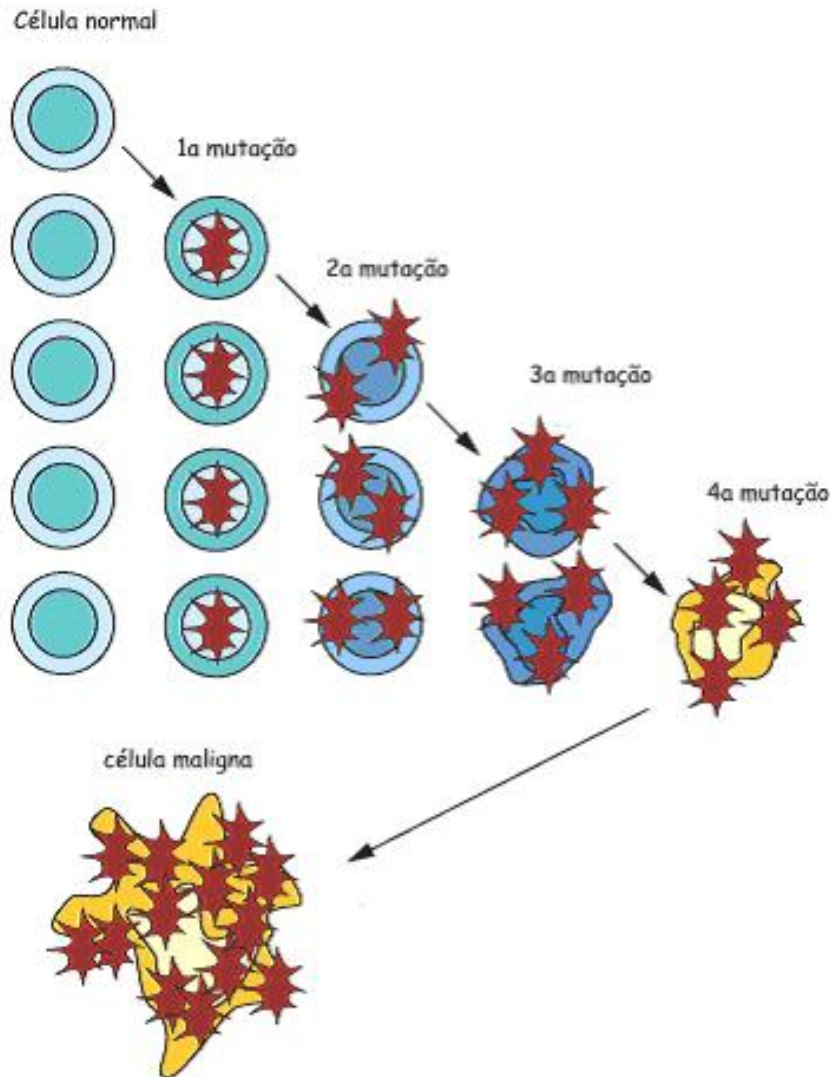


# Microambiente tumoral

*Cristiane C. Bandeira A. Nimir*  
*cristiane@nimir.com.br*

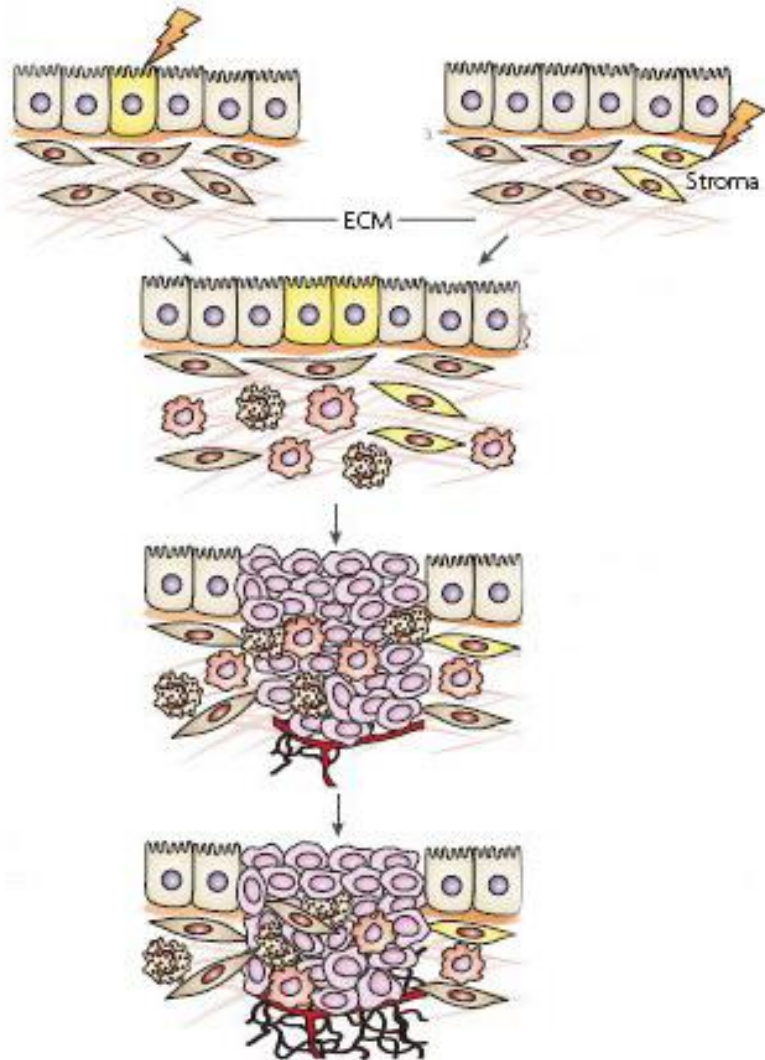
# PROGRESSÃO E AGRESSÃO TUMORAL



CÉLULA NEOPLÁSICA:  
- Acúmulo de mutações

CONTROLE DO CICLO CELULAR!!

