

INFLAMAÇÃO CRÔNICA E SUA DINÂMICA NO MICROAMBIENTE TUMORAL

Eixo: Construção de Saberes e Intervenções em Saúde

Leticia de Oliveira Magalhães

Universidade Federal de Catalão – GO

Ellen Paula Ferreira dos Santos

Universidade Federal de Catalão – GO

João Vitor Fonseca de Andrade

Universidade Federal de Catalão – GO

João Vitor Zucareli Plazas Ruiz

Universidade Federal de Catalão – GO

Laura Madeira de Campos Ferreira e Silva

Universidade Federal de Catalão – GO

Rodrigo Rodrigues Franco

Universidade Federal de Catalão – GO

RESUMO:

O câncer por muito tempo foi considerado apenas o resultado da proliferação desregulada de células. No entanto, estudos sobre a carcinogênese mostram que esse processo envolve um microambiente de interações complexas entre células cancerígenas e não cancerígenas, predominantemente células imuno inflamatórias e do estroma tecidual. Nesse

viés, a partir de novas abordagens, a inflamação crônica passa a ser correlacionada à iniciação e progressão de diversos tipos de câncer, modulando as respostas imunes associadas ao tumor e influenciando a perpetuação da doença. Este trabalho teve como objetivo analisar, por meio de revisão narrativa, com abordagem descritiva, a interação de células inflamatórias, como os macrófagos de fenótipo M2, células estromais associadas ao tumor e seus mediadores químicos na dinâmica pró-tumoral. Os resultados da revisão apontam que o microambiente inflamatório atua diretamente na modulação da resposta imune tumoral, favorecendo mecanismos de supressão da resposta imunológica anti tumoral, angiogênese, remodelação da matriz extracelular e metástase. Conclui-se que estudos sobre a inflamação crônica e microambiente tumoral são necessários não só para a elucidação da relação entre os dois processos, mas também para a perspectiva de potenciais imunoterapias direcionadas.

DeCS: Neoplasias; Inflamação ; Microambiente Tumoral.

INTRODUÇÃO:

Nos últimos anos a Oncobiologia tem alterado a visão do câncer focada apenas na células neoplásicas, visto que, essa definição inicialmente formulada passou por mudanças e acréscimos, culminando em uma nova formulação conceitual de que as células cancerígenas são componentes de um microambiente tumoral (MAT) complexo (Greten, Grivennikov, 2019). No MAT estão as células estromais, células vasculares e células imunes inflamatórias, sendo que as últimas podem alterar a composição do MAT a favor da atividade antineoplásica ou da ação pró-tumoral (Greten, Grivennikov, 2019). Nesse sentido, de acordo com os estudos de Hanahan e Weinberg, uma das características principais que capacitam e mantêm as alterações neoplásicas em células é a inflamação promotora de tumor. Dessa maneira, a análise entre a dinâmica das células cancerígenas e os outros elementos do MAT, com foco nos componentes imuno inflamatórios, permite a compreensão do crescimento, invasividade e do potencial metastático dos tumores (Anderson, Simon, 2020).

OBJETIVO:

Este trabalho teve como objetivo compreender a contribuição da inflamação na organização e funcionamento do microambiente tumoral.

METODOLOGIA:

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa, com abordagem descritiva, desenvolvida a partir das evidências científicas existentes em artigos do PubMed, Scielo e Google Acadêmico, focando na associação entre inflamação crônica, carcinogênese e microambiente tumoral, tanto em português quanto em inglês e espanhol. Foram priorizados estudos publicados no período entre 2015 a 2025, selecionados de maneira não sistemática. A escolha dos artigos levou em conta sua relevância e a abrangência temática, utilizando termos de busca específicos como "processo inflamatório e neoplasia maligna", "mecanismos sinalizadores inflamatórios e carcinogênese" e "microambiente tumoral e inflamação".

