



Disfunções do Complexo de Golgi na progressão do câncer de Próstata

Golgi complex dysfunctions in the progression of prostate cancer

Disfunciones del complejo de Golgi en la progresión del cáncer de próstata

Giliard Klévio de Oliveira Gonçalves¹, Adriano Justino de Lima¹, Armel Gbassi¹, Gustavo Casimiro Pedrosa¹, Jailton dos Santos Silva¹, Matheus Domingues Martins¹, Rafaelle Cavalcante de Lira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a relação entre as disfunções do Complexo de Golgi e o câncer de próstata. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases indexadas PubMed, Scopus e Embase ocorrida em novembro de 2023. Foram utilizados para pesquisa os descritores DeCS/MeSH “cancer of prostate”, “golgi apparatus” e “golgi translational post” formando combinações de palavras-chaves com operadores booleanos. **Resultados:** A amostra final foi composta por 12 artigos, os quais descrevem diversos mecanismos ligados às cascatas de eventos pós traducionais do Complexo de Golgi que induzem à perda de estabilidade dessa organela nas células cancerígenas da próstata e progressão da doença. **Conclusão:** A desestabilização das cisternas do Complexo de Golgi foi uma evidência precursora do câncer prostático como também a correlação entre o consumo de álcool e o mau prognóstico da doença. Contudo, faz-se necessário aprofundar os estudos, pois muitos dos resultados de experimentos *in vitro* aqui analisados possuem limitações ao extrapolar para o contexto fisiopatológico do organismo inteiro. Nesse sentido, a aplicabilidade clínica das descobertas depende do desenvolvimento de inibidores capazes neutralizar uma cascata de eventos complexa e multifatorial ainda pouco elucidada.

Palavras-Chave: Complexo de Golgi, Câncer, Próstata.

ABSTRACT

Objective: To analyze the relationship between Golgi complex dysfunction and prostate cancer. **Methods:** Integrative review of the literature carried out in the indexed databases PubMed, Scopus and Embase in November 2023. The DeCS/MeSH descriptors “cancer of prostate”, “golgi apparatus” and “golgi translational post” were used for research, forming combinations of words -keys with boolean operators. **Results:** The final sample consisted of 12 articles, which describe various mechanisms linked to the cascades of post-translational events in the Golgi complex that induce the loss of stability of this organelle in prostate cancer cells and disease progression. **Conclusion:** The destabilization of the Golgi complex cisterns was a precursor to prostate cancer, as well as the correlation between alcohol consumption and the poor prognosis of the disease. However, further studies are necessary, as many of the results of *in vitro* experiments analyzed here have limitations when extrapolating to the pathophysiological context of the entire organism. In this sense, the clinical applicability of the discoveries depends on the development of inhibitors capable of neutralizing a complex and multifactorial cascade of events that is still poorly elucidated.

Key words: Golgi Apparatus, Cancer, Prostate.

¹ Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus de Cajazeiras - PB.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la relación entre la disfunción del complejo de Golgi y el cáncer de próstata. **Métodos:** Revisión integrativa de la literatura realizada en las bases de datos indexadas PubMed, Scopus y Embase en noviembre de 2023. Para la investigación se utilizaron los descriptores DeCS/MeSH “cáncer de próstata”, “aparato de golgi” y “post traslacional de golgi”, formando combinaciones de palabras -claves con operadores booleanos. **Resultados:** La muestra final estuvo compuesta por 12 artículos, que describen diversos mecanismos vinculados a las cascadas de eventos postraduccionales en el complejo de Golgi que inducen la pérdida de estabilidad de este orgánulo en las células del cáncer de próstata y la progresión de la enfermedad. **Conclusión:** La desestabilización de las cisternas del complejo de Golgi fue precursora del cáncer de próstata, así como la correlación entre el consumo de alcohol y el mal pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, son necesarios más estudios, ya que muchos de los resultados de los experimentos in vitro aquí analizados tienen limitaciones a la hora de extrapolarlos al contexto fisiopatológico de todo el organismo. En este sentido, la aplicabilidad clínica de los descubrimientos depende del desarrollo de inhibidores capaces de neutralizar una cascada de eventos compleja y multifactorial aún poco dilucidada.

Palabras clave: Complejo de Golgi, Cáncer, Próstata.

INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde global sendo a segunda causa de morte antes dos 70 anos de idade (QIN X, et al., 2023). No mundo, uma em cada seis mortes estão relacionadas à doença de acordo com a *World Health Organization* (WHO, 2023). O câncer de próstata (CaP) é a segunda causa de morte relacionada ao câncer em homens no mundo desenvolvido (BUTLER LM e EVERGREN E, 2023). De acordo com a estimativa do câncer no Brasil de 2023, a taxa ajustada de CaP é de 55,49 novos casos por cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2023).

No Brasil, para o triênio 2023-2025 são esperados 704 mil novos casos de câncer, excluindo-se os casos de câncer de pele não melanoma, a estimativa é de 483 mil. Estima-se que o segundo tipo de câncer mais frequente em homens é o CaP, com 72 mil novos casos a cada ano nesse triênio, o que equivale a 21% de todas as neoplasias do sexo masculino no país (INCA, 2023).

