

## **O PAPEL CRUCIAL DO MICROAMBIENTE TUMORAL PARA A PROGRESSÃO DO CÂNCER**

### **THE CRUCIAL ROLE OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT IN CANCER PROGRESSION**

BERNARDO, Ana Maressa Kohler Cardoso <sup>1</sup>,  
FRAPORTI, Liziara<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Biomedicina - Centro Universitário FAI – UCEFF/ Chapecó, SC, Brasil.

<sup>2</sup> Biomédica, Mestre em Imunologia básica e aplicada, Docente do curso de Biomedicina - Centro Universitário FAI – UCEFF/ Chapecó, SC, Brasil.

#### **RESUMO**

O câncer é uma das doenças mais incidentes e com maior índice de mortalidade no mundo, e ainda há muita dificuldade em obter terapias eficazes por ser um sistema complexo, mutável, e adaptável. Isso se deve principalmente por conta da habilidade das células malignas subverterem as demais células, proteínas, enzimas e matriz extracelular em seu redor para atuarem a seu favor, a fim de sobreviver e disseminar-se pelo corpo, formando um sistema heterogêneo chamado microambiente tumoral. Este trabalho de natureza teórico-bibliográfica tem como objetivo compreender as interações entre as células tumorais e o microambiente tumoral, e qual a influência do microambiente tumoral no crescimento, metástase e resistência à terapias, além de abordar possíveis terapias com alvo no microambiente tumoral. De acordo com as pesquisas realizadas, o microambiente tumoral está diretamente relacionado às maiores taxas de mortalidade, morbidade e resistência do câncer aos tratamentos, e pode ser uma alternativa para o desenvolvimento de novas terapias. Conclui-se que apesar de já haver pesquisas sobre o assunto, ainda são recentes e escassas, além disso, os estudos têm resultados controversos e ambíguos, tornando-se necessário entender mais como é o funcionamento do microambiente tumoral.

**Palavras-chave:** Câncer. Microambiente tumoral. Imunologia. Fibroblastos associados ao câncer.

#### **ABSTRACT**

Cancer is one of the most prevalent diseases with the highest mortality rates worldwide, and there are still many challenges in obtaining effective therapies due to its complex, mutable, and adaptable nature. The main reason is because malignant cells have the ability to subvert surrounding cells, proteins, enzymes, and extracellular matrix to act in their favor, allowing them to survive and spread throughout the body, forming a heterogeneous system called the tumor microenvironment. This theoretical-bibliographic work aims to understand the interactions between tumor cells and the tumor microenvironment, and the influence of the tumor microenvironment on growth, metastasis, and resistance to therapies, in addition to discussing possible therapies targeting the tumor microenvironment. According to the research conducted, the tumor microenvironment is directly related to higher cancer mortality, morbidity, and treatment resistance rates and may represent an alternative for the development of new

therapies. In conclusion, this research reveals that although there has been some research on the subject, they are still recent and scarce. Moreover, the studies have yielded controversial and ambiguous results, making it necessary to further understand the functioning of the tumor microenvironment.

**Keywords:** Cancer. Tumor microenvironment. Immunology. Cancer-associated fibroblasts.

## INTRODUÇÃO

Todo ano mais de 200 mil pessoas morrem de câncer no Brasil<sup>1</sup>, e a incidência desta doença aumenta cada vez mais por conta da exposição crescente a fatores cancerígenos. Ainda há muita dificuldade em obter terapias eficazes pois é uma doença com um sistema extremamente complexo, mutável e adaptável, onde um tratamento não pode ser aplicado a todos os tipos de câncer<sup>1</sup>.

O câncer surge por meio de um agregado de alterações genéticas que tornam células saudáveis em células malignas, ele não é apenas capaz de suprimir o sistema imune antitumoral como também consegue utilizar o processo inflamatório tumoral a seu favor, subvertendo células não malignas<sup>2</sup>.

A definição de câncer não é apenas de uma doença causada por células exclusivamente tumorais, mas sim de um grupo heterogêneo de células malignas e células hospedeiras, além de outros elementos moleculares. Estes componentes que promovem o crescimento do tumor constituem o que é conhecido como microambiente tumoral<sup>2</sup>.

A descoberta de que o microambiente auxilia na progressão do câncer e no mau prognóstico da doença fomentou o estudo de sua biologia e funcionamento como potencial alvo de novas terapias e terapias coadjuvantes, e para isto é necessário obter o entendimento de como cada componente do microambiente tumoral atua e como as células tumorais sinalizam para que ocorra a inversão de papéis<sup>3</sup>.

Compreender as interações entre as células tumorais e o microambiente pode revelar novos alvos terapêuticos e biomarcadores para diagnóstico precoce, melhorando os resultados clínicos<sup>2</sup>. Assim, a revisão bibliográfica proposta contribuirá para consolidar o conhecimento existente, identificar lacunas na pesquisa atual e sugerir novas direções para investigações futuras, promovendo avanços significativos na ciência oncológica.

Sendo assim, esse estudo tem como objetivo geral compreender o que é

crescimento e disseminação do câncer, através de uma revisão bibliográfica. Especificamente, identificando os componentes do microambiente tumoral e entendendo porque as células tumorais formam o microambiente e como recrutam os componentes, além de citar abordagens terapêuticas alvo e avaliar o impacto do microambiente tumoral na resistência aos tratamentos tradicionais.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de natureza teórico-bibliográfica de caráter exploratório com busca de conhecimentos específicos sobre o assunto abordado, em referências de documentos e autores nacionais e estrangeiros.

Foram consultadas as seguintes bases de dados: *PubMed*, *Scielo*, *Science Direct* Google Acadêmico e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Essas plataformas foram selecionadas devido à sua abrangência e relevância na área de pesquisa médica e científica.

Como critérios de busca foram utilizados os termos (microambiente tumoral, câncer, células tumorais, terapias-alvo, biomarcadores tumorais e incidência) combinados com os conectores lógicos “and” e “or”, juntamente com seus correspondentes descritores em inglês.

A seleção de estudos para esta revisão bibliográfica incluiu publicações entre 2014 e 2024, sendo considerados os estudos que correspondem diretamente ao tema de pesquisa, que possuem texto completo disponível e de acesso público, e cuja relevância é confirmada pelo título e resumo. Foram excluídas publicações que não se adequam ao tema de estudo, aquelas sem acesso ao texto completo, as publicadas antes de 2013 e as duplicadas nas bases de dados, mantendo apenas uma versão de cada estudo.

Inicialmente, a identificação dos estudos com as palavras-chave resultou em 1157 artigos. Destes, 5 foram excluídos por apresentarem duplicidade nas bases de dados utilizadas e 49 por não se enquadrarem no corte temporal. Dos 1103 artigos relevantes, 1058 foram excluídos por não estarem ligados ao tema

com o objetivo desta pesquisa

## REVISÃO DE LITERATURA

Na revisão de literatura a seguir são apresentados os conceitos relacionados ao câncer, como ele é formado e como ele perpassar as barreiras imunológicas e antitumorais do corpo humano. Também é abordada a incidência do câncer no Brasil e no mundo, possibilitando uma visão da gravidade e impacto desta doença na sociedade. Além disso, são correlacionados os fatores cancerígenos, ou seja, as condições e os elementos ambientais que proporcionam o surgimento do câncer.

## CÂNCER

De acordo com o Ministério da Saúde, o câncer, também chamado de neoplasia maligna, é o crescimento desordenado de células que compõem um conjunto de mais de 100 doenças, variando entre tipo de célula e local. Por meio da divisão incontrolável, as células malignas formam tumores e ao invadir outros tecidos causam a metástase <sup>4</sup>.

