescimento tumoral (VAN MOORSELAAR e VOEST, 2002), apesar de os vasos em tumores de próstata serem frequentemente anômalos e mal formados. Além disso, a angiogênese tumoral parece ter um papel prognóstico, facilitando a invasão tecidual dos tumores (LEE e VASIOUKHIN, 2008). Esse fenômeno é amplamente associado à expressão aberrante de VEGF observada no tumor de próstata; no tecido prostático normal, a expressão de VEGF é basicamente restrita ao estroma, enquanto no câncer de próstata se observa a expressão desse fator de crescimento também no tecido epitelial (VAN MOORSELAAR e VOEST, 2002).

A neurogênese em tumores de próstata é outro processo chave para o desenvolvimento de metástases, possivelmente atrelado à ativação de rotas de sinalização de YAP1, mediado pelos CAF, que induz a secreção de NGF (do inglês *nerve growth factor*) (SHEN *et al*, 2022). Outro fator de crescimento atuante no processo de neurogênese no adenocarcinoma é o fator de crescimento epitelial (EGF), altamente expresso pelas células tumorais (YARDEN, 2001).

### 3.2 Fibroblastos Associados ao Câncer (CAF)

Uma parte focal dos estudos sobre o estroma reativo e os seus impactos na progressão tumoral é a observada proliferação de CAF. Os fibroblastos associados ao câncer são um tipo heterogêneo de células mesenquimais com pelo menos três subtipos identificáveis na próstata, de acordo com o perfil de expressão gênica (CHEN *et al*, 2021). Os CAF expressam marcadores como  $\alpha$ -SMA, uma variedade de actina expressa especialmente em células de músculo liso possibilitando contração, e proteína de ativação de fibroblasto (FAP), fator importante para as interações epitélio-mesenquimais (XING *et al*, 2010). Essas características conferem aos CAFs fisiologia muito semelhante a dos miofibroblastos, células essenciais no processo de reparo tecidual após uma lesão (ORIMO e WEINBERG, 2006). Contudo, diferente dos miofibroblastos, os CAF não degeneram após a conclusão do processo de restauração tecidual, tornando-se peças permanentes do estroma tumoral (XING *et al*, 2010; CIRRI e CHIARUGI, 2012). Apesar de muito estudados, a origem exata dos CAF no câncer de próstata ainda permanece obscura. Funcionalmente, em alguns estudos, se sugere que a ativação dos fibroblastos em áreas circundantes a lesões neoplásicas seja originalmente uma reação defensiva contra a própria lesão, mas que em algum momento do desenvolvimento do tumor, os mecanismos de ação desses fibroblastos seriam “sequestrados” pelas células tumorais (SCHÄFER e WERNER, 2008).

Outra característica compartilhada por ambos os tipos celulares é a superexpressão de fatores de crescimento celular, como TGF- $\beta$ , HGF (KAMINSKI *et al*, 2006) e FGF (GIRI *et al*, 1999) que não só induzem o aumento da taxa replicativa (Fig. 3a) mas também são peças chave na ativação de proto-oncogenes nas células epiteliais acinares, podendo auxiliar na tumorigênese (CIRRI e CHIARUGI 2012). Tanto que, quando em contato com a matriz extracelular extraída de ER, células da linhagem LNCaP - derivadas de tecido epitelial de adenocarcinoma de próstata - sofrem aumento na proliferação e motilidade celular (PALUMBO *et al*, 2012).