O câncer de próstata surge com um tumor indolente e dependente de andrógeno que adquire mutações e leva à proliferação desordenada, à agressividade e potencial metastático (BUTLER LM e EVERGREN E, 2023; STEWART L, et al., 2021; QIN X. et al., 2023). Histologicamente, a próstata é constituída de 30 a 50 glândulas tubuloalveolares que desembocam na uretra por cerca de 20 ductos excretores (SCHÜNKE M, et al., 2021). O parênquima prostático é clinicamente dividido em zonas especializadas na liberação de secreções que constituem 30% do ejaculado. Em vista disso, a próstata é rica em organelas especializadas na produção, glicosilação e secreção de proteínas como o Complexo de Golgi e o retículo endoplasmático.

Atualmente, vários estudos têm evidenciado que a ultraestrutura celular da próstata, especificamente do Complexo de Golgi, se apresenta notadamente disfuncional conforme ocorre a progressão do CaP (PACHIKOV NA, et al., 2021). Fisiologicamente, o complexo de Golgi possui uma estrutura polarizada em 2 faces (*cis* e *trans*) com vesículas achatadas e perinucleares responsáveis pela fosforilação, glicosilação e exportação de proteínas. A desorganização das vesículas do complexo de Golgi implica em falhas nos processos de glicosilação e resulta na superexpressão de proteínas que induzem a tumorigênese e progressão da doença da próstata (FRISBIE CP, et al., 2019).

Ness perspectiva, outros estudos evidenciaram que o a ingestão desregulada de álcool está associada à riscos aumentados de câncer de próstata e pâncreas. Recentemente, descobriu-se que o álcool desestabiliza as proteínas residentes no Complexo de Golgi e ocasiona uma dispersão das suas vesículas conforme progressão da neoplasia (MANCA S, et al., 2019). Para Frisbie CP, et al., 2019, o álcool promove a fragmentação de proteínas diméricas que estabilizam a rede de membranas do complexo de Golgi e interfere de forma crucial na exportação de exossomos.

Diante desse cenário, a vigilância e a detecção precoce do câncer de próstata são fatores cruciais para a avaliação dos riscos e redução dos índices de morbimortalidade (WHO, 2023). Apesar dos avanços, as opções de diagnóstico através do Antígeno Prostático Específico (PSA), podem resultar em muitos falsos positivos, induzir o sobrediagnóstico e expor o paciente a riscos desnecessários (SUN Z, et al., 2021). Em vista disso, a investigação das disfunções do Complexo Golgi é importante, pois tem potencial para revelar novos biomarcadores no campo de estudo do CaP, elucidar a farmacodinâmica de antineoplásicos e melhorar o prognóstico dos pacientes. Nesse sentido, o objetivo deste estudo é analisar os impactos das disfunções do complexo de Golgi na progressão do Câncer de Próstata e contribuir com a revisão dessa literatura.

MÉTODOS

Foi realizada uma Revisão integrativa da literatura que envolve uma avaliação qualitativa de estudos primários. Para elaboração desta revisão foi observada as seis etapas conforme descritas por Souza MT, et al., (2010), a saber: 1) elaboração da questão de pesquisa; 2) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; 3) busca nas bases de dados; 4) categorização e avaliação dos estudos selecionados; 5) análise e interpretação dos resultados; 6) síntese e apresentação dos conhecimentos.

Utilizou-se um protocolo de revisão não registrado com a seguinte questão de pesquisa: “Qual a relação entre as disfunções do Complexo de Golgi e o câncer de próstata?”. A busca se deu nas bases indexadas PubMed®, Embase® e Scopus® em dezembro de 2023. Empregando-se os termos do Medical Subject Headings (MeSH) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) combinados com os operadores booleanos “AND” e “OR” formulou-se seguinte estratégia de busca: “(cancer of prostate AND golgi apparatus) OR (prostatic cancer AND golgi apparatus) OR (cancer of prostate AND golgi complex) OR (golgi translational post AND cancer of prostate)”.