Compreende-se que tumor é qualquer massa anormal nos tecidos, e neoplasia é a massa formada por células com crescimento desordenado que ultrapassa os tecidos normais, mesmo após interrupção de estímulos. Ademais, as neoplasias são divididas em benignas ou malignas e sua diferenciação é de suma importância para o diagnóstico <sup>5</sup>.

Neoplasias benignas geralmente se manifestam como massas de tecido que crescem lentamente e se expandem, exercendo pressão nos tecidos circundantes, em vez de invadir diretamente o tecido vizinho. Elas têm caráter não invasivo, sendo de baixo risco ao paciente, divergente às neoplasias malignas. As neoplasias malignas que são propriamente o câncer, são sempre de natureza invasiva, com capacidade de invadir vasos sanguíneos ou linfáticos e apresentam diversos mecanismos de sobrevivência, conseguindo manter-se ativas mesmo em ambientes pobres de oxigênio e nutrientes <sup>3</sup>.

necessária a análise citopatológica e histopatológica, e por vezes a imunohistoquímica ou análises moleculares. Por meio de citopatologia e histopatologia é possível identificar o tipo de lesão e qual seu nível de progressão <sup>6</sup>.

O câncer pode ser definido como uma doença genética, pois tem sua origem em uma alteração no DNA das células que controla a expressão dos genes. Essas alterações podem ser genéticas ou epigenéticas, como exposição a substâncias carcinogênicas, radiação, estilo de vida e outros fatores. As mutações genéticas podem afetar genes que regulam o crescimento celular, a divisão celular, a reparação do DNA e a morte celular programada (apoptose), levando as células a se multiplicarem de forma descontrolada e formarem tumores <sup>5</sup>.

## CARCINOGENESE

O Projeto Genoma Humano que finalizou em 2004 possibilitou o estudo da expressão gênica, e com isto são identificados os mecanismos que levam ao desenvolvimento do câncer. Os genes são seções do DNA que codificam uma proteína específica, e esse processo de transformar uma informação genética em produtos funcionais é a expressão gênica <sup>7</sup>.

Resumidamente, o processo da expressão gênica é constituído por 2 etapas, primeiramente a transcrição, na qual a informação genética contida em um gene específico é copiada do DNA para uma molécula de RNA mensageiro (mRNA). Na segunda etapa, a tradução, o mRNA é traduzido em proteínas pelos ribossomos e vários tipos de RNA de transferência (tRNA). O mRNA é lido em conjuntos de três nucleotídeos chamados códon, e cada códon especifica um aminoácido específico. Os tRNAs carregam os aminoácidos correspondentes e os adicionam à cadeia de aminoácidos em crescimento, formando assim a proteína <sup>8</sup>.

Em todo este processo ocorre a regulação, onde diversos mecanismos de regulação gênica controlam como, quando e quantas proteínas serão expressadas, garantindo que não ocorram erros ou que os erros sejam

inibidores de crescimento, sinalização apoptótica e a ação do sistema imunológico <sup>9</sup>.

De acordo com Ward <sup>9</sup>, anormalidades em oncogenes e genes supressores tumorais podem dar às células vantagens de crescimento em relação às células normais. Cada proteína envolvida no ciclo celular é codificada por um gene, e mutações nesses genes podem desregular o ciclo celular.

Os genes que promovem a progressão do ciclo celular, estimulando sua atividade, são conhecidos como proto-oncogenes. Ao sofrerem mutações, transformam-se em oncogenes, e estes estimulam as funções celulares. Por outro lado, as proteínas envolvidas no controle negativo do ciclo celular são codificadas pelos genes supressores tumorais. Mutações nesse grupo de genes resultam na sua inativação, levando à falta de controle sobre o ciclo celular normal, com efeitos semelhantes aos causados pelas mutações em proto-oncogenes <sup>4</sup>.

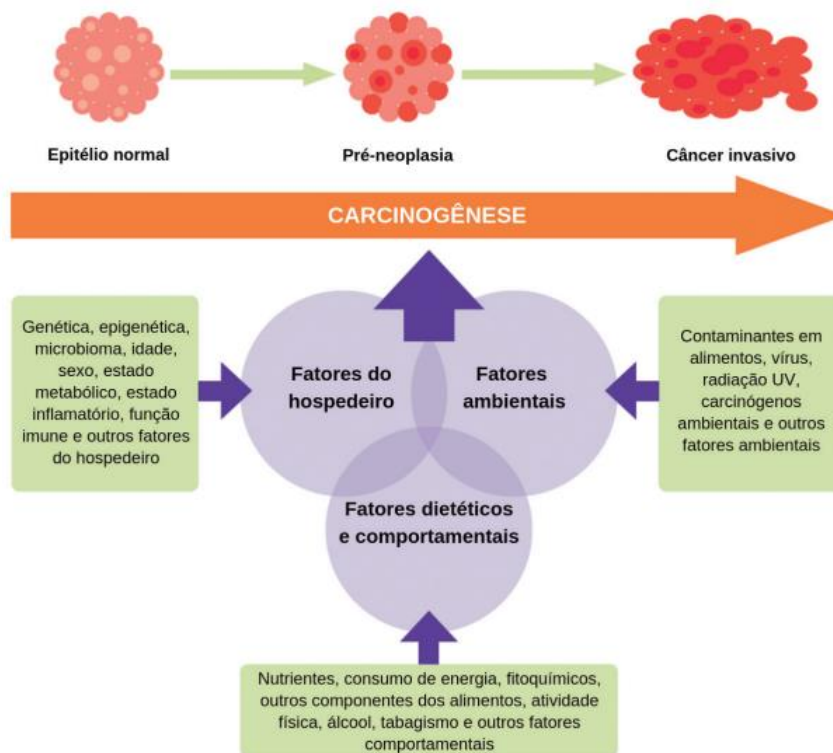
A carcinogênese, ou seja, a formação do câncer, tem seu princípio quando há um acúmulo de mutações que afetam a sequência ou expressão do DNA, esta que pode ocorrer hereditariamente ou por mutações somáticas de forma espontânea ou por exposição a fatores cancerígenos <sup>9</sup>.

Após a mutação inicial, a primeira célula produz clones com a mesma mutação, e assim vai crescendo a população de células mutadas. Durante essa fase, fatores promotores, como hormônios, inflamação crônica ou substâncias químicas presentes no ambiente, estimulam o crescimento e a proliferação dos clones (figura 1). Esse estágio não é suficiente para causar o câncer, mas aumenta o risco de progressão para um estado cancerígeno. Durante a proliferação das células mutadas, uma célula conseguirá adquirir outra mutação que a capacita para passar outras barreiras inibidoras do tumor <sup>5</sup>.

A evolução, com o tempo, pode resultar numa população de células que supera todas as restrições inicialmente impostas, tornando-se capaz de invadir e colonizar outros tecidos. Se as células alteradas não forem eliminadas pelo sistema imunológico ou se as condições promocionais persistirem, essas mutações acumuladas podem levar a um crescimento descontrolado e a uma



**Figura 1 - Carcinogênese**



Fonte: Ministério da Saúde, 2020<sup>4</sup>.

## INCIDÊNCIA DE CÂNCER NO BRASIL E MUNDO

Mundialmente, o câncer é a segunda doença com maior incidência e letalidade, a taxa de mortalidade varia dependendo do nível socioeconômico e estilo de vida dos países, e ainda assim a tendência é continuar aumentando expressivamente<sup>10</sup>.

No ano de 2022 estimam-se 20 milhões de novos diagnósticos de câncer e 9,7 milhões de mortes no mundo, ainda estima-se que a cada 5 pessoas, 1 pessoa irá desenvolver câncer ao longo da vida. O câncer de pulmão teve a maior taxa de mortalidade em 2022, com 18,7% do total de mortes por câncer, seguido por câncer colorretal e de fígado<sup>11</sup>.