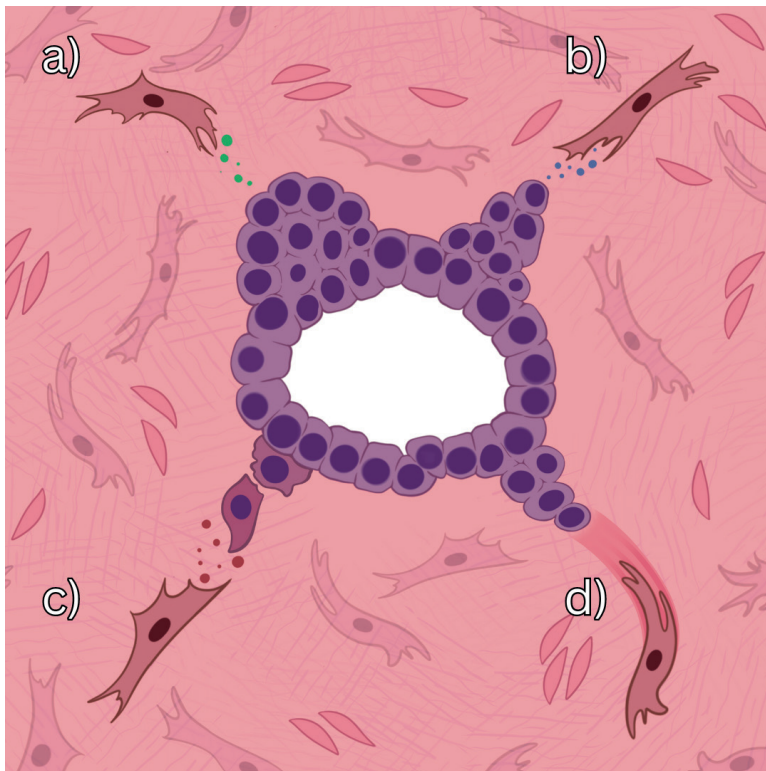


Figura 3. Mecanismos de interação dos CAF com as células tumorais; a) secreção de fatores de crescimento, aumentando a replicação celular; b) suporte metabólico pela secreção de metabólitos; c) promoção da invasão epitélio-mesenquimal; d) remodelamento da matriz.

Contudo o suporte para o crescimento tumoral vai além da secreção de fatores de crescimento. Em outros tipos tumorais se observou que CAF participam no crescimento e no aumento da sobrevivência das células tumorais com a injeção de metabólitos como aminoácidos (SOUSA *et al*, 2016; OLIVARES *et al*, 2017), lactato alguns lipídeos (Fig. 3b) (AUCIELLO *et al*, 2019) na matriz, que podem servir de aporte nutricional para as células neoplásicas quando em déficit nutricional. Outro fator que contribui para a permissividade do microambiente ao câncer vem das atividades imunossupressoras dos CAF, com a secreção aumentada de metaloproteinasas (BARSOUM *et al*, 2011). A secreção de TGF $\beta$  também é associada à hipoatividade de alguns tipos de células imunológicas, como os linfócitos-T, ajudando a evasão das células neoplásicas do radar do sistema imunológico (TRAPANI, 2005).

O TGF $\beta$  produzido por CAF é um fator que parece desempenhar dois papéis opostos na fisiologia celular: em tecidos normais, TGF $\beta$  proporciona a diferenciação celular e é importante na supressão tumoral. Contudo, a desregulação das rotas influenciadas pela molécula observada nos processos neoplásicos faz com que TGF $\beta$  desempenhe um papel importante na metástase, induzindo a invasão epitélio-mesenquimal (Fig. 3c)

(MASSAGUÉ, 2008). Além disso, a superexpressão de TGF- $\beta$  e HGF pode levar ao próprio desenvolvimento de neoplasias em tecidos anteriormente saudios, como foi observado experimentalmente em tecido epitelial mamário normal (KUPERWASSER *et al*, 2004).

Os CAF, assim como os miofibroblastos, frequentemente apresentam superexpressão de moléculas estruturais da matriz extracelular, como fibronectina, laminina e colágeno, o que resulta em um aumento na densidade da matriz (XING *et al*, 2010). A adesão celular das células tumorais à fibronectina e à laminina pode ativar rotas de sinalização de sobrevivência celular (HEHLGASN *et al*, 2007). O ácido hialurônico é um constituinte importante da matriz e está superexpresso pelos fibroblastos no câncer de próstata (KNUDSON *et al*, 1984), e está relacionado a um maior potencial metastático (LIPPONEN *et al*, 2001) e de recidiva do tumor (AALTOMAA *et al*, 2002), assim como a uma maior replicação celular das células cancerosas ao induzir a produção de HGF (*hepatocyte growth factor*) (GHATAK *et al*, 2010). O papel dos CAF no modelamento da matriz não é restrito ao aumento na expressão de moléculas estruturais. Alguns estudos com outros tipos tumorais indicam que CAF podem modelar fibras colágenas ou utilizar a contração celular para criar ductos para a migração celular (Fig. 3d) (LI *et al*, 2016).