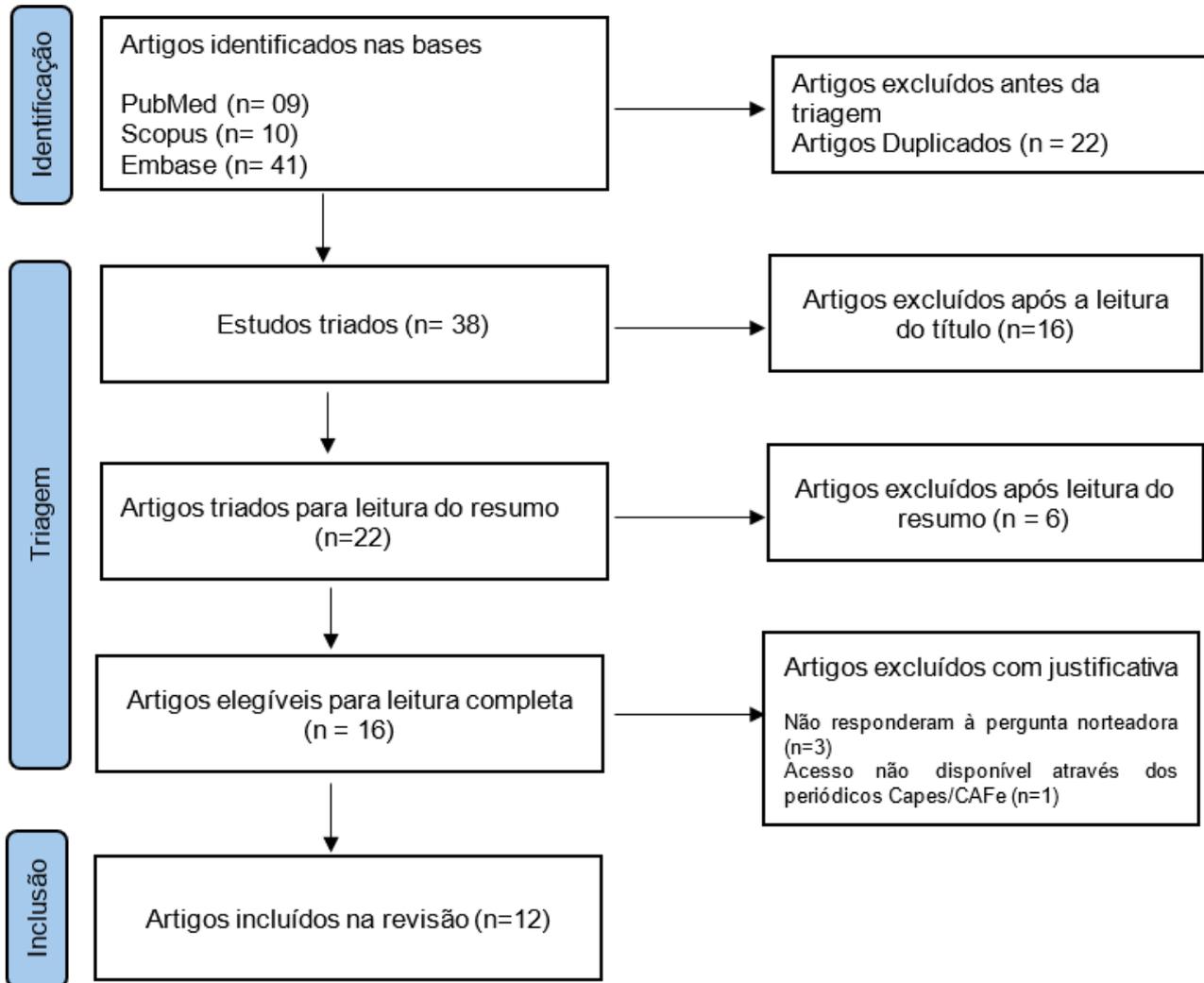
Foram incluídos nesta revisão artigos disponibilizados na íntegra e gratuitos abrangendo o período de 2019-2023 (5 anos) nos idiomas inglês, espanhol e português. Para determinar o referencial metodológico da seleção do material utilizou-se as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) baseada na avaliação dos estudos por meio de fluxograma que garante o rigor metodológico (PAGE MJ, et al., 2021).

A etapa de busca dos artigos foi realizada pelos pesquisadores em conjunto e os resultados foram exportados para a plataforma *web* EndNote® na qual realizou-se a identificação, classificação e subsequente exclusão das duplicatas. Posteriormente, dois autores de forma independente leram os títulos e os resumos efetivando a exclusão dos artigos que não respondiam à pergunta norteadora. Na última etapa os autores realizaram de forma imparcial a leitura dos artigos na íntegra e os critérios de elegibilidade foram validados para compor a amostra final desta revisão. Por se tratar de uma revisão integrativa, esse estudo independe de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Foram localizadas 60 publicações, das quais 22 foram excluídas por duplicidade, 16 após a leitura do título, 6 após a leitura do resumo e outros 4 conforme justificativa. Posteriormente os 12 artigos incluídos para análise foram organizados no fluxograma adaptado de PRISMA 2020 (**Figura 1**) para melhor visualização.

Figura 1. Fluxograma de triagem e seleção dos artigos que compõem a revisão.



Fonte: Gonçalves GKO, et al.,2024.

Após leitura e análise dos artigos, foi realizada uma síntese (**Quadro 1**) em que constam: identificação dos autores, o ano de publicação e seus principais achados. Para Souza MT, et al., (2010) a apresentação dos dados na forma de quadro facilita a comparação entre os estudos selecionados e, logo, a identificação de padrões, diferenças e sublocações dos tópicos como parte da discussão geral.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre o tema

