

Potencial terapêutico da modulação farmacológica do microambiente tumoral: uma revisão integrada.

Viviane da Silva Soares; Universidade Federal do Amazonas; viviane.soares@ufam.edu.br;

Beatriz Rocha da Silva; Universidade Federal do Amazonas;

Jade de Oliveira Vieira; Universidade Federal do Amazonas;

Naiane Markine Jorge Carvalho; Universidade Federal do Amazonas;

Gabriel Bezerra Teixeira; Universidade Federal do Amazonas;

Jerusa Araújo Quintão Arantes Faria; Universidade Federal do Amazonas;

1. Introdução

O câncer figura como uma das principais doenças crônicas não transmissíveis da atualidade. Conforme dados da estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), 704 mil novos casos são esperados para o triênio 2023-2025 no Brasil. Dessa forma, o reconhecimento de características moleculares para desenvolvimento de estratégias terapêuticas oncológicas atuais, acessíveis e tecnologicamente avançadas é importante tópico para a comunidade científica e para as lideranças estatais, em tratando-se de financiamento e destinação de recursos. ⁽¹⁾

Diante disso, o microambiente tumoral (TME), importante alvo terapêutico, é resultado da interação de células tumorais com os componentes celulares e acelulares do estroma associado, e com as células imunes. Estas apresentam um comportamento dual em relação ao tumor, podendo combatê-lo ou serem por ele moduladas de forma a garantir sua progressão, através da liberação de mediadores químicos e fatores solúveis. Dentre os principais componentes do TME estão as células-tronco tumorais, reconhecidas por impulsionar a heterogeneidade tumoral permitindo a diferenciação de subpopulações presentes no tumor e por seu papel em recidivas, os fibroblastos associados ao câncer, que são reprogramados para um perfil hipersecretório inflamatório, macrófagos associados a tumor, que, principalmente quando exibem o perfil de diferenciação M2, pró-tumoral, pela liberação de citocinas e fator de crescimento de endotélio vascular, auxiliam a indução de angiogênese, que é crucial para a sobrevivência das células cancerosas. ^(2,3)

Nesse contexto, o potencial da modulação farmacológica do TME tem sido explorado nas últimas duas décadas através de intervenções em desenvolvimento, como imunoterapias, terapias alvo-dirigidas – como as direcionadas a atenuar a atividade de linfócitos T reguladores na supressão da inflamação –, vacinas, células imunes tratadas *in vitro* para desempenhar citotoxicidade antígeno-específica contra células tumorais, e biomoléculas que atuam, por exemplo, inibindo a produção de substâncias essenciais ao tumor, como explorado por Ernesting *et. al*, 2015, com o uso de nanopartículas antitumorais para remodelação de fibroblastos associados ao tumor ⁽⁴⁾. Portanto, o presente estudo tem como objetivo desenvolver uma revisão integrativa da literatura que englobe os resultados dos artigos originais de caráter experimental publicados entre 2003 e 2023 que abordem fármacos, drogas e moléculas bioativas com atividade em células constituintes do microambiente tumoral.

2. Material e Métodos

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conforme seguinte processo metodológico: definição da pergunta de pesquisa; pesquisa da literatura por meio de busca abrangente nos bancos de dados de literatura; seleção dos resultados de busca mediante

critérios de inclusão e exclusão, avaliação dos dados e inclusão dos estudos aplicáveis e discussão dos resultados encontrados.

Foram incluídos artigos originais em inglês ou português, de caráter experimental, categorizados como ensaios pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*, disponíveis na íntegra nas bases de dados Science Direct e PubMed e publicados entre 2003 e 2023, retratando substâncias naturais ou sintéticas com atuação farmacológica em componentes do microambiente tumoral. Foram excluídos relatos de caso e artigos de opinião, além de revisões de literatura.

O estudo teve por pergunta norteadora “Qual o papel de fármacos na modulação do microambiente tumoral”; da qual foram extraídas as palavras-chave em associação com operadores booleanos “neoplastic” OR “tumor” OR “cancer” OR “antineoplastic” OR “antitumor” OR “drug” AND “effects” AND “microenvironment”; “neoplásico” / “neoplásica” OR “tumor” OR “câncer” OR “antitumoral” OR “fármaco” AND “efeitos” AND “microambiente”.