Os CAF são indiscutivelmente um dos fatores principais do microambiente tumoral, tanto nos tumores prostáticos quanto em diversos outros adenocarcinomas. Os fibroblastos associados ao câncer são um dos focos principais dos estudos sobre o câncer de próstata na atualidade, podendo ser uma grande chave para o entendimento tanto da origem quanto de diversos aspectos da progressão da doença. Diversos mecanismos de ação dessas células ainda estão sendo descritos e têm o potencial de ser novos alvos terapêuticos para o controle do câncer.

### 3.3 Influência do microambiente tumoral na resposta terapêutica

A chegada das drogas antitumorais geralmente acontece por difusão, do capilar sanguíneo para a matriz. Em primeira instância, o próprio espessamento da matriz observado no estroma reativo pode dificultar a difusão de quimioterápicos pelo aumento da pressão intersticial, que diminui o fluxo sanguíneo (DISCHER *et al*. 2005). Essa condição se comprova quando, em condições experimentais, a administração dessas medicações juntamente com proteases degradantes do ácido hialurônico – superexpresso na matriz tumoral –, desempenha um melhor desempenho no controle do tumor (PROVENZANNO *et al*, 2012). Complementarmente, a adesão celular às proteínas da matriz extracelular parece desempenhar um papel na sobrevivência celular e na resistência à radioterapia e quimioterapia (FORNARO *et al*, 2003). A acidificação e hipóxia observada no tumor de próstata também dificulta a chegada e ação dos medicamentos antitumorais (MANALLACK, 2008; PARKER *et al*, 2004). Algumas drogas estão sendo elaboradas como maneiras de aumentar a efetividade de quimioterápicos e de radioterapia tendo como alvo a produção

e organização das proteínas da matriz extracelular devido a importância desses fatores na ação terapêutica.

## 4 | CONCLUSÕES

As interações entre os tecidos da próstata são de suma importância para o funcionamento e desenvolvimento da glândula, mas também desempenham um papel crucial na carcinogênese e na malignidade da doença, e dificultando ainda a ação de drogas antitumorais. A composição tecidual da próstata é uma área que certamente deve ser explorada quando temos em vista o estudo das interações bioquímicas da glândula, tanto no desenvolvimento quanto na patologia, pois pode denotar que tipos de sinalização estão ocorrendo entre os tecidos. De fato, ainda há muito espaço para o estudo dessas relações e como essas sinalizações podem ser de utilidade para o desenvolvimento de fármacos que auxiliam no tratamento do câncer de próstata.

## REFERÊNCIAS

AALTOOMAA, S., LIPPONEN, P., TAMMI, R., et al. **Strong Stromal Hyaluronan Expression Is Associated with PSA Recurrence in Local Prostate Cancer.** *Urol Int*, v. 69, n. 4, p. 266-272, 2002.

AO, M., FRANCO, O. E., PARK, D., et al. **Cross-talk between paracrine-acting cytokine and chemokine pathways promotes malignancy in benign human prostatic epithelium.** *Cancer Res* v. 67, p. 4244–4253, 2007.

AUCIELLO, F. R., BULUSU, V., OON, C., et al. **A stromal lysolipid-autotaxin signaling axis promotes pancreatic tumor progression.** *Cancer Discov*, v. 9, p. 617–627, 2019.

BARRON, D. A., ROWLEY, D. R. **The reactive stroma microenvironment and prostate cancer progression.** *Endocr Relat Cancer*, v. 19, n. 6, p. 187-204, 2012.

BARSOUM, I. B., HAMILTON, T. K., LI, X., et al. **Hypoxia induces escape from innate immunity in cancer cells via increased expression of ADAM10: role of nitric oxide.** *Cancer Res*, v. 71, p. 7433–7441, 2011.

CHEN, S., ZHU, G. YANG, Y., Chen, S., et al. **Single-cell analysis reveals transcriptomic remodellings in distinct cell types that contribute to human prostate cancer progression.** *Nat Cell Biol*, v. 23, p. 87–98, 2021.

CIRRI, P., CHIARUGI, P. **Cancer-associated-fibroblasts and tumour cells: A diabolic liaison driving cancer progression.** *Cancer Metastasis Rev*, v. 31, p. 195–208, 2012.

COOKE, P. S., YOUNG, P. CUNHA, G. R. **Androgen receptor expression in developing male reproductive organs.** *Endocrinology* v. 128, p. 2867–2873, 1991.

CUNHA, G. R., BATTLE, E., YOUNG, P., et al. **Role of epithelial–me senchymal interactions in the differentiation and spatial organization of visceral smooth muscle.** *Epithelial Cell Biol*, v. 1, p. 76–83, 1992.