N	Autores (Ano)	Objetivo do estudo	Periódico	Principais achados
A1	Butler LM e Evergren E. (2023)	Identificar alterações morfológicas em de tecidos de prostatectomia que possam relevar padrões típicos do CaP.	Frontiers Oncology	O CaP amplia a formação de locais de contato de membrana (LCM) e pode se utilizar de microlipofagia para síntese intratumoral de esteroides para manter o alto metabolismo e independência androgênica.
A2	Cheng PW, et al., (2020)	Caracterizar os mecanismos anômalos da glicosilação que induzem o crescimento do tumor de próstata.	BBRC	Falhas no processo de glicosilação no Complexo de Golgi alteram a localização de Man1A no sítio GM130-GRASP65. Observou-se também que o surgimento de N-glicanos ricos em manose na superfície celular podem servir como biomarcadores para identificação de câncer de próstata avançado.
A3	Frisbie CP, et al., (2019)	Analisar a interferência de fatores estressores do Complexo de Golgi em linhagens agressivas de CaP.	Cells	Linhagens PC-3 e DU145 sofrem estresse do RE, desorganização das vesículas do Complexo de Golgi e falta do dímero da giganina. O estudo demonstra também que a restauração das membranas do Golgi é dependente da atividade de Rab6a GTPase.
A4	Gritsina G, et al., (2023)	Explorar o papel da regulação positiva do receptor de quimiocina CXCR7 no CaP Neuroendócrino.	JCI	O receptor de quimiocina CXCR7 é superexpresso no CaP e forma complexos com a Aurora quinase A (AURKA), para acumular no complexo de Golgi. AURKA é positivamente regulada no CaP e atua durante a fase G2 da mitose ativando a proliferação celular nos tumores de próstata.
A5	Khater M, et al., (2021)	Estudar a translocação MP-Golgi das 12 subunidades Gy em resposta à ativação do receptor de quimiocina CXCR4.	JBC	Demonstra que existe no CaP uma translocação fisiopatológica de Gβγ da membrana plasmática para o Golgi e mais expressamente a subunidade Gy9 que ativa a via oncogênica ERKK1 e ERKK2. O <i>knockdown</i> de Gy9 pode suprimir a invasão, proliferação e metástase em células PC-3 e DU145.
A6	Masud N, et al., (2023)	Analisar o eixo da Calcitonina/Receptor associado à tumorigênese e à metástase das células CaP.	International Journal of Oncology	Os níveis séricos de ZPFL1 no CaP são 4x superiores aos de indivíduos saudáveis. Além disso a especificidade e a sensibilidade de ZFPL1 para o CaP eram marcadamente maiores do que o PSA.
A7	Manca S, et al., (2019)	Analisar a importância álcool para fragmentação do Complexo de Golgi na progressão do tumor de próstata.	Molecular Cancer Research	A progressão do CaP é acompanhada pela fragmentação do Golgi e pelo bloqueio do transporte da proteína quinase HDAC6 do citoplasma para o núcleo. A concentração da HDAC6 no núcleo foi significativamente menor nos tecidos de pacientes alcoólicos com CaP, especialmente no CRPC metastático.
A8	Nolfi D, et al., (2020)	Investigar a relação do Complexo de Golgi e do citoesqueleto com o sistema tubular em células DU145 do CaP.	Experimental Cell Research	Demonstrou a existência de um sistema tubular rico em epítomos fucosilados alfa-1,2 comum em células altamente proliferativas do CaP. Esse sistema é utilizado para captação de moléculas do meio extra para o meio intracelular e sustentar a proliferação de tumores sólidos.

A9	Stewart L, et al., (2021)	Determinar os processos biológicos afetados pela CaMKK2 na proliferação celular e no tráfego de membranas.	Cell Death & Disease	Células LNCaP marcadas pela proteína quinase quinase-2 dependente de cálcio/calmodulina (CaMKK2) têm um aumento médio de 30% da área ocupada pelo complexo de Golgi comparado com o grupo controle. A CaMKK2 pode se interferir na imunoprecipitação e modificar o tráfego de vesículas.
A10	Qin X, et al., (2023)	Investigar o papel de GOLM1 na transição epitelial mesenquimal (EMT) na progressão do câncer de próstata.	Technology in Cancer Research & Treatment	Sugere que GOLM1 facilita o processo de EMT no CaP. O estudo retrospectivo demonstrou que a GOLM1 está regulada positivamente no tumor de próstata e associado a uma menor sobrevida global dos pacientes. Esses achados correlacionam essa proteína com a regulação negativa da E-Caderina.
A11	Pachikov NA, et al., (2021)	Analisar os mecanismos de estresse celular sobre o complexo de Golgi e o RE que implicam na progressão do CaP	Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	O estudo descobre que o CaP está associado à translocação das proteases S1P e S2P do sítio GCC185 da face <i>trans</i> -Golgi para o retículo endoplasmático. O álcool pode ser indutor da fragmentação do Golgi, translocação de S1P/S2P e clivagem do fator de transcrição 6 (ATF6) para acelerar proliferação celular.
A12	Sun Z, et al., (2021)	Determinar a assinatura preditiva dos genes mais expressos na avaliação prognóstica de pacientes com CaP.	Frontiers in Cell and Developmental Biology	Dos 124 genes sobrepostos no CaP, GOLM1 residente na face <i>cis</i> -Golgi está entre os 10 mais expressos e dentre eles é considerado um gene de risco e mau prognóstico. O silenciamento de GOLM1 <i>in vitro</i> é capaz de inibir a atividade migratória e de invasão das linhagens 22Rv1 e PC3.

Fonte: Gonçalves GKO, et al., (2024).

DISCUSSÕES

Atualmente, o Antígeno Prostático Específico (PSA) é o marcador circulante mais utilizado para diagnóstico do CaP. A utilização isolada do exame de PSA para investigar sinais e sintomas do CaP não confirma a doença. Havendo elevações nos parâmetros de dosagem do PSA, indica-se a biópsia guiada por ultrassom transretal (TRUS) e o estadiamento clínico baseado na classificação TNM (tumor, nódulo, metástase) conforme as Diretrizes da Prática Clínica Oncológica da NCCN (NCCN-GUIDELINES, 2021).