No Brasil, em 2023, estimam-se 704 mil novos casos de câncer, e os cânceres com maior incidência são os de mama e de próstata, cada um representa aproximadamente 15% dos casos, seguidos por câncer colorretal e

de pulmão, estes também possuem o maior número de óbitos por câncer em 2023<sup>12</sup>.

As estatísticas do câncer no Brasil são semelhantes às de países de alta renda, como Estados Unidos, Canadá e Japão, tanto na taxa de mortalidade quanto nos tipos de câncer mais frequentes. O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) está diretamente relacionado à redução nas taxas de incidência e mortalidade por câncer, por meio dos programas de prevenção, detecção precoce e tratamento, os países com alto IDH já conseguiram reduzir os números da doença<sup>10</sup>.

O Brasil apresenta bons indicadores comparado aos países desenvolvidos, considerando o país como um todo, as taxas ajustadas de incidência apresentam um padrão intermediário (169,6/100 mil habitantes) enquanto a estimativa mundial apresenta uma variação de 104,3 e 335,3 por 100 mil habitantes, excluindo os cânceres de pele não melanoma<sup>13</sup>.

A mudança de hábitos e estilo de vida é muito importante para diminuir o risco de câncer, pois estes estão diretamente relacionados à exposição a fatores cancerígenos e para melhorar a defesa do organismo, ações governamentais como saneamento básico e promoção à saúde são necessárias para a redução de taxas de incidência e mortalidade<sup>4</sup>.

## FATORES CANCERÍGENOS

O comportamento mutagênico das células cancerígenas geralmente é consequência do acúmulo progressivo de danos no DNA da célula ao longo do tempo. Esse dano frequentemente inclui múltiplas mutações e alterações epigenéticas que desencadeiam na multiplicação das células malignas. As mutações são alterações permanentes na sequência do DNA que podem manifestar-se em qualquer célula do organismo, seja em células somáticas, onde as alterações afetam apenas o indivíduo em questão, ou em células germinativas, mutação hereditária. As alterações epigenéticas modificam a estrutura do DNA, não são irreversíveis, mas afetam a expressão gênica<sup>14</sup>.

As alterações podem ocorrer por conta das interações celulares ou pela exposição a agentes ambientais mutagênicos, e isto acontece a todas as



mais danosos à estrutura do DNA, e outros podem causar a alteração pela exposição prolongada. Dentre os fatores cancerígenos, os principais agentes estão dieta, uso de drogas, produtos químicos, radiação, fatores ambientais e ocupacionais<sup>4</sup>.

A dieta é responsável por 35% das mortes por câncer causadas por fatores ambientais, e em segundo lugar o tabaco com 30%<sup>15</sup>. O sedentarismo e uma alimentação inadequada influenciam na progressão do câncer principalmente por causar estresse oxidativo, que causa danos ao DNA, RNA, lipídeos e proteínas. Uma alimentação rica em antioxidantes como a Vitamina C e a prática de exercícios físicos reduz os níveis de radicais livres<sup>7</sup>.

A droga mais estudada em relação a seus efeitos é o tabaco, este causa mais comumente o câncer de pulmão. Estudos demonstram que o tabagismo aumenta em 20 vezes o risco do desenvolvimento do câncer, tanto para fumantes ativos quanto fumantes passivos. Outras drogas cancerígenas incluem bebidas alcoólicas, LSD, Maconha, cocaína, heroína e também alguns medicamentos como iodeto de potássio, antidepressivos, anfetaminas, quinino, entre outros. O consumo destas drogas leva ao estresse oxidativo, inibição da resposta inflamatória e imunológica, alterações cromossômicas e genotoxicidade<sup>16</sup>.

A radiação ultravioleta (RUV) que provém do sol, de lâmpadas, de germicidas, de equipamentos para solda industrial de metal ou das lâmpadas negras é um agente carcinogênico principalmente de neoplasias cutâneas. A exposição aguda à RUV desencadeia processos inflamatórios e supressão da imunidade adquirida, interferindo na proteção da pele. Ao longo do tempo estes efeitos agudos resultam em alterações crônicas como fotocarcinogênese e fotoenvelhecimento. A radiação atua a nível molecular produzindo radicais livres, distúrbios de replicação e diferenciação celular, mutação do DNA mitocondrial e nuclear, entre muitas outras danificações<sup>17</sup>.

Riscos ocupacionais incluem muitos agentes causadores de câncer, como produtos químicos (benzeno, amianto, formaldeído, sílica, diesel), poeiras de madeira e couro, radiação, aço, ferro, níquel e ocupação de pintor, cada um destes agentes promove o câncer em diferentes partes do corpo,

esôfago, nasofaringe, sinusal, laringe, bexiga, mama, pulmão, ovário, linfoma não Hodgkin, leucemia e mesotelioma, destacando o câncer de pulmão que é o mais incidente em quem entra em contato com esses materiais, por conta da aspiração dos mesmos<sup>18</sup>.

## SISTEMA IMUNOLÓGICO E CÂNCER

Os autores Hanahan e Weinberg<sup>19</sup>, após constatar que o câncer não é apenas uma massa de células tumorais mas sim tecidos complexos compostos por diversos tipos de células, definiram um conjunto de características necessárias para o crescimento e desenvolvimento neoplásico chamado de ‘*hallmarks* do câncer’<sup>19</sup>. A última atualização em 2022 definiu no total catorze características (figura 2)<sup>21</sup>.

**Figura 2 - *Hallmarks* do câncer**



Fonte: Adaptado de Hanahan (2022)<sup>21</sup>.

As células tumorais utilizam todos estes mecanismos recrutando células

vizinhas e outras proteínas e moléculas para promover seu crescimento e inibir uma resposta imunológica. Elas promovem a produção de fatores de crescimento, adquirem insensibilidade aos sinais anti crescimento para manter a proliferação e adquirem resistência à apoptose (morte celular programada). Para obter oxigênio e nutrientes, às células tumorais necessitam de vascularização, então promovem a angiogênese, e com isso também acessam os vasos sanguíneos invadindo outros tecidos e causando metástase<sup>19</sup>.

É constatado por diversos pesquisadores que alguns tumores são densamente infiltrados por células tanto do sistema imunológico inato quanto adaptativo. Na massa tumoral são replicadas condições inflamatórias presentes em tecidos normais, mas ao invés de ser um sinal de resposta imunológica, é na verdade, um efeito carcinogênico, no qual o sistema imune auxilia neoplasias emergentes a adquirirem os *hallmarks* do câncer<sup>20</sup>.

A inflamação pode promover várias características distintivas do câncer ao fornecer ao microambiente tumoral moléculas que sustentam o crescimento, a sobrevivência e a disseminação do tumor. Além disso, as células inflamatórias podem liberar químicos, em grande parte espécies reativas de oxigênio, que favorecem mutações, acelerando a evolução genética<sup>20,21</sup>.

Há uma dualidade das células imunes em tumores, pois ao mesmo tempo que existem células que promovem o câncer, há outras que antagonizam. A explicação para este fato considera que enquanto algumas células do sistema imunológico adaptativo com ajuda do sistema inato visam agentes infecciosos, outras do sistema imune inato estão envolvidas na cicatrização de feridas e na limpeza de detritos celulares. Essas células especializadas, como macrófagos e neutrófilos, linfócitos, quando recrutadas e subvertidas, podem apoiar a progressão do câncer, enquanto outras células do sistema imune inato e subclasses de linfócitos promovem a destruição tumoral. O equilíbrio entre essas respostas inflamatórias nos tumores é crucial para o prognóstico e para o desenvolvimento de terapias direcionadas<sup>20,21</sup>.