A seleção dos estudos a serem incluídos foi feita sistematicamente pela análise dos títulos, com a exclusão de artigos duplicados, seguida da leitura do resumo, e pré-seleção para leitura na íntegra. A leitura completa dos textos foi feita considerando-se os critérios de elegibilidade, e, após exclusão de estudos não contemplados pelos mesmos, os resultados foram extraídos para discussão.

3. Resultados e Discussão

A terapia anticâncer tem como pilares a quimioterapia, a radioterapia e o tratamento cirúrgico. Conforme estudos prospectivos foram conduzidos para averiguar a taxa de sucesso dessas principais modalidades terapêuticas, identificou-se o protagonismo de dois obstáculos para o sucesso na erradicação do câncer: a resistência e a recidiva tumorais.⁽⁵⁾

Diante disso, destaca-se o papel do microambiente na manutenção e progressão dos tumoral, principalmente através da interação de células endoteliais com fatores pró-angiogênicos secretados pelas células cancerosas, permitindo a manutenção de uma rede de vascularização densa; da presença de componentes da matriz extracelular secretados pelo tumor e por fibroblastos associados ao tumor que impedem o acesso de quimioterápicos às células-alvo, e da sinalização celular que promove o recrutamento e ativação de células T reguladoras para o ambiente intratumoral, reduzindo a imunidade antitumoral.⁽⁵⁾

Considerando esse cenário, recentemente, as publicações de caráter experimental voltadas para a terapia antitumoral têm revelado estratégias terapêuticas em que o tumor figura como alvo indireto, através de imunoterapias e terapias-alvo que modulam componentes celulares do microambiente, como células dendríticas (DCs), linfócitos T, macrófagos, células supressoras mieloderivadas (MDSCs), e células estromais como fibroblastos, células endoteliais, e vias de sinalização entre essas células e as células tumorais ou células-tronco tumorais (CSCs). A sistematização da revisão da literatura dos últimos 20 anos realizada nas bases de dados Science Direct e PubMed apresentou os resultados esquematizados na figura 1.

O perfil de publicações demonstra maior volume de artigos experimentais nos últimos 10 anos (390) em comparação com a década anterior (268); sinalizando o interesse crescente do mercado farmacêutico e da comunidade científica no desenvolvimento e descoberta de intervenções direcionadas ao MAT, conforme figura 2.

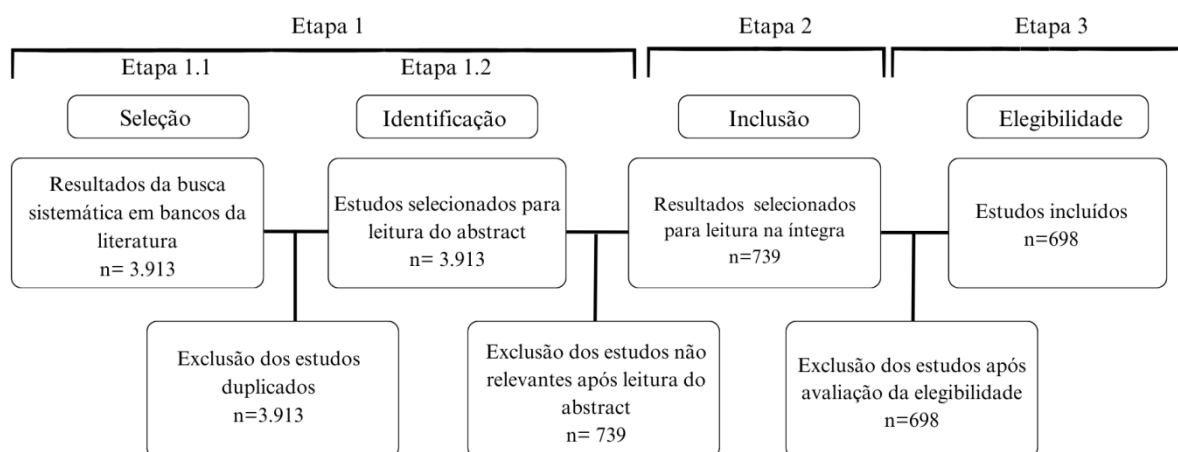


Figura 1. Fluxograma de estratégia de busca da literatura proposto por PRISMA Checklist, adaptado. Exibindo resultados das etapas 1 (0 artigos excluídos), 2 (3.174 artigos excluídos) e 3 [inclusão final] (3.215 artigos excluídos).