Em vista disso, o Ministério da Saúde do Brasil (SUS) recomenda a utilização do PSA e do toque retal para avaliação de homens com elevado risco para neoplasia prostática (BRASIL, 2023). Embora seja uma recomendação baseada em evidências, o PSA gera muitos falsos positivos, superestima o câncer de próstata indolente e pode induzir o paciente a procedimentos invasivos e desnecessários (SUN Z, et al., 2021; CHENG PW. et al., 2020). Nesse sentido, a combinação dos fatores como especificidade, exposição do paciente e viabilidade econômica são um grande desafio para a proteômica na busca de um biomarcador para o diagnóstico do tumor de próstata clinicamente significativo.

Com base nisso, vários estudos têm correlacionado alterações estruturais do complexo de Golgi com a progressão do CaP, sugerindo assim uma relação pouco explorada entre a biogênese do Golgi e a evolução da doença. Um desses panoramas envolve a desestabilização de dímeros da giganina e a superexpressão de proteínas que induzem a proliferação, migração e metástases. Frisbie CP. et al., (2021) estudaram as linhagens de células cancerígenas PC-3 e DU-145 e concluíram que essas células possuem giganina monomérica de 400 kDa que migraram do Golgi para o retículo endoplasmático (RE). Esses achados são importantes pois indicam uma assinatura específica da relação doença/organela que pode ser usada para ação de novos fármacos antineoplásicos.

Gritsina G. et al., (2023) por sua vez, associa a progressão do CaP à superexpressão do receptor de quimiocina CXCR7. Nesse estudo observou-se que a superexpressão de CXCR7 aumentou a proliferação celular na linhagem 22Rv1 em comparação ao grupo controle LNCaP. O CXCR7 é um GPCR atípico pois não interage com proteína G, em vez disso se liga à ARRB2 formando um complexo que se desloca pelos microtúbulos e se acumulam no Golgi para regular a ação da proteína Aurora Kinase A (AURKA). É digno de nota que a superexpressão do CXCR7 no aparelho de Golgi pode servir como biomarcador do CaP metastático e tornar-se novo alvo terapêutico.

Sob outra perspectiva, Qin X, et al., (2023) destacam que GOLM1, uma proteína glicosilada e residente em Golgi, está correlacionada com um pior prognóstico da neoplasia prostática. Esse achado evidenciou que a superexpressão de GOLM1 regulou negativamente a E-caderina nas linhagens LNCaP e DU145 e positivamente a vimentina em linhagens LNCAP. Os dados apresentados sugerem que o papel de GOLM1 está correlacionado com a proliferação, migração e invasão de células do CaP. Cumpre destacar que GOLM1 é detectável em espaços extracelulares devido a secreção dependente de exossomos e tem potencial para ser um biomarcador sérico para diagnóstico clínico do câncer de próstata.

Vários estudos têm demonstrado a importância da E-Caderina na adesão célula-célula e revelado seu papel crucial na homeostasia epitelial e na arquitetura celular. *O Nacional Cancer Institute-NHI*, (2024) resalta que durante o desenvolvimento e progressão do tumor de próstata, a expressão de E-Caderina diminui e o tecido perde a adesão célula-célula. Nesse ínterim, as junções *gap* são desfeitas e se aceleram a migração, a invasão celular e a metastização. Vários biomarcadores do CaP estão em estudos, como os marcadores de apoptose (Bcl-2, Bax), marcadores de taxa de proliferação (Ki67) e a E-Caderina, entretanto, nenhum deles foi validado prospectivamente e não fazem parte do manejo de rotina dos pacientes (NHI, 2024).

Por seu turno, Khater M, et al., (2021), evidencia que as quinases 1 e 2 reguladas por sinal extracelular (ERK1/ERK2) são adjuvantes da tumorigênese prostática. Seus achados indicaram que as vias ERK1/2 encontram-se hiperativadas no CaP e se correlacionam com a progressão da doença, independência androgênica e mau prognóstico. Nesse estudo, demonstrou-se que a translocação de G β γ da MP para o Golgi é crucial para a ativação de ERK1/2 pelo receptor de quimiocina CXCR4 em células DU145 e PC3. O CXCR4 é um importante mediador de metástase óssea no CaP que pode ser bloqueado pelo antagonista seletivo AMD3100 através do sequestro de dímeros G β γ livres no Golgi. O estudo demonstra também que o bloqueio da subunidade G γ 9 inibe a migração, invasão e metástase da neoplasia da próstata.

Dada a importância da via ERK1/2 na progressão do câncer de próstata, acredita-se que as moléculas envolvidas na regulação dessa via sejam alvos atraentes para a terapêutica dessa neoplasia. Conforme Khater M. et al., (2021), tanto Gy9 quanto CXCR4 são altamente expressos no câncer de próstata e podem responder pela via oncogênica ERK1/2. Consoante a isso, sabe-se que um dos grandes obstáculos na terapêutica do CaP é a baixa sensibilidade dos tecidos acometidos às drogas citostáticas. Abbas, Abul K. (2019), destaca que esses mecanismos ocorrem pela evasão do tumor às respostas imunes com perda da expressão de antígenos ou moléculas do MHC, inibição de receptores de célula T e produção de citocinas imunossupressoras.