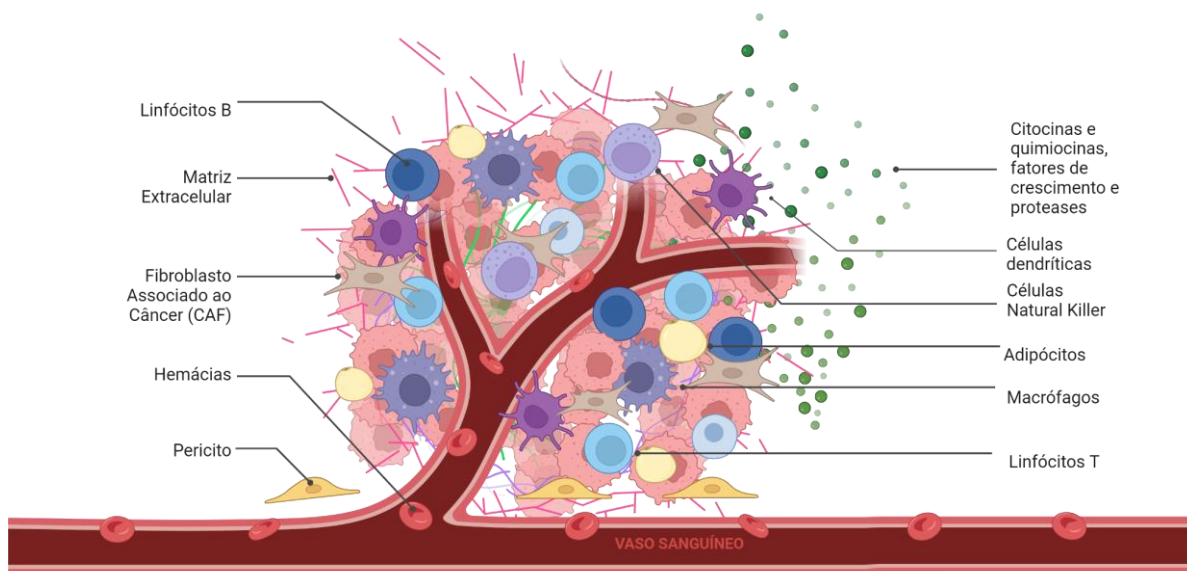
## DISCUSSÃO

### MICROAMBIENTE TUMORAL

Segundo Anderson e Simon<sup>2</sup> é evidenciado que tumores podem ser considerados órgãos com características complexas que surpassam as dos tecidos normais, para entendê-lo é necessário compreender os elementos individuais que o compõem. Todo o conjunto de células, matriz extracelular, moléculas e proteínas que atuam na progressão do câncer formam o microambiente tumoral (figura 3)<sup>2</sup>.

As células tumorais utilizam diversos mecanismos existentes para obter oxigênio, nutrientes, metabolizar e eliminar o lixo metabólico, evadir ataques dos sistemas de defesa, manter seu crescimento e invadir outros tecidos. No microambiente tumoral a organização espacial, a quantidade de produção e as características funcionais das células também são alteradas dependendo do estágio de desenvolvimento do câncer<sup>2</sup>.

**Figura 3 - Microambiente tumoral**



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

### COMPONENTES DO MICROAMBIENTE TUMORAL

sistema imune, endoteliais, fibroblastos e adipócitos participam do processo metastático do câncer além das células malignas. Dentre as células imunes estão os linfócitos B, linfócitos T, células Natural Killer (NK), macrófagos, neutrófilos e células mieloides, essas células são fatores muito necessários na supressão do tumor, porém a resposta imune é regulada contraditoriamente por células mieloderivadas supressoras (MDSCs), que neutralizam a ativação de células T, NKs e macrófagos<sup>22</sup>. Além disso, Balkwill e colaboradores<sup>23</sup> relata que grupos leucocitários que invadem os tecidos tumorais causam inflamação crônica e secretam citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e proteases, que contribuem na angiogênese, formando um ambiente propício para a progressão e crescimento do tumor<sup>23</sup>.

Os linfócitos T desempenham diferentes funções no microambiente tumoral, o linfócito T CD8<sup>+</sup>, célula de função citotóxica, geralmente está associado a um bom prognóstico, tendo assistência de células CD4<sup>+</sup> helper 1. No entanto, outros linfócitos CD4<sup>+</sup> como os Th2 secretam interleucinas que condicionam respostas inflamatórias pelos linfócitos B, que neste contexto favorecem o crescimento tumoral. Números elevados de células reguladoras T (Tregs) na maioria dos tipos de câncer se correlacionam com o pior prognóstico, por terem função imunossupressora<sup>23</sup>.

Xue e colaboradores<sup>25</sup> relatam que há diversos estudos que demonstram a função anti-tumoral dos linfócitos B, quando na estrutura linfóide terciária, porém pesquisas recentes demonstram que as células reguladoras B (Bregs) muitas vezes tem função pró-tumoral, principalmente promovendo a diferenciação de células T CD4<sup>+</sup> em células T reguladoras (Tregs), suprimindo assim as respostas imunes antitumorais<sup>25</sup>.

Balkwill e colaboradores<sup>23</sup> descrevem que as células NK são linfócitos citotóxicos inatos que infiltram o estroma tumoral, mas geralmente não entram em contato direto com as células tumorais. Em muitos tipos de câncer, como cólon, estômago, pulmão, rim e fígado, a presença dessas células está associada a um bom prognóstico. No entanto, as células NK podem apresentar um fenótipo anérgico, o que reduz sua capacidade de matar células tumorais, frequentemente induzido por fatores derivados de células malignas, como o

De acordo com Mocellin<sup>26</sup>, os macrófagos associados ao tumor (MAT) são o componente principal do infiltrado inflamatório em diversos tumores e são responsáveis pela produção de uma variedade de mediadores inflamatórios (quimiocinas), desempenhando um papel crucial na manutenção do processo inflamatório crônico na região tumoral além da angiogênese, sendo essenciais para a invasão e metástase. Estudos epidemiológicos realizados por Mocellin indicam que tumores infiltrados por MAT estão associados a um pior prognóstico em diferentes tipos de câncer e podem reduzir a eficácia da quimioterapia antitumoral, dependendo do tratamento e do modelo tumoral<sup>26</sup>.

Segundo Anderson e Simon<sup>2</sup>, neutrófilos podem suprimir ou promover o crescimento do tumor dependendo do estágio e tipo do câncer. No início, os neutrófilos promovem inflamação liberando citocinas que promovem apoptose das células tumorais, porém em um estágio mais tardio os neutrófilos liberam fator de crescimento vascular (VEGF) e metaloproteinases de matriz (MMP) que estimulam angiogênese e conseqüentemente aumento e invasão do tumor.

As células dendríticas reconhecem, capturam e apresentam antígenos aos linfócitos T nos órgãos linfóides, que são geneticamente programadas com funções antitumorais, porém o microambiente tumoral secreta citocinas que ativam uma tolerância nas células dendríticas para a presença de células malignas, bloqueando a indução de uma resposta imune<sup>2</sup>.

De acordo com Balkwill e colaboradores<sup>23</sup> as células endoteliais vasculares cobrem os vasos sanguíneos e participam no transporte de nutrientes, água e participam na formação de novos vasos. Nos seus primeiros estágios, o tumor utiliza difusão passiva para troca de nutrientes e oxigênio, porém conforme ele vai aumentando em tamanho (1-2mm<sup>3</sup>), esse meio se torna insuficiente, tornando-se um ecossistema hipóxico e ácido, com resíduos metabólicos.

A rápida proliferação das células tumorais requer muito oxigênio que não é suficientemente suprida pelos vasos sanguíneos, causando hipóxia, além de acidose, por conta da realização de glicólise anaeróbica para obtenção de oxigênio. A hipóxia desencadeia diversas respostas contra o déficit de oxigênio mediadas pelo Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ), essas respostas



envolvem o metabolismo da glicose, a proliferação celular, a angiogênese, a polarização de macrófagos em macrófagos associados ao tumor (MAT) e a metástase<sup>24</sup>.