# PROGRESSÃO E AGRESSÃO TUMORAL



Mutações  
Proliferação  
Inflamação

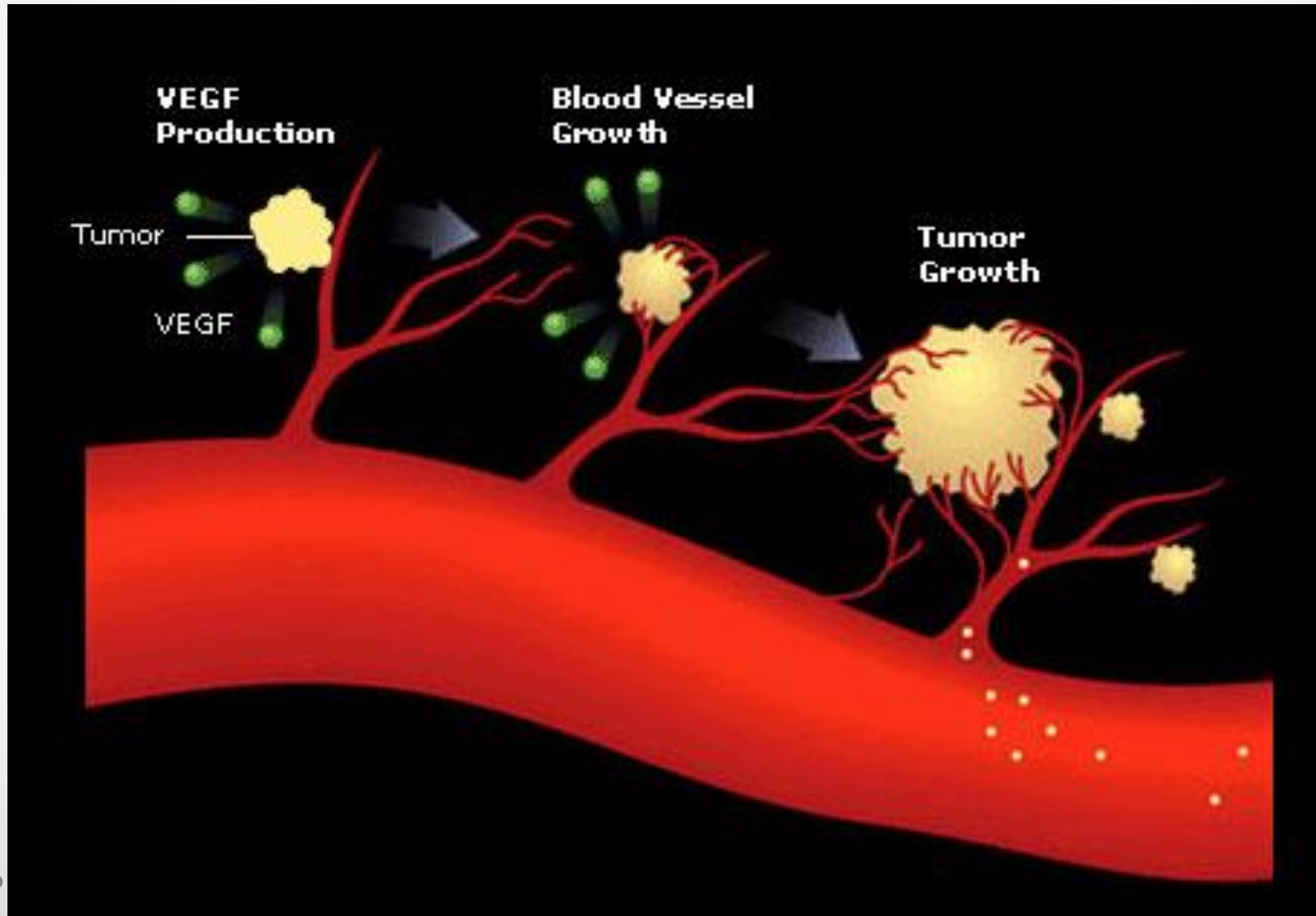
Mutações  
Inflamação  
Displasia

Angiogênese  
Crescimento descontrolado  
Progressão: células heterogêneas

Subpopulações na massa tumoral:

- caráter invasivo
- velocidade de crescimento
- > capacidade metastática
- suscetibilidade a agentes anti-neoplásicos
- responsividade hormonal

# PROGRESSÃO E AGRESSÃO TUMORAL



# SISTEMA IMUNE

Células do sistema imune:

MONÓCITOS, MACRÓFAGOS, CÉLULAS DENDRÍTICAS (DCs), NATURAL KILLERS (NK) e GRANULÓCITOS

- especialistas em reconhecer patógenos e eliminá-los rapidamente
- essenciais em promover ativação e adaptação do reparo tecidual e remodelagem
- se acumulam nos tumores de mama, promovendo acúmulo de substâncias promotoras do crescimento celular, fatores angiogênicos e moléculas imunossupressoras