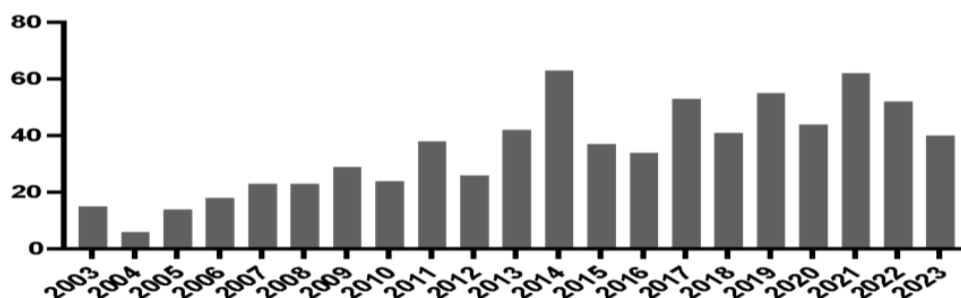


Figura2. Representação dos artigos incluídos na revisão, distribuídos conforme publicações por ano no período de 20 anos compreendido pela revisão da literatura: 2003 (15); 2004 (16); 2005 (14); 2006 (18); 2007 (23); 2008 (23); 2009 (29); 2010 (34); 2011 (36); 2012 (23); 2013 (37); 2014 (35); 2015 (37); 2016 (34); 2017 (30); 2018 (41); 2019 (55); 2020 (44); 2021 (62); 2022 (52); 2023 (40). Elaborado pelo autor.

Tais resultados também se relacionam à contemporaneidade das publicações sobre a resistência tumoral frente às terapias convencionais já consolidadas e às estratégias atuais, como a recente caracterização dos mecanismos de resistência às terapias de bloqueio de checkpoints imunológicos ⁽⁶⁻⁸⁾. Nesse cenário, verifica-se a ascensão do microambiente como alvo terapêutico para contrapor os mecanismos de resistência oriundos de seus próprios componentes celulares e as vias de sinalização celular que os regem, como o perfil M2 apresentado pelos macrófagos associados ao tumor, que se revertido, permite a reprogramação do microambiente “frio” e imunossupressor para um estado imunológico “quente”, ativamente antitumoral. ⁽⁹⁾

A maioria dos trabalhos retrata experimentos conduzidos *in vitro* e *in vivo*, com múltiplas linhagens tumorais de origem humana e murina, e cujos resultados, apesar de em maioria consonantes, por vezes apresentaram desfechos opostos, influenciados pela diferença dos modelos experimentais abordados em um mesmo estudo ⁽¹⁰⁾. O predomínio de ensaios mistos, com técnicas *in vitro* e *in vivo*, demonstra a quebra do padrão sequencial de evidências experimentais (estudos *in vitro* antecedendo os *in vivo*), o que pode refletir a urgência do mercado farmacêutico em alcançar novas terapias baseadas em evidências robustas.

A compilação dos resultados de acordo com a relevância permite ainda destacar, conforme a frequência apresentada, as principais terapias direcionadas ao MAT abordadas

experimentalmente na literatura nos últimos 20 anos: células T de receptor de antígeno quimérico (CAR-T), imunoterapia com vírus oncolíticos e inibidores de checkpoint imunológicos.

Deve-se ainda destacar que tal perfil verificado nas pesquisas experimentais nas últimas duas décadas tem se convertido em um número crescente de ensaios clínicos cujo foco atual são imunoterapias e terapias combinadas para o tratamento do câncer por meio da modulação do sistema imunológico e do microambiente tumoral, sendo identificados 1205 ensaios clínicos em diferentes *status* em escala global envolvendo células CAR-T até janeiro de 2023, majoritariamente estadunidenses e chineses; 106 ensaios clínicos envolvendo vírus oncolíticos até junho de 2023; e 6.758 ensaios clínicos testando agentes anti-PD-1/anti-PD-L1, em monoterapia ou terapia combinada, conforme o banco de dados global de imunooncologia do Instituto de Pesquisa do Câncer até novembro de 2021; dados que comprovam que a pesquisa clínica tem seguido as tendências predominantes nos testes experimentais. (5,11,12)