Nesse sentido, sugere-se que a inibição do receptor de quimiocina CXCR4 pode ser uma alternativa promissora para o tratamento clínico dos tumores de próstata. Com efeito, o antagonista AMD3100 possibilita a sensibilização das células PC-3 de câncer de próstata ao Docetaxel. Conforme a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC, 2024), a associação de Terapia de Deprivação Androgênica (TDA) com o Docetaxel para doença metastática sensível à castração tem demonstrado aumento na sobrevida dos pacientes em comparação a TDA isolada. Além disso se observou aumento no tempo para evoluir com doença resistente a castração e toxicidade manejável que são dois fatores fundamentais para o sucesso terapêutico do CaP.

Concomitante a isso, o manejo do CaP envolve a prevenção e conhecimento dos fatores de risco que se correlacionam com o mau prognóstico da doença. Nesse sentido, alteração nos genes BRCA1, BRCA2 e ATM estão associados ao aparecimento da doença em fases mais precoces da vida e com casos de pior evolução prognóstica (INCA, 2024). Em vista disso, estudos demonstram que a fisiologia do Golgi responde por muitos desses processos. Consoante a isso, Cheng PW, et al., (2020), relata que erros de regulação gênica promovem a troca da giganina pela α -manosidade-1A (MAN1-A) no domínio GM130 do Golgi. Essa translocação resulta na ineficiência da MAN1-A para formação de N-glicanos complexos como Man5GlcNAc2 que se acumulam no Complexo de Golgi e aparecem superexpressas nos tumores malignos da próstata.

Sun Z, et al., (2021) demonstrou que existe uma assinatura de genes diferentemente expressos (DEGs) que pode prever o prognóstico de pacientes com CaP. Esse estudo identificou 1668 DEGs, sendo 522 regulados positivamente, dos quais 124 estavam sobrepostos no CaP. Dentre os genes sobrepostos, a proteína de membrana de Golgi 1 (GOLM1) apresentou razão de risco maior que 1 (HR>1). Para melhor avaliar o papel de GOLM1 na progressão do CaP, o grupo de estudos realizou experimentos *in vitro* nas linhagens 22Rv1 e PC-3 e identificou que os níveis de RNA_m desses genes foram altamente expressos em ambas as linhagens. Além disso, demonstrou que o silenciamento desses genes é capaz de inibir a migração e a invasão nas células 22Rv1/PC-3. Esse achado é importante pois pode indicar alvo terapêutico na prevenção de lesão transmural e no auxílio para definição da estratégia de tratamento.

Diante desse cenário, outro importante fator na progressão do CaP são os domínios proteicos “dedo de zinco”. Masud N, et al, (2023) investigaram a superexpressão e o *knockdown* da proteína dedo de zinco ZPFL1 nas linhagens PC-3 e LNCaP e concluíram que sua co-localização ocorre no domínio GM130 do complexo de Golgi. Além disso, o estudo identificou que a expressão do gene de ZPFL1 se correlaciona com o escore de Gleason, sendo mínima na HPB e máxima nos grupos histológicos de escore maior ou igual a 9. Os dados do estudo revelam que a função de ZPFL1 é a promoção metástase, apresentação de antígeno e transferência de RNA.

Ademais, é digno de nota que, ao analisar mais de 100 amostras de tecido acometidas por CaP, Masud N, et. al, (2023) identificou que os níveis de ZPLF1 eram 4x maiores que em indivíduos saudáveis. Além disso, a especificidade e a sensibilidade de ZPFL1 foram marcadamente superiores às do PSA. Esses achados são de grande valia pois podem se tornar potentes biomarcadores no diagnóstico laboratorial do CaP. Alternativamente, Cheng PW, et al., (2020), identificaram que a coloração FITC-GNL (lectina) marca MAN1-A *in vivo* nas linhagens LNCaP-P8 e pode ser usada em biópsia líquida para identificar células CaP metastáticas em circulação.

Evidências acumuladas enfatizam o papel a proteína quinase quinase-2 dependente de cálcio calmodulina (CaMKK2) na regulação do crescimento, invasão e metástase no câncer de próstata. Stewart L, et al., (2021)

evidenciou que CaMKK2 é desregulada em uma série de doenças e está superexpressa nos cânceres de fígado e próstata. Um mapeamento feito pelos autores sugere que CaMKK2 co-immunoprecipita proteínas envolvidas na autofagia e interfere no tráfego de vesículas entre o Complexo de Golgi/Reticulo Endoplasmático. Com base nesses achados levantamos a hipótese de que CaMKK2 sustenta a proliferação celular em grande parte através dos efeitos sobre a integridade dessas organelas e do tráfego desregulado de membranas.

Sob outra perspectiva, vários estudos correlacionam o desenvolvimento de cânceres a fatores de risco preveníveis. Conforme a WHO (2024), entre 30% e 50% das mortes por cânceres podem ser evitadas modificando ou suprimindo os fatores de risco, dentre eles o etilismo. Nesse sentido, vários estudos identificaram os mecanismos nocivos do álcool (EtOH) para a progressão do CaP e têm evidenciado novas perspectivas sobre o tema. Para Frisbie CP, et al., (2021) o EtOH promove a quebra da ligação GTPase-Rab6a, uma pequena GTPase da superfamília Ras, e interfere no tráfego de vesículas entre o Complexo de Golgi e o retículo endoplasmático.