# SISTEMA IMUNE

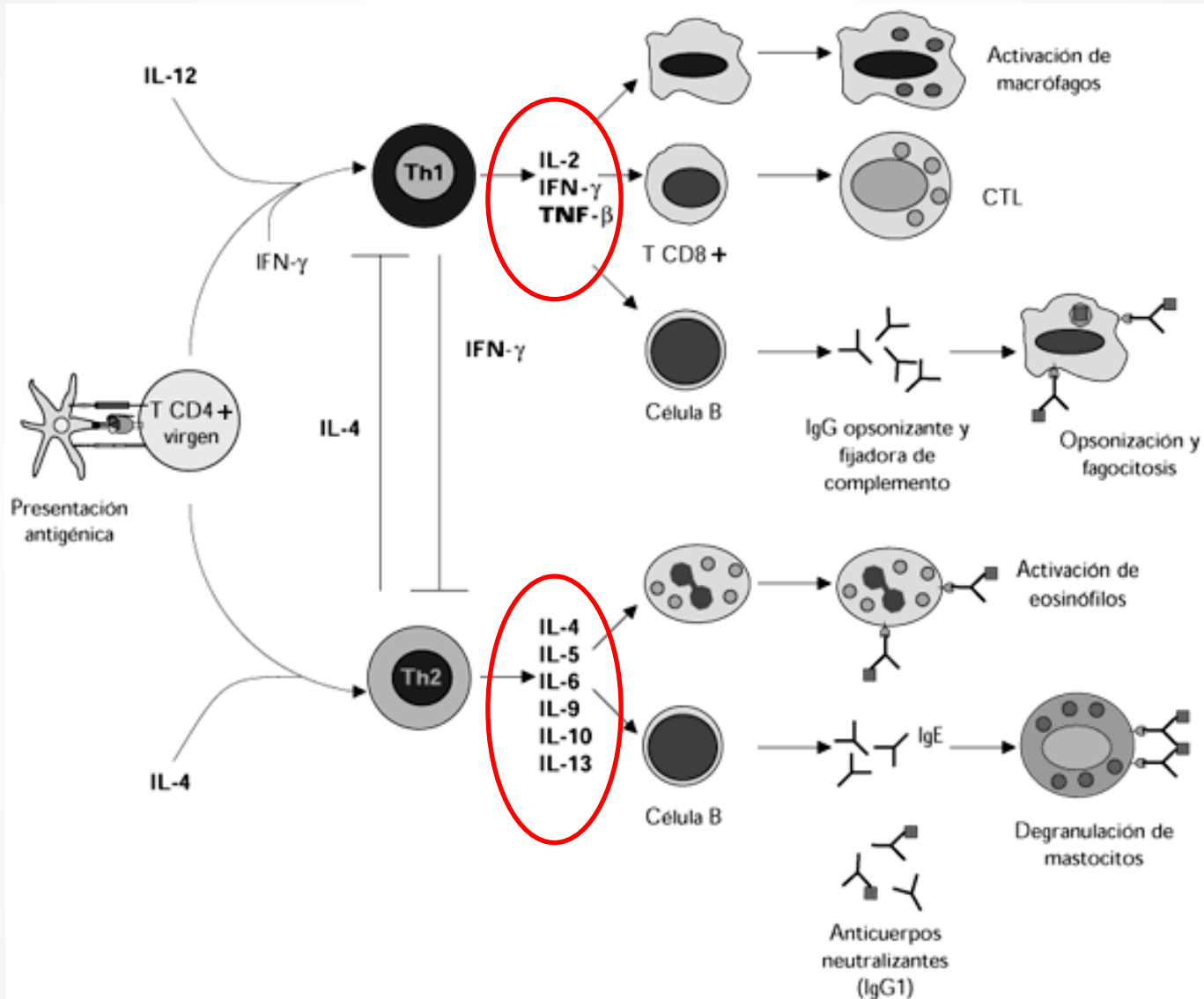


FIGURA 1. FUNCIONES EFECTORAS DE LAS SUBPOBLACIONES T CD4+ (Th1 y Th2).  
MODIFICADO DE **ABBAS Y COLABORADORES, 1996**<sup>5</sup>

# SISTEMA IMUNE

## RESPOSTA TIPO I

Ativada por:

- lipopolissacárides bacterianos
- $\text{INF}\gamma$

SUPRESSORES TUMORAIS

## RESPOSTA TIPO II

Ativada por:

- Citocinas
- Fatores de crescimento ( $\text{TGF-}\beta$ , IL-4, IL13, IL-10)

Atua:

Remodelação

Angiogênese

Secreção de citocinas anti-inflamatórias, promovendo crescimento tumoral

# Macrófagos associados a tumor

- derivados de monócitos
- atraídos pela massa tumoral por fatores quimiotáticos (CCL2 e CCL5) e fatores de crescimento CSF-1 e VEGF
- produzem **fatores de crescimento: FGF** – suporte à proliferação das células tumorais
- secretam **fatores pró-angiogênicos: VEGF, IL-8, prostaglandina E2 e FGF-2 (PIOR PROGNÓSTICO)**
- secretam **MMPs**: degradam a matriz extra-celular, facilitando invasão tumoral e metastatização
- secretam **EGF** – formação de brotos celulares com fenótipo invasivo
- **SÍTIO METASTÁTICO**: recrutam monócitos que promovem extravasamento celular através da secreção de VEGF
- secretam **TGF- $\beta$**  e **IL-10**: supressoras de células T (*tregs*), com capacidade de impedir o crescimento tumoral

# CÉLULAS DENDRÍTICAS (CDs)

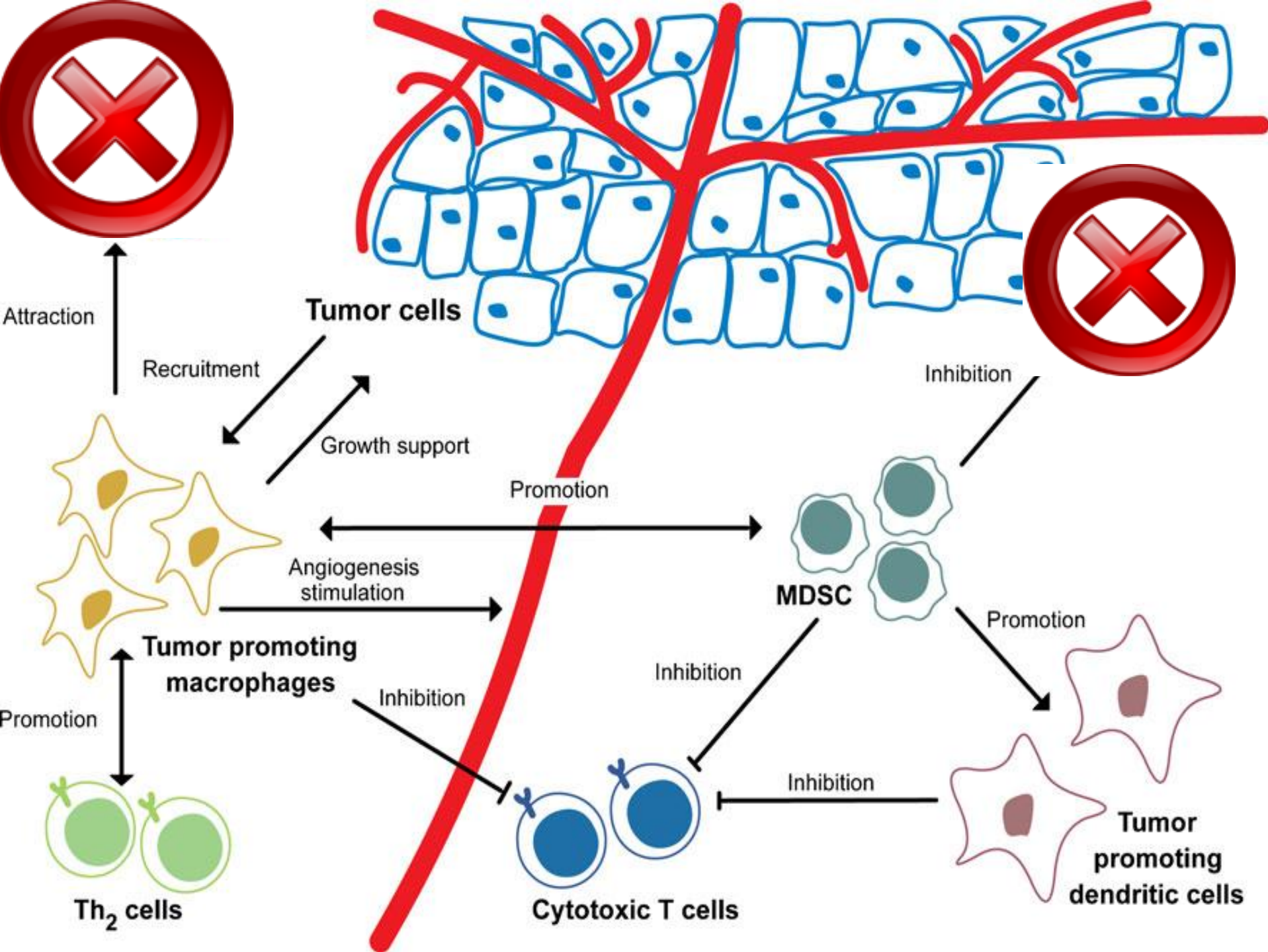
## CÉLULAS MIELOIDES DERIVADAS DE CÉLULAS SUPRESSORAS