- CUNHA, G. R. **Epithelio–mesenchymal interactions in primordial gland structures which become responsive to androgenic stimulation.** *Anat Rec*, v. 172, p. 179–196, 1972.
- CUNHA, G. R., LUNG, B. **The possible influences of temporal factors in androgenic responsiveness of urogenital tissue recombinants from wild-type and androgen-insensitive (Tfm) mice.** *J Exp Zool*, v. 205, p. 181–194, 1978.
- CUNHA, G. R. **Mesenchymal–epithelial interactions: Past, present, and future.** *Differentiation*, v. 76, p. 578–586, 2008.
- DISCHER, D. E., JANMEY, P., WANG, Y. L. **Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate.** *Science*, v. 310, p. 1139–1143, 2005.
- FERRER, F. A., MILLER, L. J., ANDRAWIS, R. I., et al. **Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human prostate cancer: In situ and in vitro expression of VEGF by human prostate cancer cells.** *J Urol*, v. 157, p. 2329–2333, 1997.
- FORNARO, M., PLESCIA, J., CHHEANG, S. Et al. **Fibronectin protects prostate cancer cells from tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis via the AK.** *J Biol Chem*, v. 278, n. 50, p. 50402–50411, 2003.
- GE, R., WANG, Z., CHENG, L. **Tumor microenvironment heterogeneity an important mediator of prostate cancer progression and therapeutic resistance.** *npj Precis Onc*. v. 6, p. 31, 2022.
- GHATAK, S., HASCALL, V. C., MAEKWALD, R. R., et al. **Stromal hyaluronan interaction with epithelial CD44 variants promotes prostate cancer invasiveness by augmenting expression and function of hepatocyte growth factor and androgen receptor.** *J Biol Chem*, v. 285, p. 19821–19832, 2010.
- GIRI, D., ROPIQUET, F., ITTMANN, M. **Alterations in Expression of Basic Fibroblast Growth Factor (FGF) 2 and Its Receptor FGFR-1 in Human Prostate Cancer.** *Clin Cancer Res*, v. 5, n. 5, p. 1063–1071, 1999.
- HEHLGANS, S., HAASE, M., CORDES, N. **Signalling via integrins: Implications for cell survival and anticancer strategies.** *Biochim Biophys Acta*, v. 1775, p. 163–180, 2007.
- HENKE, E., NANDIGAMA, R., ERGÜN, S. **Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy.** *Front Mol Biosci*. v. 6, p. 160, 2020.
- HUMPHREY, P. A., **Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue.** *J Clin Pathol*, v. 60, n. 1, p. 35–42, 2007.
- KAMINSKI, A., HAHNE, J. C., HADDOUTI, E., et al. **Tumour-stroma interactions between metastatic prostate cancer cells and fibroblasts.** *Intern J Mol Med*, v. 18, p. 941–950, 2006.
- KNUDSON, W., BISWAS, C., TOOLE, B. P. **Interactions between human tumor cells and fibroblasts stimulate hyaluronate synthesis.** *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, v. 81, p. 6767–6771, 1984.
- KUPERWASSER, C., CHABARRIA, T., WU, M., et al. **Reconstruction of functionally normal and malignant human breast tissues in mice.** *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, v.101, n. 14, p. 4966–4971, 2004.

LEE, M., VASIOUKHIN, V. **Cell polarity and cancer—Cell and tissue polarity as a non-canonical tumor suppressor.** *J Cell Sci*, v. 121, p. 1141–1150, 2008.

LI, J., JIA, Z., KONG, J., et al. **Carcinoma-associated fibroblasts lead the invasion of salivary gland adenoid cystic carcinoma cells by creating an invasive track.** *PLoS ONE*, v. 11, n. 3, e0150247, 2016.

LIPPONEN, P., AALTOMAA, S., TAMMI, R., et al. **High stromal hyaluronan level is associated with poor differentiation and metastasis in prostate cancer.** *Eur J Cancer*, v. 37, n. 7, p. 849-856, 2001.

MANALLACK, D. T. **The pKa distribution of drugs: Application to drug discovery.** *Perspect Med Chem*, v. 1, p. 25–38, 2008.

MARCUS, D. M., GOODMAN, M., JANI, A. B., et al. **A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008.** *Prostate Cancer Prostatic Dis.* v. 15, p. 283–288, 2012.