Manca S, et al., (2019), ratifica que o álcool induz o estresse do Complexo de Golgi provocando quebra da giganina e promovendo a translocação anômala da enzima glicogênio sintase quinase β (GSK3 β) do Golgi para o citoplasma. Cumpre destacar que em condições fisiológicas a GSK3 β e a proteína histona desacetilase 6 (HDAC6) não se sobrepõem, pois, ocupam espaços distintos: GSK3 β ocupa as faces *cis* e *trans* do Golgi e HDAC6 o citoplasma e o núcleo. Sob esse viés, o grupo identificou que, em tecidos de CaP, o EtOH promove a redução de dímeros da giganina, redistribuição da GSK3 β do núcleo para o citoplasma e acelera a fosforilação de HDAC6.

Com base nesses achados, conclui-se que a manifestação clínica do CaP está associada à redução da HDAC6 nuclear a HDAC6-p causada pelo EtOH. Nos experimentos de Manca S. et al., (2019), tecidos de CaP com mesmo escore (Gleason 7) de pacientes alcoólicos e não alcoólicos foram submetidos a imonocoloração e fluorescência (IF) para quantificar a HDAC6 nuclear. Nos pacientes alcoólicos, o sinal de IF intranuclear da HDAC6 foi fortemente reduzido (IF=0,50 \pm 0,1) em comparação com não alcoólicos (IF=1,4 \pm 0,3). Conclui-se que a superexpressão de HDAC6 citoplasmático pode induzir a tumorigênese prostática pois já é amplamente conhecido seu papel regulador do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e na migração celular, dois fatores determinantes para progressão de metástases.

Pachikov NA, et al., (2021) credita a progressão do CaP a superexpressão das proteases da face *trans* do complexo de Golgi S1P e S2P. Essas proteases foram identificadas há mais de 20 anos e desde então suas funções foram atribuídas ao metabolismo lipídico e a resposta de proteínas desdobradas. Consoante a isso, concluiu que estresse causado pelo EtOH induz a glicosilação e exportação defeituosas dessas proteases pelo Golgi devido a clivagem de S1P/S2P. Os achados desse estudo evidenciaram também que as linhagens PC-3 exibiram um complexo de Golgi fragmentado, enquanto as linhagens LNCaP apresentaram o Golgi compacto e perinuclear. Sugere-se, portanto que a degradação dessa organela está correlacionada com a malignidade do tumor.

Para Nolfi D, et al., (2020), a fragmentação do complexo de Golgi é uma característica comum dos tumores de próstata. Essa fragmentação não depende da ausência das proteínas giganina e GRASP65 mas, de uma estreita faixa de regulação. Outra característica importante diz respeito a um sistema tubular rico em epítomos fucosilados alfa1-2 que se estendem do núcleo para a periferia celular nas linhagens DU145. Esse sistema tubular altera permanentemente a estrutura compacta do Golgi e interfere no transporte de glicosiltransferases e glicosidades da rede *cis* para a rede *trans* do Golgi. Por conseguinte, esse mecanismo de transporte é capaz de captar moléculas do meio extra para o meio intracelular e sustentar a proliferação celular nos tumores de próstata, de ovário e de mama.

Com base nisso, infere-se que o citoesqueleto e o Complexo de Golgi desempenham papel fundamental na formação desse sistema tubular, pois as proteínas alfa1-2 fucosiladas ligam-se fortemente aos filamentos de actina nos microtúbulos. Sabe-se a polimerização dos microtúbulos pela adição reversível e não covalente de dímeros de tubulina α e β são pontos de checagem da divisão celular e de ação de fármacos

antineoplásicos. Entretanto, não fica claro no estudo de Nolfi D. et al., (2020) se esses achados têm importância clínica na seletividade e na redução da toxicidade dos taxanos, como Docetaxel por exemplo. Com efeito, a terapia de 6 ciclos de Docetaxel a 75 mg/m² associado a Dexametasona tem demonstrado melhora na sobrevida dos pacientes com Câncer de próstata não castrado (NCCN-GUIDELINES, 2021). Entretanto, fadiga, neuropatia, estomatite, diarreia, e neutropenia são reações que dificultam a adesão ao tratamento e precisam ser contornadas.

Outra característica importante no desenvolvimento do câncer de próstata são os locais de contato de membrana (LCM). LCM são regiões de contato íntimo envolvendo principalmente o Retículo Endoplasmático, Complexo de Golgi e Mitocôndrias que facilitam a transferência de lipídios, íons e moléculas sinalizadoras que regulam a sobrevivência celular e a tumorigênese. Para Butler LM, Evergren (2023), as LCM são estruturas de membrana com um papel importante na progressão do câncer de mama e ovário, mas ainda não caracterizados no CaP.