### CÉLULAS DENDRÍTICAS

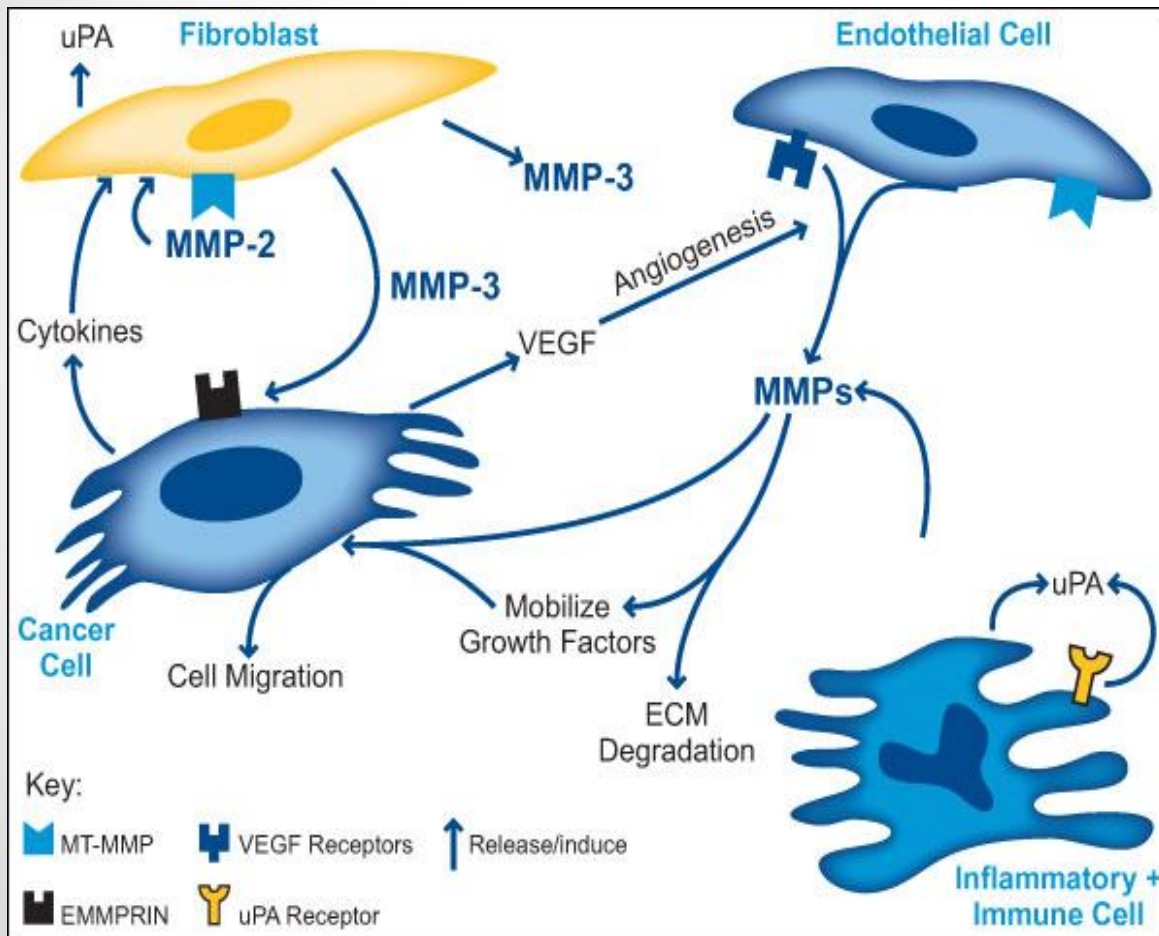
- Acabam com a argenina do microambiente
- Resultando em APOPTOSE das células T supressoras tumorais (*tregs*)

### CÉLULAS MIELOIDES DERIVADAS DE CÉLULAS SUPRESSORAS

- Inibidoras da resposta imune
- Impede maturação de CDs e de células NK
- Estimula produção de IL-10 pelos macrófagos

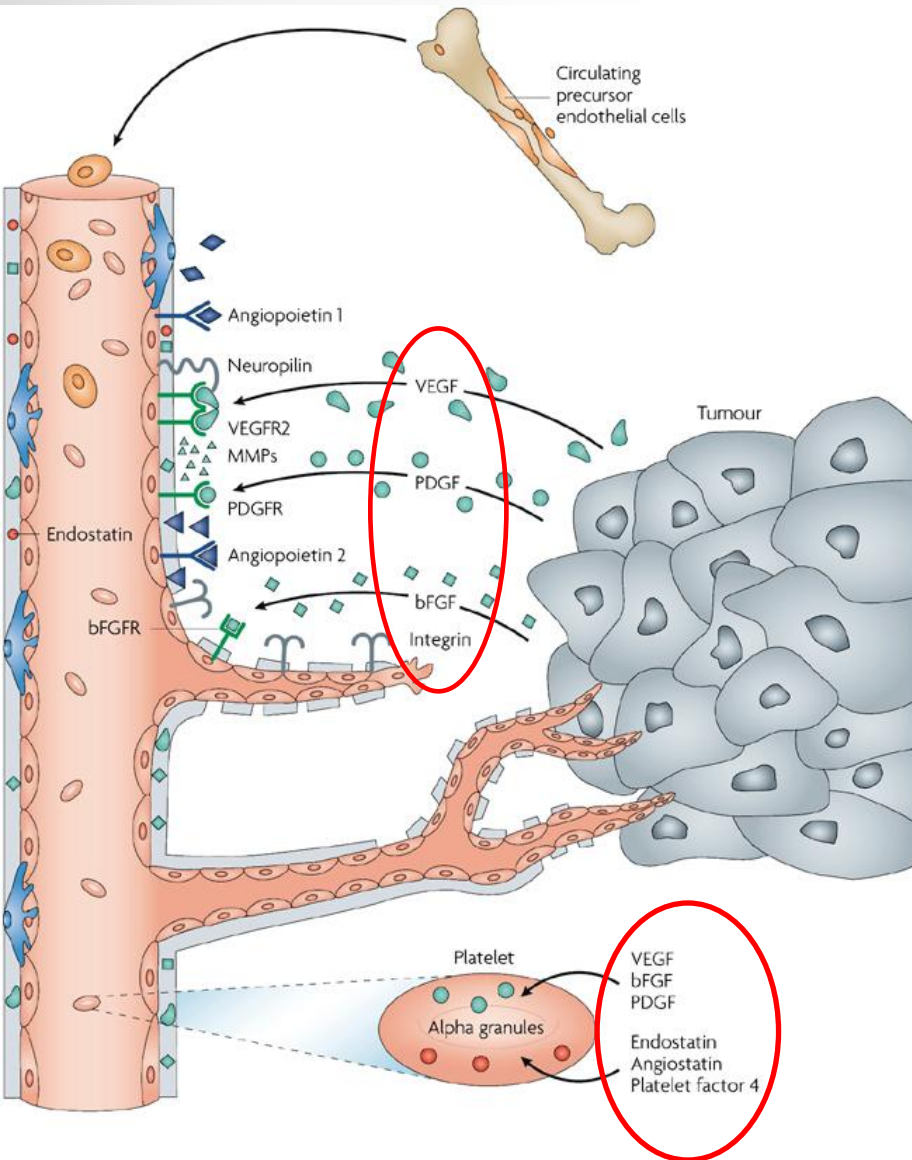


# FIBROBLASTOS



- Promovem proliferação epitelial
- Promovem invasão neoplásica através da interação com a MEC