A glicólise anaeróbica realizada pelas células malignas resulta na acumulação intracelular de ácido láctico e carbônico, para sobreviver a isto, a célula realiza uma troca, com o ambiente extracelular, transformando o microambiente tumoral em um ambiente ácido. A baixa oxigenação, pH baixo e falta de nutrientes levam à seleção de células tumorais capazes de sobreviver a este ambiente, e torna difícil a atuação de células imunes capazes de atacar o tumor<sup>24</sup>.

Fatores induzidos pela hipóxia fazem com que células endoteliais vasculares liberem fatores pró-angiogênicos, formando novos vasos sanguíneos ligados ao microambiente tumoral<sup>2, 23</sup>.

As células endoteliais também auxiliam na metástase, promovendo a migração de células malignas para outros lugares. Nas palavras de Anderson e Simon<sup>2</sup>, a metástase é um processo que envolve a translocação de células do microambiente tumoral primário para locais distantes. As células devem realizar o intravasamento, e durante esse processo aderem-se às células endoteliais, mudando a barreira endotelial, permitindo que as células tumorais naveguem entre duas células endoteliais.

Os pericitos, células estromais perivasculares, são componentes essenciais da vasculatura tumoral, proporcionando suporte estrutural aos vasos sanguíneos. Estudos clínicos, como os realizados em câncer de bexiga e colorretal, indicam que a baixa cobertura de pericitos na vasculatura está associada a um pior prognóstico e aumento das metástases, pois aumenta a hipóxia e ativa fatores pró-tumorigênicos. Portanto, a cobertura 'normal' na vasculatura tumoral pode ser um regulador negativo da metástase<sup>23</sup>.

Os fibroblastos são células encontradas em quase todos os órgãos e tecidos, principalmente do tecido conjuntivo, e atuam na cicatrização de feridas, tanto na inflamação quanto na fibrose, produzindo e liberando fatores de crescimentos, colágeno, elastina, glicoproteínas, entre outros. Quando o fibroblasto é ativado durante uma cicatrização ele muda de forma e é chamado de miofibroblasto, já aqueles que são ativados para a promoção do tumor são

Os CAFs recrutados podem ser derivados desde fibroblastos do tecido local e células tronco mesenquimais até células epiteliais, adipócitos, hepatócitos e outras, que passam por uma transdiferenciação irreversível<sup>27</sup>.

Uma das formas pelas quais os CAFs disseminam a metástase é liberando TGF- $\beta$  (fator de crescimento tumoral) que é necessário para a angiogênese, e também facilitam a migração de células tumorais secretando metaloproteinases que induzem a permeabilidade da membrana basal das células permitindo a invasão<sup>27</sup>.

Segundo com Sounni e Noel <sup>22</sup>, altos níveis de marcadores de fibroblastos em tumores são frequentemente associados a um mau prognóstico, como no câncer de cólon, ovário, pâncreas e hepatocelular, dependendo da sua quantidade e características eles influenciam no tempo de sobrevivência, na reincidência e na resistência a terapias, por isso há uma busca intensa por terapias-alvo para os CAFs<sup>22</sup>.

Os fibroblastos associados ao câncer atuam principalmente facilitando a troca entre células malignas e o microambiente tumoral, produzem a maior parte dos componentes extracelulares e desempenham quatro principais funções: proliferação e metástase do tumor, neoangiogênese, remodelação da matriz extracelular e imunossupressão<sup>2</sup>.

Por outro lado, apesar de ser estabelecido que são pró-carcinogênicos, também foi reportado em diversos estudos que os CAFs podem restringir o crescimento de tumores, como em câncer de mama e de pulmão, onde a presença deles se mostrou um bom prognóstico. Portanto, ainda é incompreendida a sua função no sentido de sua heterogeneidade e seus diferentes efeitos no desenvolvimento do tumor<sup>2,22,27</sup>.

Anderson e Simon <sup>2</sup> apontam que a obesidade é um grande fator de risco para todos os tipos de câncer e principalmente, de mama, pâncreas e ovário, e de acordo com estudos mais de 40% dos pacientes oncológicos são obesos<sup>2</sup>. Em um estudo realizado por Mocellin<sup>26</sup>, foi relatado aumento na capacidade migratória das células de melanoma ao serem estimuladas com citocinas pró-inflamatórias presentes em soro de obesos. Neste experimento foram recrutados 10 indivíduos obesos, os quais possuíam no soro as citocinas

em soros de obesos e inclusive aumentam proporcionalmente ao IMC. Ao realizar uma cultura com as células de melanoma expostas ao soro de magros e obesos, no ensaio de migração 2D foi observada maior migração das células tumorais no soro dos obesos comparado à cultura com o soro de magros<sup>26</sup>.

Os adipócitos são responsáveis por armazenar energia em forma de gordura e como todas as outras células do microambiente tumoral, secretam citocinas, enzimas, metabólitos, hormônios e fatores de crescimento para a progressão do tumor<sup>2</sup>.

No câncer de mama os adipócitos são participantes críticos, pois as células do câncer de mama podem estimular os adipócitos a realizar lipólise, os quais quebram lipídios armazenados, disponibilizando ácidos graxos para uso das células tumorais. Os ácidos graxos são utilizados para produzir energia, formar membrana celular, moléculas lipídicas e exossomos<sup>2</sup>.

Huang e colaboradores<sup>29</sup> descrevem que a matriz extracelular (MEC) compreende todo o conteúdo intersticial por entre os órgãos e tecidos fornecendo principalmente suporte estrutural, além de adesão celular, reservatório de água, fatores de crescimento e atua como via de sinalização intracelular. Aproximadamente 90% da matriz extracelular é constituída por colágeno, sendo os outros componentes, elastina, laminina, fibronectina, proteoglicanos, metaloproteinases de matriz (MMPs) e os fatores de crescimento (VEGF, FGF e TGF $\beta$ )<sup>28</sup>.

A alteração na MEC é uma característica muito importante vista em diversos tipos de câncer, ela se torna mais abundante, rígida e densa, principalmente em tumores sólidos. Além das células tumorais, um dos principais elementos que causam as alterações na matriz extracelular são os fibroblastos, que produzem as macromoléculas estruturais (colágeno, elastina, fibronectina) e sinalizam o remodelamento da MEC<sup>29</sup>.

A principal contribuição da MEC no microambiente tumoral é dificultando a resposta a terapias, primeiramente, por se tornar mais densa ela funciona como uma barreira, evitando que agentes medicamentosos cheguem até as células malignas. Outro fator é a diminuição da irrigação e suprimento de nutrientes, causando hipóxia e estresse metabólico que, de acordo com Henke

resistência à medicamentos<sup>30</sup>.

Desde os anos 1980 foi identificado que a expressão aumentada de laminina está relacionada com mau prognóstico e invasão do câncer. E nos últimos anos foram descobertos diversos genes relacionados à MEC que se expressados são de grande importância para o fator prognóstico, por exemplo no câncer de mama, onde foi possível dividi-lo em quatro subgrupos de acordo com o perfil genético da matriz extracelular relacionando cada um com um prognóstico<sup>30</sup>.

## IMPACTO DO MICROAMBIENTE TUMORAL NA RESISTÊNCIA AOS TRATAMENTOS DE CÂNCER

De acordo com os autores Correia<sup>31</sup> e Hirata<sup>32</sup>, o microambiente tumoral é composto por uma complexa mistura de sinais bioquímicos e biofísicos que modulam o comportamento celular e criam o ambiente onde as células cancerígenas mais adaptadas são selecionadas. Esses mesmos fatores podem também influenciar as pressões seletivas impostas pela quimio e radioterapia. A resistência a múltiplos fármacos é um desafio pois não se tem claro entendimento sobre como as células tumorais evoluem para garantir sua sobrevivência e facilitar a metástase, especialmente diante de intervenções terapêuticas<sup>33,31,32</sup>.