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O câncer é uma neoplasia maligna caracterizada por disseminação metastática resultante de alterações funcionais nas células normais induzidas por diversos fatores etiológicos que condicionam à carcinogênese (Singh et al, 2019). As células neoplásicas desenvolvem capacidades como divisão celular ilimitada, independência de fatores de crescimento, resistência a mecanismos antiproliferativos, angiogênese aumentada e disseminação metastática (Singh et al, 2019). O desenvolvimento e a manutenção dessas características estão intimamente ligados ao microambiente tumoral, entendido como o contexto biológico no qual o tumor se estabelece (Anderson, Simon, 2020). Esse microambiente é composto pelo parênquima, que refere-se às células neoplásicas, o estroma, formado por componentes neoplásicos aparentemente normais, e o material extracelular, composto por membrana basal e matriz extracelular (Hanahan, Weinberg, 2017). As principais células estromais presentes no MAT são células vasculares angiogênicas, fibroblastos associados ao câncer e células do sistema imune (Hanahan, Weinberg, 2017).

A associação entre o processo inflamatório e a ocorrência de câncer foi feita em 1863 por Rudolf Virchow, que, ao observar a presença frequente do infiltrado de células inflamatórias nos tecidos neoplásicos, considerou que a resposta inflamatória poderia estimular o crescimento celular, contribuindo para o desenvolvimento de neoplasias malignas (Figueiredo, 2019). A inflamação faz parte da resposta imune inata e envolve a participação de diferentes tipos celulares como neutrófilos, monócitos, macrófagos, mastócitos, linfócitos

Natural Killer, células dendríticas e também a liberação de mediadores químicos, como citocinas, quimiocinas e aminas vasoativas (Abbas, Lichtman, Pillai, Shiv, 2019). A resposta inflamatória é essencial pois atua no reparo tecidual após uma lesão, porém, quando o processo se torna disfuncional e contínuo pode danificar tecidos saudáveis; o risco de câncer aumenta quando a inflamação se torna crônica. (Goswami, Bose, Baral, 2021). Assim, a maioria dos tumores sólidos (massa de tecido anormal que não circula no sangue, diferente de tumores hematológicos) são associados a resposta imunológica pró-oncogênica, uma vez que tecidos inflamados cronicamente possuem condições que podem facilitar a carcinogênese ou a progressão neoplásica por estímulos à formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), crescimento e disseminação/infiltração das células imunes e de outros tipos celulares possivelmente ativados no tecido (Hanahan, Weinberg, 2017).

A inflamação persistente, secundária à infecção crônica, é um mecanismo comum na patogênese do tumor em diversos tipos de cânceres como o colorretal, o hepatocelular e o cervical (Simon, Anderson, 2020). As células imune inatas e suas moléculas sinalizadoras atuam na interação celular entre células neoplásicas e não neoplásicas alterando a homeostasia do tecido e funcionamento das células não neoplásicas (Wang et al, 2023). Entre as células imune inflamatórias, os macrófagos são as mais encontradas no microambiente tumoral, podendo apresentar dois fenótipos: M1, que fagocitam células tumorais, e M2, que são imunossupressores (Simon, Anderson, 2020). As células tumorais podem induzir o switch para predominância do fenótipo M2 ao secretarem CSF-1 (Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos 1) e TGF- β (Fator de Transformação do Crescimento Beta) (Figueiredo, 2019). Os macrófagos associados ao tumores de fenótipo 2 expressam citocinas que ativam eventos mitóticos como o fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), os quais contribuem para proliferação de células tumorais (Pan et al, 2020). Além disso, os macrófagos M2 também podem: inibir a resposta imune tumoral ao diminuir a multiplicação de linfócitos T CD8⁺ (reconhecem e destroem células neoplásicas), secretar moléculas angiogênicas, permitindo o fornecimento de oxigênio e nutrientes para o tumor, e degradar a matriz endotelial, o que facilita a migração de células tumorais e do estroma (Pan et al, 2020).