# ANGIOGÊNESE TUMORAL



- Promovida pelas células tumorais e mutações (p53)

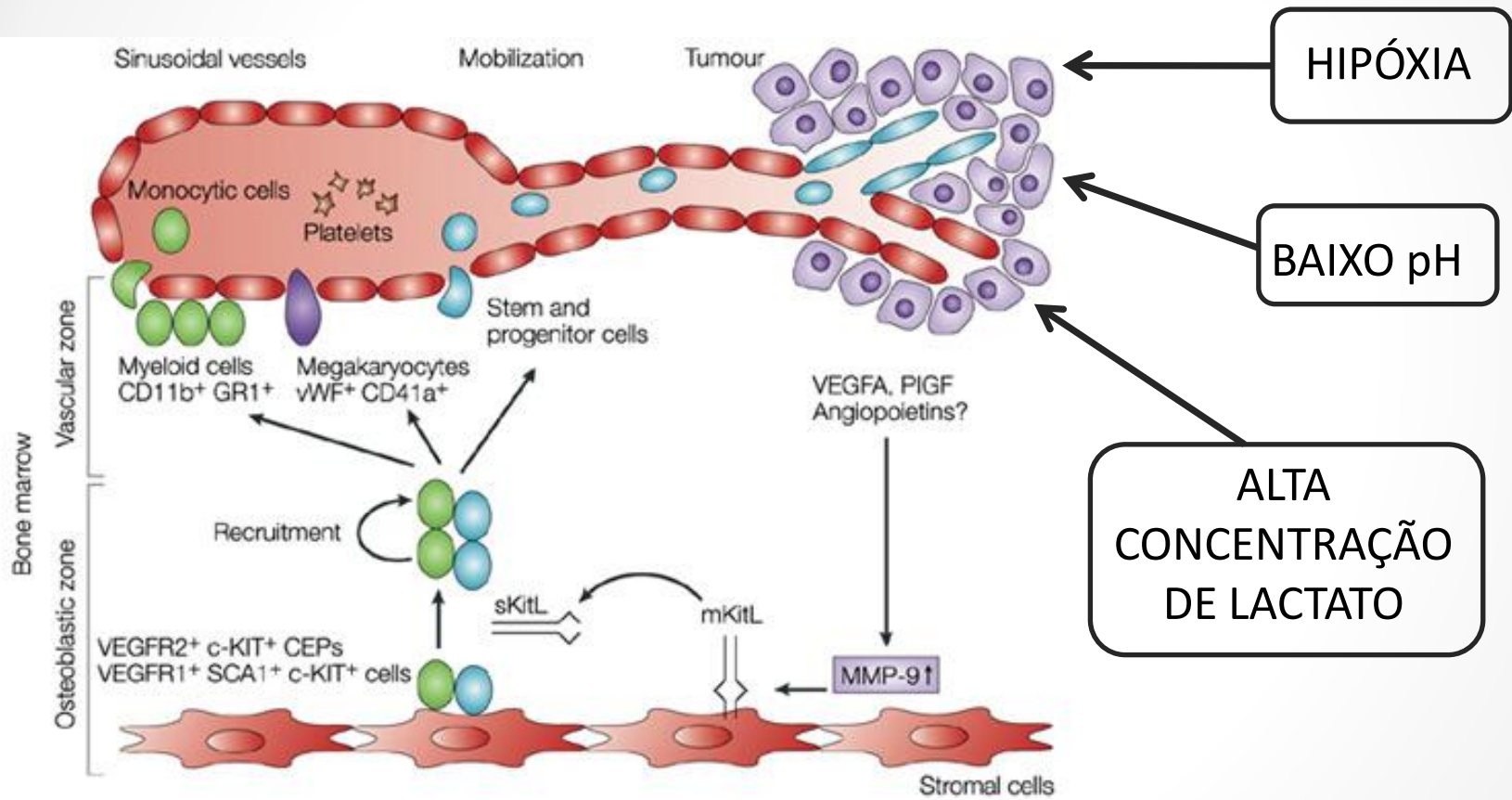
- ESTIMULADA E REGULADA POR MACRÓFAGOS E SEUS PRODUTOS:

- ❖ IL-1, IL-8, VEGF, FGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$

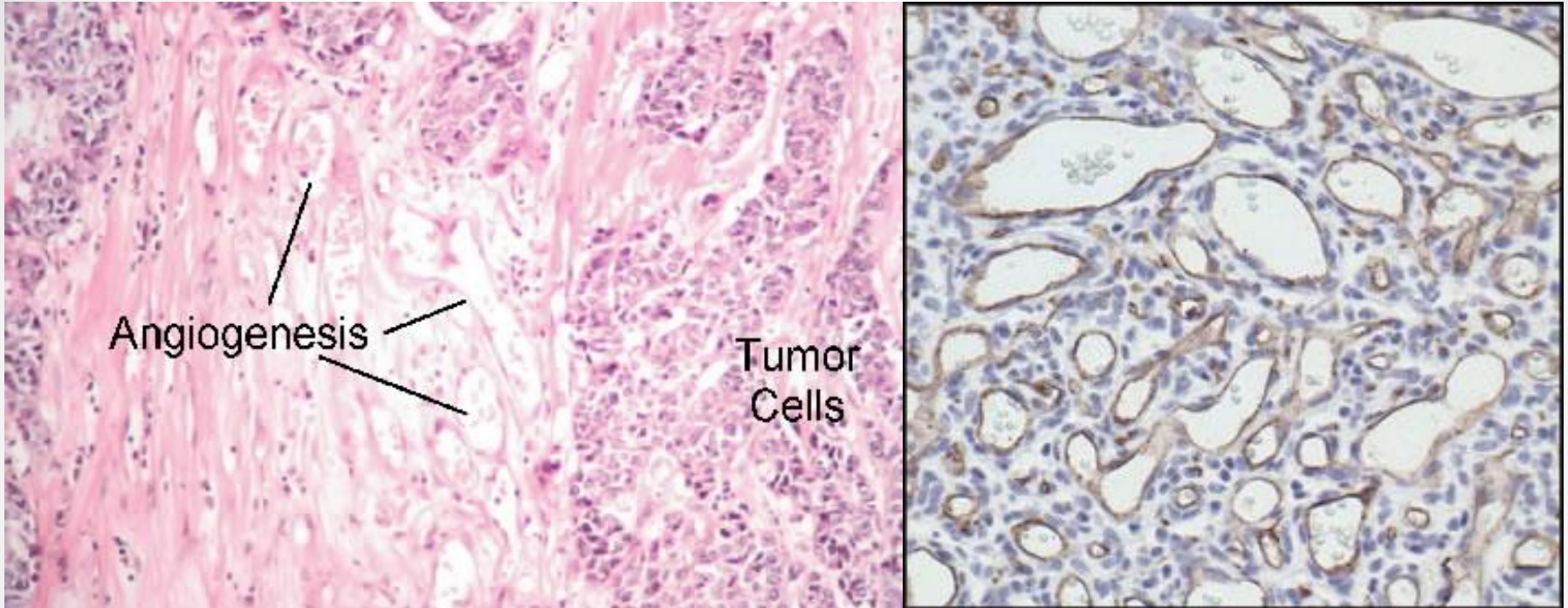


ALTERA FENÓTIPO DAS CÉLULAS TUMORAIS

# ANGIOGÊNESE TUMORAL

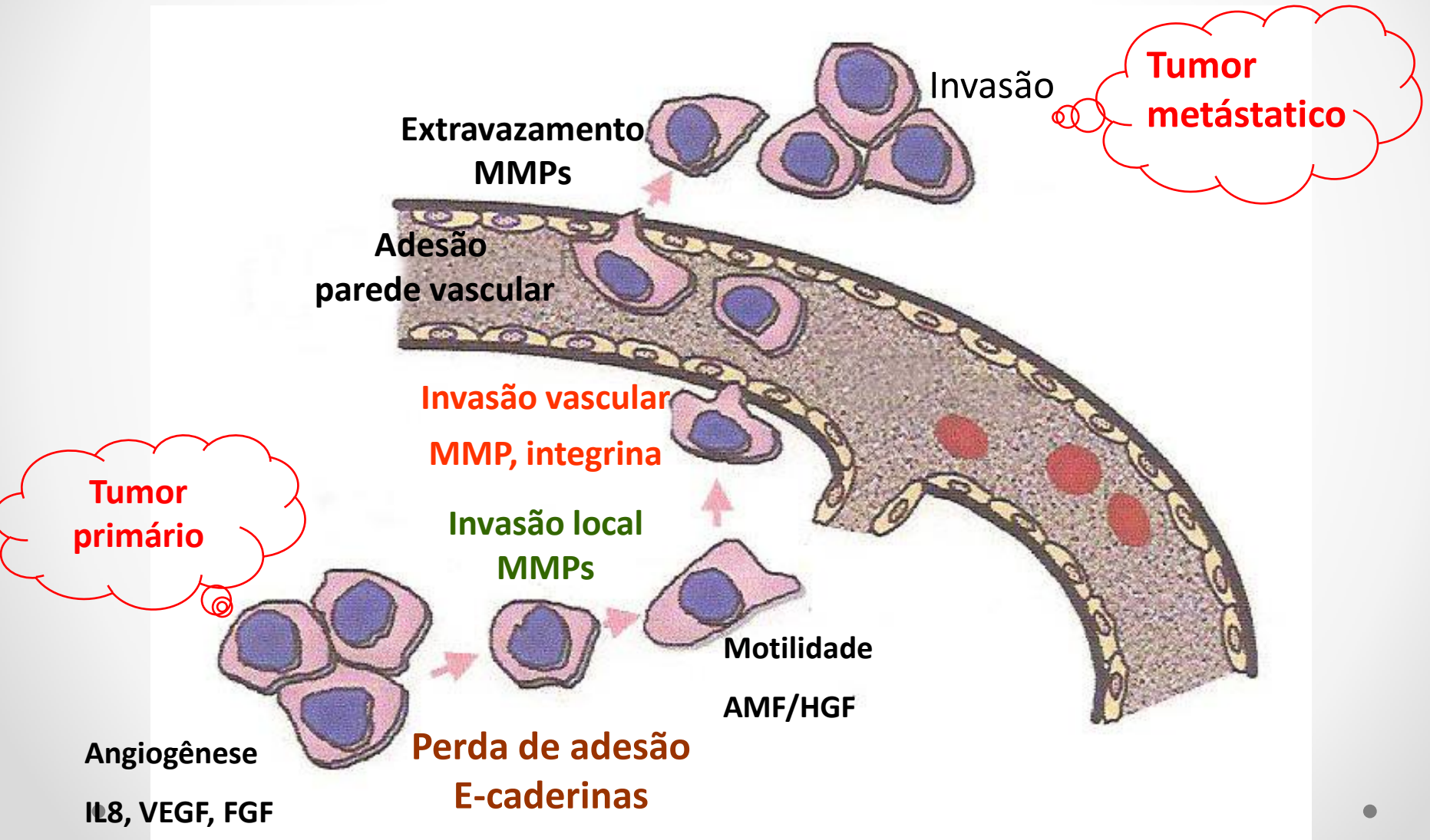


# ANGIOGÊNESE TUMORAL

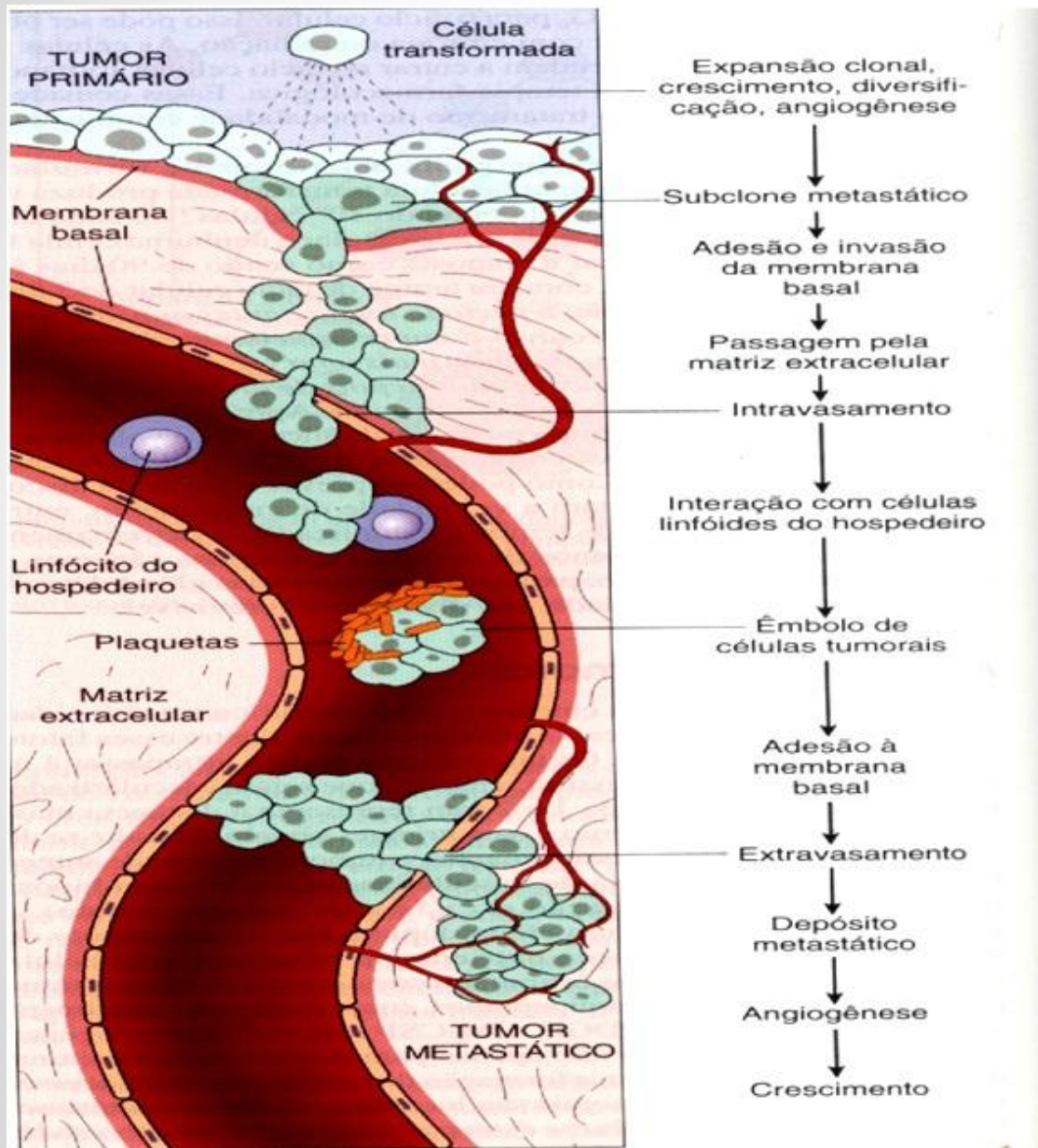


- Necessária ao crescimento tumoral e formação de metástases