Em sua grande maioria, os medicamentos quimioterápicos citotóxicos causam danos ao DNA ou desestabilizam o processo da mitose, e a princípio *in vitro* eles são capazes de causar elevado dano estrutural, matando a célula rapidamente, no entanto *in vivo*, o processo se revela diferente, onde a morte celular é mais demorada. Diversos estudos apontam que o microambiente tumoral é capaz de modular a resposta a agentes citotóxicos, ativando o recrutamento de células mieloides após a morte celular<sup>32</sup>.

A doxorrubicina é um agente que desencadeia danos ao DNA em células estromais. Especificamente nas células epiteliais o dano leva a um aumento da atividade de citocinas e do fator nuclear kappa B (NF-κB), que protegem as células contra os danos ao DNA. Esse fenômeno também ocorre

senescência em resposta ao tratamento com a droga. Essa senescência resulta na produção de diversas quimiocinas e fatores de crescimento, os quais podem reduzir a eficácia da quimioterapia. Em estudos pré-clínicos a interferência na atividade dos fibroblastos associados ao câncer demonstra melhora na resposta aos quimioterápicos<sup>32</sup>.

Conforme mencionado por Glabman e colaboradores<sup>34</sup> alguns experimentos foram realizados utilizando fármacos anti-CAF que tinham como alvo a Proteína Ativadora de Fibroblasto (FAP) que está presente na membrana da maioria dos fibroblastos associados ao câncer. A injeção intratumoral de uma pró toxina causou lise tumoral e inibição do crescimento em linhagens celulares de câncer de mama e próstata. Ademais, a imunotoxina Anti-FAP-PE39 suprimiu o crescimento do tumor mamário e promoveu o recrutamento de linfócitos para o tumor em um ensaio realizado em ratos<sup>34</sup>.

Durante a progressão tumoral, a matriz extracelular fica mais espessa, e além de prejudicar o acesso de medicamentos, como já citado anteriormente, leva à obstrução dos vasos intratumorais e, conseqüentemente, à hipóxia tecidual. A hipóxia é um fator crítico que compromete a eficácia das terapias, pois reduz a capacidade de oxigenação dos tecidos e a eficiência dos agentes quimioterápicos. Além disso, o estresse de compressão dos vasos resulta em aumento da pressão intersticial, bloqueando a vasculatura e as redes linfáticas, o que prejudica a infiltração de células imunológicas<sup>29,33</sup>.

Diversos componentes da matriz extracelular demonstraram causar resistência do câncer à quimioterapias, radioterapias e imunoterapias. O colágeno, o ácido hialurônico (AH) e as lisil oxidases presentes na MEC demonstraram em diversos estudos que afetam a resposta do tumor à medicamentos quimioterápicos. As células conseguem perceber seu ambiente imediato por meio de diversos receptores de superfície de membrana, especialmente integrinas, permitindo respostas celulares complexas a mudanças na composição e rigidez da matriz extracelular (MEC), que podem afetar a sensibilidade às terapias<sup>29,33</sup>.

O CD44 é um dos receptores de membrana que tem grande influência na resistência às terapias, principalmente por sua interação com o ácido

um modelo de biomatriz 3D analisa as interações entre células de glioblastoma e componentes da MEC, principalmente o ácido hialurônico e o peptídeo RGD, que se ligam a receptores celulares como CD44 e integrinas. No estudo, a interação entre a MEC e os receptores de membrana ativa a via de sinalização Src que suprime a expressão de fatores pró-apoptóticos da família BCL-2. Isso protege as células de glioblastoma contra a apoptose induzida por agentes quimioterápicos, como temozolomida e carmustina<sup>35</sup>.

A via de sinalização Src é uma cascata de sinais celulares controlada pela proteína tirosina-quinase Src que regula a proliferação, sobrevivência, migração, invasão celular e angiogênese, e por isso, Xiao *et al.* sugerem um tratamento combinando o medicamento inibidor da via de sinalização Src com a quimioterapia alquilante, assim eliminando o fator de resistência e diminuindo mais de 50% do crescimento celular<sup>35</sup>.

É de suma importância o desenvolvimento de terapias que ajam nos fatores de resistência induzidos pelo microambiente tumoral para a eficácia do tratamento. A implementação de terapias que visem esses mecanismos pode não apenas aumentar a sensibilidade das células tumorais aos tratamentos existentes, mas também contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias que possam melhorar as taxas de resposta e prolongar a sobrevivência dos pacientes<sup>22</sup>.

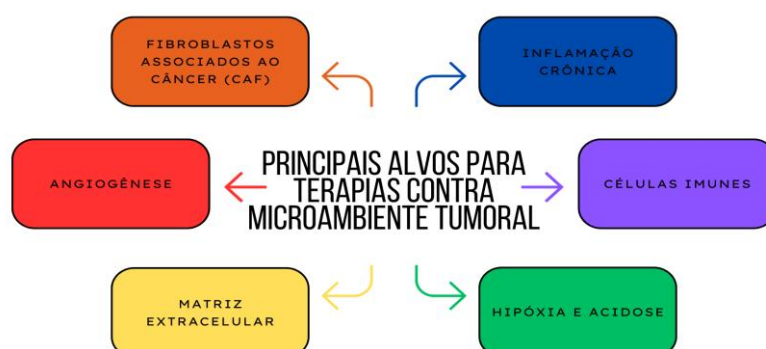
## TERAPIA ALVO (MICROAMBIENTE TUMORAL)

As terapias alvo, inicialmente desenvolvidas para interferir em vias específicas de sinalização das células tumorais, têm evoluído para considerar o microambiente tumoral como um componente essencial no combate ao câncer com o objetivo de superar a resistência tumoral a tratamentos como quimioterapia, radioterapia e imunoterapia<sup>31</sup>. Consoante com o que foi relatado anteriormente, os tratamentos podem focar em respostas angiogênicas, inflamação crônica, células imunes associadas ao câncer, matriz extracelular e suas vias sinalizadoras, efeitos da hipóxia e acidose, CAFs e ainda estimular a ativação de respostas anti-tumorais do sistema imune (Figura 4).



Nos parágrafos seguintes serão mencionadas algumas terapias que têm como alvo os mecanismos de resistência do microambiente tumoral, abordando os estudos realizados, locais de ação e resultados.

**Figura 4 - Principais alvos para terapias contra o microambiente tumoral**



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

As estratégias antitumorais voltadas para os CAFs podem ser formuladas para atingir as suas funções pró tumorais ou a normalização do fenótipo ativado do fibroblastos associados ao câncer (CAFs). A maioria dos estudos foca em inibir a proteína ativadora de fibroblasto (FAP), e há diversos agentes sendo estudados em ensaios clínicos de fase I e II<sup>36</sup>.

Um estudo pré-clínico investigou o nanomaterial PNP-D-mAb, onde um peptídeo penetrante em células foi modificado com resíduos de arginina e colesterol para formar nanopartículas (PNP) contendo doxorrubicina. Essas partículas foram aprimoradas para criar o PNP-D-mAb, que mostrou eficácia pré-clínica ao atacar células que expressam a proteína FAP em testes *in vitro* e *in vivo*. Esse nanomaterial teve bons resultados por conseguir penetrar o tumor, causando apoptose em grande parte dos CAFs, quebrando a barreira e facilitando a entrega da doxorrubicina nas células tumorais, houve diminuição do tamanho do tumor e poucos efeitos adversos provenientes do medicamento<sup>39,37,38</sup>.