MASSAQUÉ, J. **TGF $\beta$  in Cancer.** *Cell*, v. 134, n. 2, p. 215-230, 2008.

MELEGH, Z., OLTEAN, S. **Targeting Angiogenesis in Prostate Cancer.** *Int J Mol Sci*, v. 20, n. 11, p. 2676, 2019.

NEWMAN, Tim. **What is the prostate gland?** *Medical News Today*, 2023. Disponível em: <<https://www.medicalnewstoday.com/articles/319859>>. Acesso em: 10 de set. de 2024.

OLIVARES, O., MAYERS, J. R., GOUIRAND, V., et al. **Collagen-derived proline promotes pancreatic ductal adenocarcinoma cell survival under nutrient limited conditions.** *Nat Commun*, v. 8, p. 16031, 2017.

ORIMO, A. WEINBERG, R. A. **Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type.** *Cell Cycle*, v. 5, n. 15, p. 1597-1601, 2006.

PALUMBO A. Jr., FERREIRA, L. B., REIS DE SOUZA P. A. V., et al. **Extracellular matrix secreted by reactive stroma is a main inducer of pro-tumorigenic features on LNCaP prostate cancer cells.** *Cancer Lett* v. 321, p. 55–64, 2012.

PARKER, C., MILOSEVIC, M., SWEET, J., et al. **Polarographic electrode study of tumor oxygenation in clinically localized prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 58, p. 750–757, 2004.

**PROSTATE cancer statistics.** World Cancer Research Fund Organization. Disponível em: <<https://www.wcrf.org/cancer-trends/prostate-cancer-statistics/>>. Acesso em: 9 de set. de 2024.

PROVENZANO, P. P., CUEVAS, C., CHANG, A. E., et al. **Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma.** *Cancer Cell*, v 21, p. 418–429, 2012.

RAWLA, P. **Epidemiology of Prostate Cancer.** *World J Oncol*. v. 10, n. 2, p. 63-89, 2019.

RUSSO, G., MISCHI, M. SCHEEPENS, W., et al. **Angiogenesis in prostate cancer: Onset, progression and imaging.** *BJU Int* v. 110, p. 794–808, 2012.

SCHÄFER, M., WERNER, S. **Cancer as an overheating wound: an old hypothesis revisited.** *Nat Rev Mol Cell Biol*, v. 9, p. 628–638, 2008.

SOUSA, C., M., BIANCUR, D. E., WANG, X., et al. **Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion.** *Nature*, v. 536, p. 479–483, 2016.

SHEN, T., LI, Y., WANG, D., et al. **YAP1-TEAD1 mediates the perineural invasion of prostate cancer cells induced by cancer-associated fibroblasts.** *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, v. 1868, n. 12, p. 166540.

TLSTY, T. D. **Stromal cells can contribute oncogenic signals.** *Semin Cancer Biol*. v. 11, n. 2, p. 97-104, 2001.

TRAPANI, J. A. **The dual adverse effects of TGF- $\beta$  secretion on tumor progression.** *Cancer Cell*, v. 8, n. 5, p. 349-350, 2005.

TOIVANEN, R., SHEN M. M. **Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification.** *Development*, v. 144, n. 8, p. 1382-1398, 2017.

TUXHORN, J. A., AYALA, G. E., SMITH, M. J., et al. **Reactive Stroma in Human Prostate Cancer: Induction of Myofibroblast Phenotype and Extracellular Matrix Remodeling.** *Clin Cancer Res*, v. 8, n. 9, p. 2912–2923, 2002.

VAN MOORSELAAR, R. J., VOEST, E. E. **Angiogenesis in prostate cancer: its role in disease progression and possible therapeutic approaches.** *Mol Cell Endocrinol*. v. 197, n. 1-2, p. 239-250, 2002.

XING F., SAIDOU, J., WATABE, K. **Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment.** *Front Biosci*, v. 15, p. 166–179, 2010. DOI 10.2741/3613.

YARDEN, Y. **The EGFR family and its ligands in human cancer. signaling mechanisms and therapeutic opportunities.** *Eur J Cancer*, v. 37, n. 4, p. 3-8, 2001.

YOUSEF, G. M., DIAMANDIS E. P. **The new human tissue kallikrein gene family: Structure, function, and association to disease.** *Endocr Rev*, v. 22, p. 184-204, 2001.