- Extensão da angiogênese X Capacidade metastática
- Extensão da angiogênese → Pior prognóstico

# INVASÃO VASCULAR E METÁSTASES



# INVASÃO VASCULAR E METÁSTASES



Céls tumorais

fibroblastos  
macrófagos

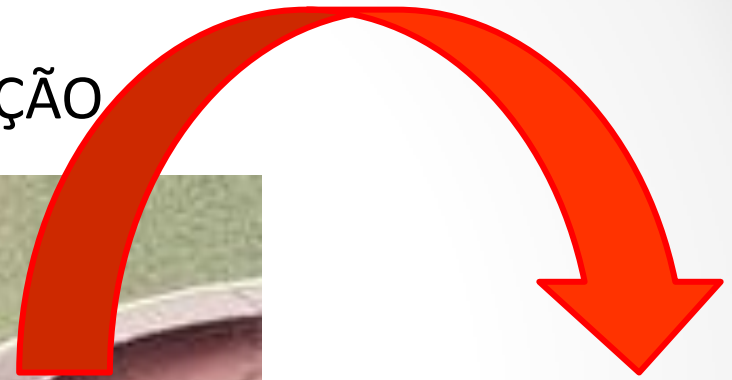
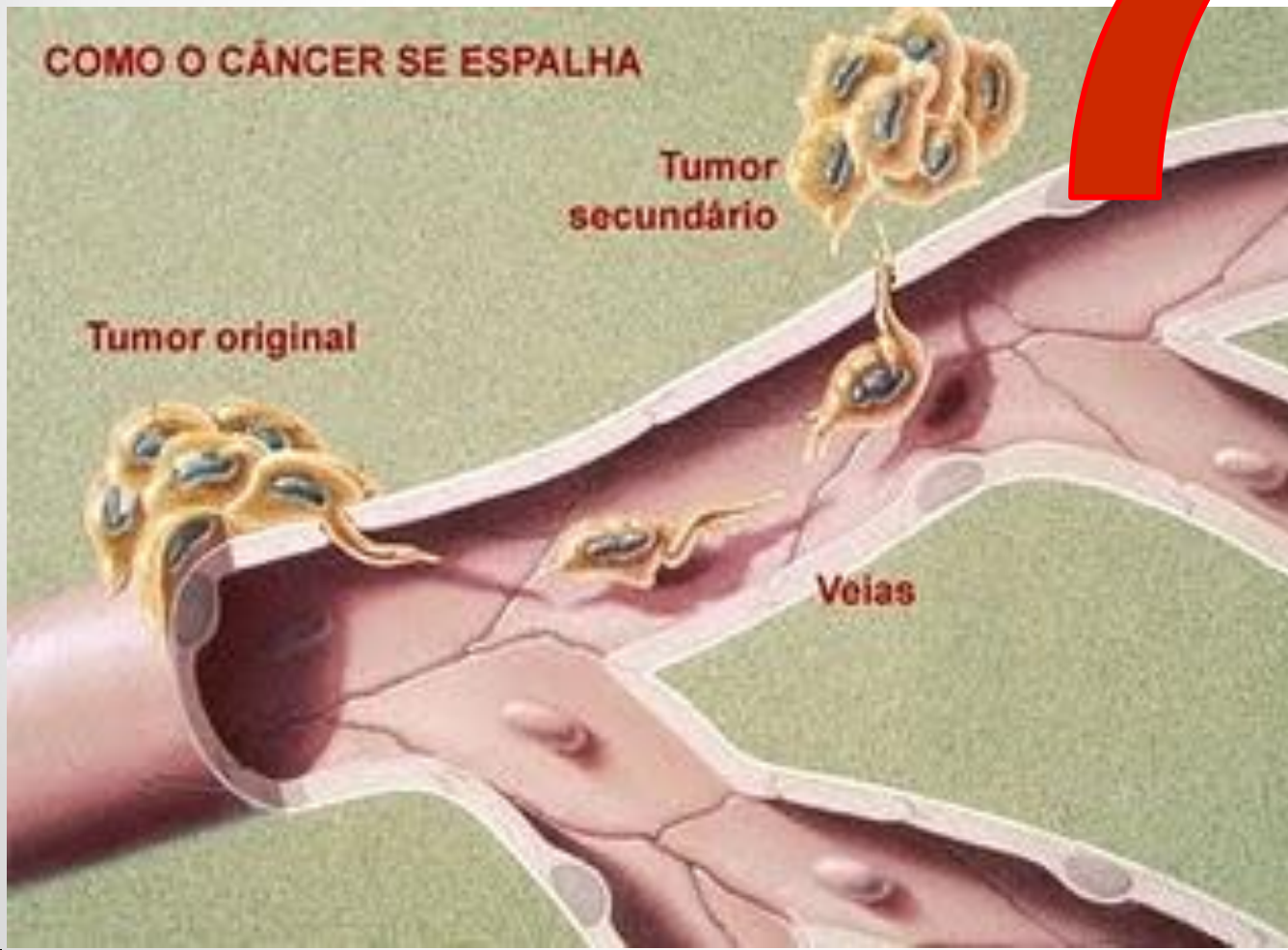
colagenase tipo IV  
catepsina D  
ativador do plasminogênio