Zhen *et al.*<sup>40</sup> desenvolveram uma nanocápsula de ferritina conjugada

seletivamente às células FAP+ no microambiente tumoral. Com a fotoirradiação localizada, foi possível eliminar essas células, sendo essa abordagem estudada por sua eficácia sem causar toxicidade significativa <sup>40</sup>. Um medicamento promissor que já passou por ensaio clínico fase II é o Simlukafusp Alfa (FAP-IL2v), uma imunocitocina que combina um anticorpo direcionado à FAP com uma interleucina-2 (IL-2), e seu uso demonstrou bons resultados ao ativar respostas imunes antitumorais e potencializou terapias com CAR T cell<sup>36,41,42</sup>.

A reprogramação ou normalização dos CAFs tem sido estudada em ensaios pré-clínicos com o uso da Vitamina D, e causou efeitos ambíguos, reduzindo os níveis de certas proteínas promotoras do tumor e elevando outras, isso pode se dar por conta da heterogeneidade das populações de CAFs, sugerindo a variação por conta dos subtipos destas células. De acordo com Bejarano *et al.*<sup>36</sup>, estudos de fase I e II estão sendo realizados utilizando a Vitamina D no tratamento de tumores sólidos<sup>36,43</sup>.

Como já discutido anteriormente a hipóxia é um dos fatores que auxiliam na progressão do câncer, e protege contra o tratamento e ações antitumorais das células. Segundo Roma-Rodrigues<sup>24</sup> diversas terapias já foram desenvolvidas para atingir o HIF-1, como o Topotecano, que é usado como tratamento secundário de câncer de ovário e câncer de pulmão, e há estudos ainda em andamento com o uso da Metformina<sup>44</sup> e de Everolimo. Além disso, para superar o pH ácido que protege as células da quimioterapia, já que o medicamento não consegue penetrar as células por difusão passiva, há ensaios clínicos que combinam terapias com alvo na enzima anidrase carbônica e as células tumorais, como por exemplo a Acetazolamida (inibidora da enzima) e radioterapia no tratamento de câncer de pulmão<sup>24</sup>.

O Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) é o principal efector da angiogênese, sendo portanto um dos alvos terapêuticos mais estudados quando se procura evitar a neovascularização tumoral. O primeiro medicamento anti-angiogênico aprovado para uso clínico foi o Bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que pode ser utilizado em diversos tipos de câncer metastáticos. Esse e outros medicamentos

em diversos ensaios clínicos, porém há controvérsias sobre a aplicação dessas terapias pois a resposta dos pacientes ao tratamento não é tão boa quanto se espera e há divergências entre os resultados pré-clínicos e clínicos. No entanto, terapias combinadas têm expectativas promissoras, sendo realizados ensaios clínicos para comprovação<sup>24,22</sup>.

Outros alvos de tratamento são as células imunes e a inflamação crônica causada por elas, que impede uma resposta antitumoral. São estudadas terapias com inibidores da diferenciação e recrutamento de macrófagos associados ao tumor (MAT), que demonstram bons resultados em conjunto com outras terapias como inibidoras da angiogênese imunoterapias. Outra perspectiva é a inibição da proliferação do tumor por meio das células mieloderivadas supressoras (MDSCs). Alguns medicamentos como Ipilimumabe, Pexidartinib e Nilotinibe já são usados em alguns países para neoplasias em estado avançado<sup>24,45</sup>.

Medicamentos imunossupressores ou anti-inflamatórios também tem potencial uso para diminuir a inflamação crônica, como o Canakinumab (inibidor da citocina IL- beta) e o Anakinra (receptor de IL-1 antagonista) que são usados no tratamento de doenças inflamatórias, foram testados em alguns ensaios clínicos recentes para o tratamento de câncer de pulmão, pâncreas, melanoma e mieloma múltiplo, em conjunto com outros medicamentos e terapias<sup>24</sup>.

Aumentos na expressão de metaloproteinases da matriz (MMPs) são importantes na modulação da MEC no microambiente tumoral e estão associados a um prognóstico ruim. As MMPs facilitam a invasão celular ao promover a separação das células tumorais da ECM, levando à formação de células-tronco cancerígenas e metástase. Diversos medicamentos visando as MMPs foram desenvolvidos, como o Incyclinide (CMT-3/COL-3), que foi testado em ensaios clínicos para carcinomas avançados. Outras estratégias incluem o inibidor JNJ0966, que é seletivo para MMP-9, e o anticorpo Fab 3369, que ataca a MMP-14<sup>29,30,33,24</sup>.

Além disso, medicamentos normalmente usados para o tratamento de pressão alta como Losartana e Candesartana, demonstraram eficácia ao

diminuir a mortalidade em pacientes com câncer de esôfago. Esses medicamentos são antagonistas dos receptores da angiotensina, e conseguem inibir a sinalização do TGF- $\beta$ , resultando na secreção reduzida de colágeno, melhorando a entrega de quimioterápicos nas células malignas<sup>29,30,33</sup>.

As terapias direcionadas ao microambiente tumoral têm mostrado grande potencial no tratamento do câncer, com um número crescente de estudos explorando suas diversas abordagens e mecanismos. No entanto, ainda persiste uma lacuna significativa no entendimento claro de como essas terapias funcionam e de como o microambiente tumoral irá reagir a elas. Embora muitos ensaios pré-clínicos apresentem resultados promissores, a transição para ensaios clínicos frequentemente não performa de igual modo e os resultados são menos otimistas<sup>31,33,36</sup>.

## CONCLUSÃO

O presente trabalho demonstrou que o microambiente tumoral é um sistema complexo e que cada um de seus componentes tem um papel fundamental tanto para a progressão e metástase do câncer quanto para a resistência contra terapias. As células tumorais utilizam de outras células e moléculas do corpo humano para se defender, tornando mais difícil um tratamento eficaz.

Com base nas informações trazidas é evidente que o uso de terapias-alvo no microambiente tumoral se demonstram úteis quando utilizadas em conjunto com imunoterapias, radioterapias e quimioterapias, facilitando a entrega do fármaco e eliminando as vias de resistência tumoral.

No entanto, ainda há dificuldade em obter medicamentos de uso clínico com a mesma eficácia apresentada nos estudos pré-clínicos, pois estes não demonstram toda a diversidade de sinalizações e mecanismos presentes no microambiente tumoral *in vivo*. Apesar dos diversos fármacos estudados, muitos ainda estão em fase clínica e vê-se necessário maior entendimento tanto do funcionamento do microambiente tumoral quanto das combinações de

taxa de sobrevivência.

## REFERÊNCIAS

1. Atlas On-line de Mortalidade. [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>.
2. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. Curr Biol. 2020 Aug 17;30(16). doi: 10.1016/j.cub.2020.06.081. PMID: 32810447; PMCID: PMC8194051.
3. González MVA. A Importância do Microambiente Tumoral na Carcinogênese [dissertação]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2021.
4. Ministério da Saúde (Rio de Janeiro). Dieta, Nutrição, Atividade Física e Câncer: Uma Perspectiva Global: um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira. Rio de Janeiro: Inca; 2020.
5. Fumia HF. Um modelo multiescala para a carcinogênese [tese]. Minas Gerais: Universidade Federal de Viçosa; 2015. Disponível em: <http://www.locus.ufv.br/handle/123456789/6350>.
6. Diaz-Cano S. Pathological Bases for a Robust Application of Cancer Molecular Classification. Int J Mol Sci. 2015 Apr 17;16(12):8655-75. doi: 10.3390/ijms16048655. Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/ijms>.
7. Silva CT, Jasiulionis MG. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. Ciênc.Cult. 2014;66(1):38-42. doi: 10.21800/s0009-67252014000100015.
8. Martins EAC, Maciel PR. Mecanismos de expressão gênica em eucariotos. Rev Biol. 2010 Jun;4(1):1-5. Disponível em:

[Martins/publication/271284564 Mecanismos de expressao genica em eucariotos/links/57601d8508ae244d03709264/Mecanismos-de-expressao-genica-em-eucariotos.pdf](https://www.researchgate.net/publication/271284564_Mecanismos_de_expressao_genica_em_eucariotos/links/57601d8508ae244d03709264/Mecanismos-de-expressao-genica-em-eucariotos.pdf).