4. Conclusões

A presente revisão da literatura possibilitou elencar publicações de caráter experimental retratando o desempenho de intervenções que atuaram farmacologicamente sobre tumores através da modulação de componentes do microambiente tumoral, definindo assim um elevado quantitativo de artigos apresentando ensaios *in vivo* e/ou *in vivo*. O desfecho predominante observado foi caracteristicamente antitumoral, representado por supressão de crescimento, redução de volume, e elevação da sobrevivência nos modelos tumorais *in vivo*; com raras situações em que a intervenção sustentou positivamente a progressão do tumor. Tal ocorrência pode ser justificada pelo fato de que a publicação de resultados não favoráveis é acompanhada de obstáculos, a saber, conflitos de interesses e repercussões diminutas científica e financeiramente, o que torna o cenário da literatura atual, embora vasto, limitadamente fidedigno à realidade. Coletivamente, o presente estudo fornece uma base para o melhor entendimento do cenário e investimento da pesquisa básica e aplicada à oncologia.

Palavras-Chave: tumor; antineoplásicos; metabólitos; efeitos; microambiente.

Divulgação

Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

Referências

1. Santos MDO, Lima FCDS, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LMD, Cancela MDC. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rev Bras Cancerol [Internet]. 6 de fevereiro de 2023 [citado 31 de agosto de 2025];69(1). Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>
2. Farc O, Cristea V. An overview of the tumor microenvironment, from cells to complex networks (Review). Exp Ther Med [Internet]. 26 de novembro de 2020 [citado 15 de abril de 2025];21(1):96. Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.9528>

3. Baghban R, Roshangar L, Jahanban-Esfahlan R, Seidi K, Ebrahimi-Kalan A, Jaymand M, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Commun Signal* [Internet]. dezembro de 2020 [citado 15 de abril de 2025];18(1):59. Disponível em: <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12964-020-0530-4>
4. Ernsting MJ, Hoang B, Lohse I, Undzys E, Cao P, Do T, et al. Targeting of metastasis-promoting tumor-associated fibroblasts and modulation of pancreatic tumor-associated stroma with a carboxymethylcellulose-docetaxel nanoparticle. *Journal of Controlled Release* [Internet]. maio de 2015 [citado 31 de agosto de 2025];206:122–30. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365915002011>
5. Wang Q, Shao X, Zhang Y, Zhu M, Wang FXC, Mu J, et al. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Medicine* [Internet]. maio de 2023 [citado 12 de setembro de 2024];12(10):11149–65. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.5698>
6. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. setembro de 2016 [citado 12 de setembro de 2024];375(9):819–29. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1604958>
7. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. *Nature* [Internet]. 14 de novembro de 2019 [citado 12 de setembro de 2024];575(7782):299–309. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1730-1>
8. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell* [Internet]. fevereiro de 2017 [citado 12 de setembro de 2024];168(4):707–23. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009286741730065X>
9. Han X, Wei Q, Lv Y, Weng L, Huang H, Wei Q, et al. Ginseng-derived nanoparticles potentiate immune checkpoint antibody efficacy by reprogramming the cold tumor microenvironment. *Molecular Therapy* [Internet]. janeiro de 2022 [citado 11 de setembro de 2024];30(1):327–40. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001621004226>
10. Rouanet M, Hanoun N, Hubert Lulka, Ferreira C, Garcin P, Sramek M, et al. The antitumoral activity of TLR7 ligands is corrupted by the microenvironment of pancreatic tumors. *Molecular Therapy* [Internet]. abril de 2022 [citado 11 de setembro de 2024];30(4):1553–63. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001622000181>
11. Muthukutty P, Yoo SY. Oncolytic Virus Engineering and Utilizations: Cancer Immunotherapy Perspective. *Viruses* [Internet]. 28 de julho de 2023 [citado 12 de setembro de 2024];15(8):1645. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/8/1645>
12. Saez-Ibañez AR, Sommers E, Upadhaya S, Campbell J. PD1/PDL1 clinical trials adapt to a growing landscape of patients resistant to PDx. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. dezembro de 2023 [citado 12 de setembro de 2024];22(12):944–5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41573-023-00179-6>