Outras células estromais do microambiente tumoral, como os fibroblastos associados ao câncer (CAFs) e células supressoras de origem mieloide (MDSCs), desempenham papel

crucial na supressão da resposta anti tumoral (Figueiredo, 2019). As células neoplásicas secretam sinalizadores como TGF- β , PDGF (Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas) e FGF2 (fator de crescimento de fibroblastos 2) para alterar a função de fibroblastos a favor do câncer (Anderson, Simon, 2020). Os fibroblastos secretam componentes da matriz extracelular e podem moldar o microambiente tumoral ao produzir elementos como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) para promover angiogênese e o fator de crescimento transformador beta, associado ao processo de metástase (Anderson, Simon, 2020). Por outro lado, os MDSCs suprimem a função das células T por meio de vários mecanismos, incluindo a produção de arginases que reduzem os níveis de L-arginina (aminoácido fundamental para produção de receptor das células T), provocando diminuição da resposta antitumoral, pois as células T não reconhecem antígenos apresentados nas células cancerígenas (Kang, Kim, Yun, 2017).

Além disso, células do sistema imune e citocinas envolvidas na inflamação são capazes de potencializar desequilíbrios químicos pela produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs) (Yu et al, 2022). Neutrófilos e macrófagos podem produzir grande quantidade de EROs e ERNs como parte da resposta imunológica, os quais possibilitam alterações nas moléculas de DNA e em suas vias de reparo, aumentando a instabilidade genômica e o risco de carcinogênese (Yu et al, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Dessa maneira, estudos sobre a interação entre células inflamatórias, as sinalizações moleculares e os componentes neoplásicos e não neoplásicos do MAT são fulcrais para compreender a configuração do microambiente tumoral associado à inflamação crônica, com características pró-inflamatórias e imunossuprimidas. Tal configuração favorece a evasão imune, promove a carcinogênese e a progressão tumoral, subvertendo a efetividade das respostas imunes antineoplásicas. A percepção aprofundada dessa relação possui importantes desdobramentos clínicos e a intervenção no microambiente tumoral pode ser uma alternativa para auxiliar o tratamento oncológico. Nenhum financiamento foi necessário para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS:

ABBAS, Abul K. et al. **Imunologia celular e molecular**. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

ANDERSON, Nicole M.; SIMON, M. Celeste. The tumor microenvironment. **Current Biology**, v. 30, n. 16, p. 921–925, 2020.

FIGUEIREDO, Cláudia Roberta L. V. O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 55, n. 3, p. 321-332, 2019.

GOSWAMI, Kuntal Kanti; BOSE, Anamika; BARAL, Rathindranath. Macrophages in tumor: An inflammatory perspective. **Clinical Immunology**, v. 232, p. 108875, 2021.

GRETEN, Florian R.; GRIVENNIKOV, Sergei I. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. **Immunity**, v. 51, n. 1, p. 27-41, 2019.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Biological hallmarks of cancer. **Holland-Frei Cancer Medicine**, v. 1, p. 1-10, 2017.

KANG, Ho Wan; KIM, Wun Jae.; YUN, Seook-Jung. The role of the tumor microenvironment in bladder cancer development and progression. **Translational Cancer Research**, v. 6, suppl. 4, p. S744-S758, 2017.

PAN, Yueyun et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 583084, 2020.

SHALAPOUR, Shabnam et al. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 9, p. 3347-3355, 2015.

SINGH, Nitin et al. Inflammation and Cancer. **Annals of African Medicine**, v. 18, n. 3, p. 121-126, 2019.

WANG, Qingjing et al. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. **Cancer Medicine**, v. 12, n. 10, p. 11149-11165, 2023.

YU, Weihua et al. Reactive Oxygen Species Bridge the Gap between Chronic Inflammation and Tumor Development. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2022.

Os autores nomeados declaram (não) apresentar conflito de interesse com a divulgação dos resultados deste trabalho.