9. Ward LS. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese: Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp; 2002.
10. Silva GA, et al. Mortalidade por câncer nas capitais e no interior do Brasil: uma análise de quatro décadas. Rev Saúde Pública. 2020 Dec 12;54:126. doi: 10.11606/s1518-8787.2020054002255.
11. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer today. 2024. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population&group\\_populations=0&multiple\\_populations=1&types=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population&group_populations=0&multiple_populations=1&types=1).
12. Brasil. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Estatísticas de câncer. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>.
13. Santos MO, et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rev Bras Cancerol. 2023;1-12. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700/2644>.
14. Senga SS, Grose RP. Hallmarks of cancer—the new testament. Open Biol. 2021 Jan;11(1):200358. doi: 10.1098/rsob.200358.
15. Garófolo A, et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. Rev Nutr. 2004;17(4):491-505.
16. Düsman E, et al. Principais agentes mutagênicos e carcinogênicos de



81. Disponível em:

<http://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios2/article/view/943>.

17. Lopes LG, Souza CF. Efeitos biológicos da radiação ultravioleta e seu papel na carcinogênese de pele: uma revisão. Ceres: Faculdade Evangélica de Ceres; 2017.

18. Otero UB, Mello MS. Fração Atribuível a Fatores de Risco Ocupacionais para Câncer no Brasil. Rev Bras Cancerol. 2016 Apr;62(1):43-45. Disponível em:

<https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/12488/1/Fra%C3%A7%C3%A3o%20Atribu%C3%ADvel%20a%20Fatores%20de%20Risco%20Ocupacionais%20para%20C%C3%A2ncer%20no%20Brasil%20Evid%C3%A2ncias%20e%20Limita%C3%A7%C3%B5es..pdf>.

19. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9. Disponível em: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2800%2981683-9>.

20. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar;144(5):646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

21. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: new dimensions. Cancer Discov. 2022 Jan;12(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.cd-21-1059. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/1/31/675608/Hallmarks-of-Cancer-New-DimensionsHallmarks-of>.

22. Sounni NE, Noel A. Targeting the Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. Clinical Chemistry. 2013 Jan 1;59(1):85–93.

23. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. Journal of Cell Science. 2012 Dec 1;125(23):5591–6.

24. Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista PV, Fernandes AR. Targeting Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(4):840. <https://doi.org/10.3390/ijms20040840>
25. Xue D, Hu S, Zheng R, Luo H, Ren X. Tumor-infiltrating B cells: Their dual mechanistic roles in the tumor microenvironment. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2024 Sep 12;179:117436–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332224013222>
26. Mocellin D. Estudos in vitro da modulação do microambiente tumoral: uma relação entre inflamação, melanoma e obesidade. *Repositório Institucional UFSC*; 2016 Mar. p. 110. Available from: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/167689>.
27. D’Arcangelo E, Wu NC, Cadavid JL, McGuigan AP. The life cycle of cancer-associated fibroblasts within the tumour stroma and its importance in disease outcome. *British Journal of Cancer*. 2020 Jan 29;122(7):931–42.
28. Chhabra Y, Weeraratna AT. Fibroblasts in cancer: Unity in heterogeneity. *Cell*. 2023 Apr;186(8):1580–609.
29. Huang J, Zhang L, Wan D, Zhou L, Zheng S, Lin S, et al. Extracellular matrix and its therapeutic potential for cancer treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021 Apr 23;6(1).
30. Henke E, Nandigama R, Ergün S. Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2020 Jan 31;6.
31. Correia AL, Bissell MJ. The tumor microenvironment is a dominant force in multidrug resistance. *Drug Resistance Updates*. 2012 Feb;15(1-2):39–49.
32. Hirata E, Sahai E. Tumor Microenvironment and Differential Responses to

2017 Jul 1;7(7). Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495051/>

33. Meng L, Zheng Y, Liu H, Fan D. The tumor microenvironment: a key player in multidrug resistance in cancer. *Oncologie*. 2024 Jan 1;26(1):41–58.

34. Glabman RA, Choyke PL, Sato N. Cancer-Associated Fibroblasts: Tumorigenicity and Targeting for Cancer Therapy. *Cancers*. 2022 Aug 12.

14(16):3906. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9405783/>

35. Xiao W, Wang S, Zhang R, Sohrabi A, Yu Q, Liu S, et al. Bioengineered scaffolds for 3D culture demonstrate extracellular matrix-mediated mechanisms of chemotherapy resistance in glioblastoma. *Matrix Biology*. 2020 Jan;85-86:128–46.

36. Bejarano L, Jordão MJC, Joyce JA. Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Discovery*. 2021 Apr 1;11(4):933–59. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811125/>.

37. Shah, K., Mallik, S. B., Gupta, P., & Iyer, A. (2022). Targeting Tumour-Associated Fibroblasts in Cancers. *Frontiers in oncology*, 12, 908156. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.908156>

38. Ji T, Ding Y, Zhao Y, Wang J, Qin H, Liu X, et al. Peptide Assembly Integration of Fibroblast-Targeting and Cell-Penetration Features for Enhanced Antitumor Drug Delivery. *Advanced Materials*. 2015 Feb 4;27(11):1865–73.

39. Waldhauer I, Gonzalez-Nicolini V, Freimoser-Grundschober A, Nayak TK, Fahrni L, Hosse RJ, et al. Simlukafusp alfa (FAP-IL2v) immunocytokine is a versatile combination partner for cancer immunotherapy. *mAbs*.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33974508/>.

40. Zhen, Z., Tang, W., Wang, M., Zhou, S., Wang, H., Wu, Z., Hao, Z., Li, Z., Liu, L., & Xie, J. (2017). Protein Nanocage Mediated Fibroblast-Activation Protein Targeted Photoimmunotherapy To Enhance Cytotoxic T Cell Infiltration and Tumor Control. *Nano letters*, 17(2), 862–869.  
<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b04150>.
41. Feng B, Wu J, Shen B, Jiang F, Feng J. Cancer-associated fibroblasts and resistance to anticancer therapies: status, mechanisms, and countermeasures. *Cancer Cell International* [Internet]. 2022 Apr 29 [cited 2022 Dec 4];22:166. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9052457/>
42. El Dika I, Lim HY, Yong WP, Lin C, Yoon J, Modiano M, et al. An Open-Label, Multicenter, Phase I, Dose Escalation Study with Phase II Expansion Cohort to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of Intravenous TKM-080301 in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The Oncologist*. 2018 Dec 31;24(6):747.
43. Łabędź N, Artur Anisiewicz, Martyna Stachowicz-Suhs, Banach J, Dagmara Kłopotowska, Maciejczyk A, et al. Dual effect of vitamin D3 on breast cancer-associated fibroblasts. *BMC Cancer*. 2024 Feb 15;24(1).
44. Zanoni RD, Reinalde CR, Vieira VB, Patrícia A, De P. A metformina como uma droga coadjuvante no tratamento de diversos tipos de cânceres: uma revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024 Jan 26;7(1):2600–11.
45. El-Tanani M, Rabbani SA, Babiker R, Rangraze I, Kapre S. Unraveling the Tumor Microenvironment: Insights into Cancer Metastasis and Therapeutic