clivam colágeno  
tipo IV

promotores do crescimento  
angiogênicos  
quimiotaxia

# INVASÃO VASCULAR E METÁSTASES

INVASÃO DO NOVO TECIDO E PROLIFERAÇÃO

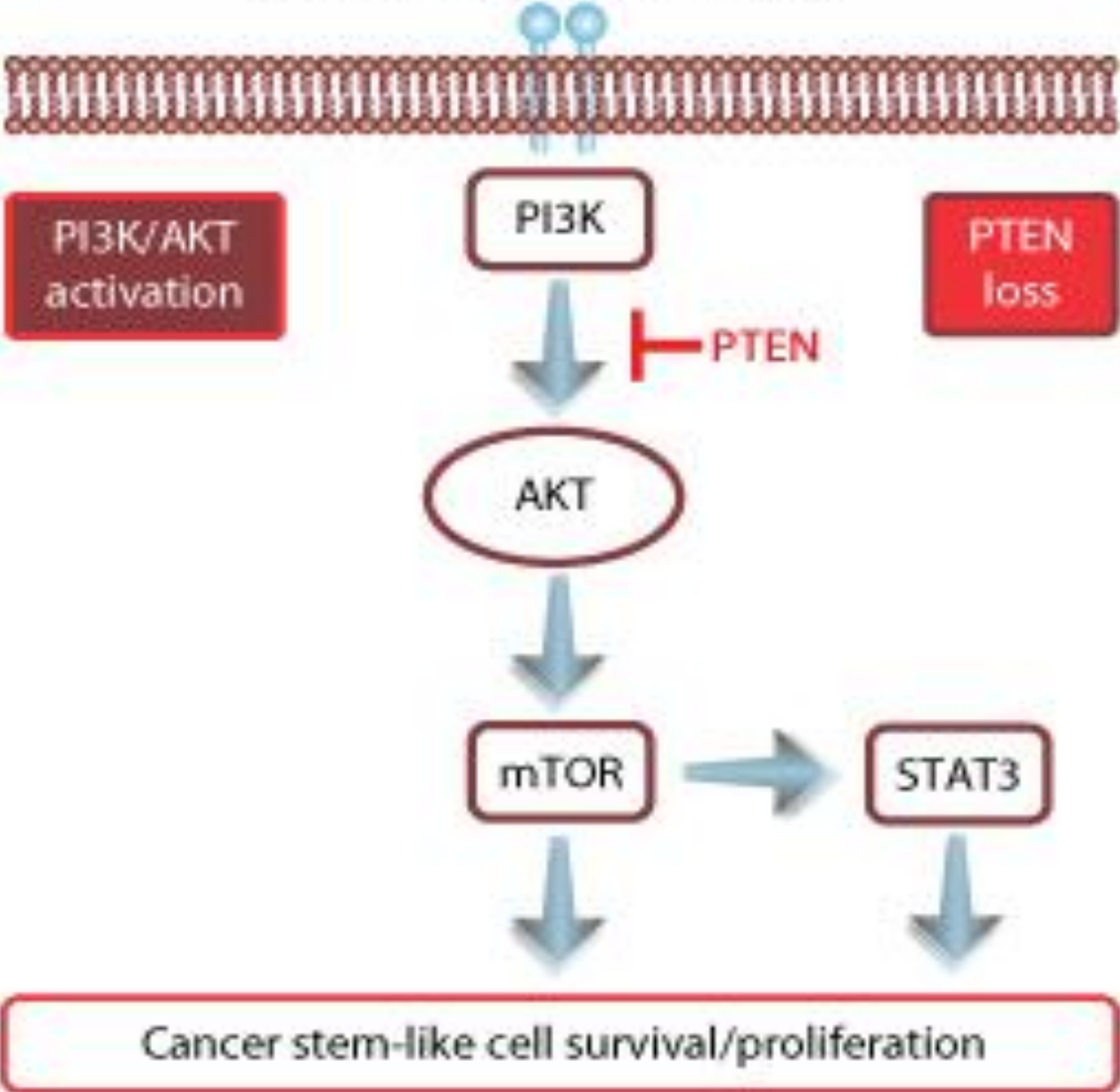


FATORES DE  
CRESCIMENTO  
SEMELHANTES À  
INSULINA I e II

# PI3K/Akt/mTOR

- Frequentemente ativada no câncer de mama
- Ativada por produtos da inflamação e hormônios
- Mutações ocorrem em cerca de 25 – 30% dos casos
- Nos triplo-negativos são menos frequentes
- PTEN: via de bloqueio geralmente mutada
- Mutação gera clones resistentes ao tratamento com Trastuzumabe e terapia hormonal

Growth Factors (e.g., RTKs)



# FUTURO ?

- SISTEMA IMUNE: ATIVADO POR DOIS TIPOS DE REAÇÃO INFLAMATÓRIA (TIPO I E II)
- REAÇÃO INFLAMATÓRIA ESTIMULADA POR TUMOR (TIPO II) FAVORECE O SEU CRESCIMENTO E DISSEMINAÇÃO
- FIBROBLASTOS FORMADOS EM AMBIENTE TUMORAL FAVORECEM DISSEMINAÇÃO PELA MEC
- ANGIOGÊNESE: ALIMENTA O TUMOR E FAVORECE APARECIMENTO DE METÁSTASES – CONTROLE!
- PI3K / AKT / mTOR
- TERAPIA ALVO!!!

*Cristiane C. Bandeira A. Nimir*  
*cristiane@nimir.com.br*