Evidências recentes sugerem que o número de contatos da membrana com o RE aumenta significativamente conforme progressão do CaP. Butler LM, e Evergren E, (2023) relatam um aumento de três vezes no número de contatos entre a membrana e o RE, porém não se observa alterações significativas na morfologia do Complexo de Golgi. De outro modo, uma estratégia utilizada pelos tumores de próstata de alto grau é a microlipofagia, caracteriza pela incorporação de gotículas lipídicas para síntese intratumoral de hormônios esteroides. Sabendo que a composição da face *trans* do Golgi é predominantemente formada por colesterol e esfingolipídios podemos inferir, em algum grau, interferências importantes nas vias metabólicas conduzidas pelo Golgi que podem influenciar positivamente na progressão do câncer de próstata.

Em vista dessas análises e em consonância com as evidências científicas disponíveis, deve-se considerar que as ações de rastreamento de câncer próstata com base em biomarcadores para população assintomática não são recomendadas. Revisões sistemáticas sobre o rastreamento do câncer de próstata identificaram que essa prática aumenta de forma significativa o diagnóstico da doença, sem redução significativa da mortalidade (BRASIL, 2023). Com efeito, o *National Comprehensive Cancer Network* permanece preocupado com os problemas de tratamento excessivo relacionados ao aumento da frequência do diagnóstico do CaP devido ao uso disseminado do PSA para detecção ou rastreamento (NCCN-GUIDELINS, 2021). Nesse sentido, a realização qualquer ação de rastreamento deve ser ponderada pelo balanço entre os possíveis benefícios e os riscos envolvidos, estimulando-se sempre uma decisão compartilhada entre médico e paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dessa revisão integrativa foi possível entender que as disfunções do Complexo de Golgi subjazem o câncer de próstata e seus mecanismos de ação são bastantes extensos. Diante disso, analisamos que a evidenciação de marcadores prognósticos específicos do CaP constitui um desafio de grande aplicabilidade na clínica. Nesse sentido, os estudos sugerem que a ultraestrutura do complexo de Golgi é crítica para oncogênese prostática e que existem proteínas chaves que podem se tornar biomarcadores tumorais altamente específicos do CaP. Entretanto, estudos adicionais são necessários para validar a neoadjuvância através de novas abordagens terapêuticas com vistas a reduzir a toxicidade de tratamentos e contribuir para um melhor prognóstico e aumento a sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS, ABUL K, et. al. *Imunologia Celular e Molecular*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019; 1052-1054p.
2. BUTLER LM, EVERGREN E. Ultrastructural analysis of prostate cancer tissue provides insights into androgen-dependent adaptations to membrane contact site establishment. *Frontiers in Oncology*, 2023; 13(7): 1-12.
3. BRASIL. 2023. *Câncer de Próstata*. Disponível em: <https://x.gd/gYRYA>. Acessado em: 20/12/202.
4. CHENG PW, et al. Markers of malignant prostate cancer cells: Golgi localization of α -mannosidase 1A at GM130-GRASP65 site and appearance of high mannose N-glycans on cell surface. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020; 527(06): 406-410.

5. FRISBIE CP, et al. Post-ER Stress Biogenesis of Golgi Is Governed by Giantin. *Cells*, 2019; 8(12): 1631.
6. GRITSINA G, et al. Chemokine receptor CXCR7 activates Aurora Kinase A and promotes neuroendocrine prostate cancer growth. *JCI*, 2023;133(08): e166248.
7. INCA.2023. Estimativa 2023 – Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <https://x.gd/AqyrG>. Acessado em: 14/12/2023.
8. KHATER M, et al. G protein $\beta\gamma$ translocation to the Golgi apparatus activates MAPK via p110 γ -p101 heterodimers. *JBC*, 2021; 296(1): 100325
9. MANCA S, et al. The Role of Alcohol-Induced Golgi Fragmentation for Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer. *Molecular Cancer Research*, 2019; 17(1): 225-237.
10. MASUD N, et al. Zinc finger protein-like 1 is a novel neuroendocrine biomarker for prostate câncer. *International Journal of Oncology*, 2023; 62(3): 38
11. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. 2021. Diretrizes da NCCN para câncer de próstata. Disponível em: <https://x.gd/errt0>. Acessado em 26/12/2024.
12. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Prostate Cancer - Health Professional version. Disponível em: <https://x.gd/0Coeb>. Acessado em 13/12/2024.
13. NOLFI D, et al. The alpha-1,2 fucosylated tubule system of DU145 prostate cancer cells is derived from a partially fragmented Golgi complex and its formation is actin-dependent. *Experimental Cell Research*, 2020; 396 (11): 11232
14. PACHIKOV AN, et al. The non-canonical mechanism of ER stress-mediated progression of prostate câncer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021; 40(9): 2-18
15. PRISMA MJ, et al. The Prisma 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372(3):71
16. QIN X, et al. GOLM1 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition by Activating TGF β 1/Smad2 Signaling in Prostate Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2023; 22(12).
17. SOUZA MT, et al. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo)*, 2010; 8(1): 102-106
18. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. Diretrizes para tratamentos oncológicos. *Próstata: doença avançada*. Disponível em: <https://x.gd/FFHzs>. Acessado em 20/12/2024.
19. STEWART LM, CaMKK2 facilitates Golgi-associated vesicle trafficking to sustain cancer cell proliferation. *Cell Death & Disease*, 2021; 12(11): 1040
20. SCHÜNKE, M. et al. Prometheus. Atlas de Anatomia 3v. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021;326-327p.
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2023. Câncer. Disponível em: <https://x.gd/quu9x>. Acessado em: 24/10/2023.