

CÉLULAS TRONCO TUMORAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Mariana Arenas Lira
mariana.arenas@outlook.com
Felipe Schmidt Azevedo
Valentina Garcia Santos
Laercio Dante Stein Piancini

RESUMO

INTRODUÇÃO: As células-tronco cancerígenas (CSCs) são responsáveis pelo estabelecimento e crescimento do tumor, essas células, diferentemente das células-tronco adultas, possuem uma proliferação descontrolada e, com isso, apresentam a capacidade de promover auto-renovação, diferenciação e formação de metástases em tumores sólidos. As CSCs são extremamente persistentes e, muitas vezes, sobrevivem ao regime terapêutico contra o câncer. Dessa forma, observa-se que inicialmente as células tumorais, com alta capacidade proliferativa e sensíveis à terapia, sofrem morte celular induzida e, conseqüentemente, o tumor regride. Porém, em um segundo momento, as CSCs remanescentes voltam a se proliferar descontroladamente, resultando em um ressurgimento do tumor. Portanto, as células-tronco tumorais, além de auxiliarem na progressão tumoral, ainda são responsáveis pela sua recidiva. O objetivo desse trabalho foi compreender a importância das células tronco, enfatizando a relevância das células tronco cancerígenas na progressão tumoral e recidiva.

PERCURSO TEÓRICO: Foi realizada uma revisão de literatura, com artigos publicados a partir de 2020, no banco de dados PubMed. "Cancer", "Stem cells" e "Metastasis" foram utilizados como descritores. Com isso, foram obtidos 652 resultados, dos quais 6 foram selecionados de acordo com seus títulos e, posteriormente, com a análise e leitura de seus resumos. As células-tronco adultas, mediante algum estímulo fisiológico, têm capacidade de se auto renovar e dar origem a células capazes de se diferenciar em diversos tipos celulares especializados, desempenhando papel central na homeostase do organismo e na regeneração de tecidos lesados, sendo estas, altamente controladas. Entretanto, as CSCs independem desse estímulo e estão em atividade constante, se replicando e diferenciando em tipos celulares defeituosos e de maneira descontrolada, tal característica se mostra maligna e contribui para a formação e manutenção de neoplasias. Sua progênie apresenta grande heterogeneidade, plasticidade e alta resistência a fatores estressantes, à substâncias citotóxicas e à quiescência. A identificação dessas células ocorre por meio de um ensaio de formação de colônias de esferas e xenotransplante in vivo de células tumorais em modelos de camundongos imunodeficientes. A descoberta dessas células-tronco tumorais é recente e diversos cientistas se debruçaram para formular teorias sobre sua origem. Atualmente, as hipóteses mais aceitas consideram que as CSCs são provenientes da proliferação e diferenciação de células-tronco residentes teciduais, dessa forma, acredita-se que a formação de tumores ocorre por meio de células-tronco normais que escapam ao controle e regulação normal do crescimento, dando origem a uma população distinta de células, iniciadoras de tumor. Por serem células imaturas e terem grande atividade proliferativa, as células-tronco são suscetíveis a mutações e defeitos no ciclo-celular, esses eventos podem levar ao acúmulo de mutações e à instabilidade genômica, levando a um crescimento descontrolado e independente. Tais hipóteses foram validadas clinicamente, mostrando-se justificativas para o qual apenas a eliminação total das CSCs pode prevenir as recidivas dos cânceres. Além de serem responsáveis pela formação do tumor, as CSCs, ainda, podem estimular células vizinhas saudáveis a liberarem mediadores paracrinos, com o objetivo de garantir a nutrição tumoral e ajudá-lo a escapar do sistema imune. Nesse sentido, essas

pequenas subpopulações celulares presentes em um tumor conferem a ele o microambiente necessário para o seu crescimento e progressão, por meio de suas propriedades de stemness (capacidade das células tronco de se diferenciar em qualquer célula). Nesse aspecto, as CSCs, ao contrário da função fisiológica das células tronco adultas, sustentam a progressão tumoral. Além de CSCs, os tumores, ainda contam com mais um tipo celular importante para sua carcinogênese: as células tronco mesenquimais / células estromais (MSCs). Essas células são as principais contribuintes para o stemness. Elas fornecem suporte ao microambiente tumoral (TME) durante situações de estresse e, ainda, conferem um microambiente regulatório invisível para o sistema imune. Por causa dessas inúmeras características únicas, as CSCs, muitas vezes, são capazes de sobreviver à terapia quimioterápica, ao passo que outras células tumorais sofrem morte celular. Em um primeiro momento, as CSCs podem se tornar latentes ou ter sua proliferação desacelerada. Dessa forma, o paciente tem uma falsa sensação de cura, uma vez que houve a regressão temporária do tumor. Entretanto, em um quadro pós-terapêutico, as CSCs permanecem no tecido e voltam a se proliferar em novas células tumorais, ocorrendo a recidiva. Além disso, na situação pós-terapêutica tardia, algumas células tumorais remanescentes se tornarão senescentes e podem adquirir novas mutações estimuladas pelo próprio tratamento e pela prévia instabilidade genômica, aumentando as chances de recidiva. Essas células podem provocar mudanças no microambiente tumoral promovendo outros tumores pela atuação do fenótipo secretor associado à senescência (SASP). No cenário pós-terapêutico precoce o SASP atrai células imunes com o intuito de eliminar células tumorais mortas, necróticas e senescentes atuando de forma antitumoral. Entretanto, contraditoriamente, na situação pós-terapêutica tardia, a SASP atua de forma negativa (pró-tumorigênico), apoiando o desenvolvimento do tumor, por meio do fornecimento de fatores que estimulam a proliferação e manutenção das CSCs sobreviventes.

CONCLUSÃO: É evidente a importância das células tronco tumorais para a evolução de um tumor, sendo, ainda, as principais responsáveis pela recidiva tumoral após tratamento e pela formação de um microambiente permissivo ao tumor e às metástases. Dessa forma, as CSCs somadas à instabilidade genômica e ao microambiente tumoral propício para a sua progressão geram neoplasias malignas, altamente invasivas, metastáticas, recidivas e resistente ao tratamento quimioterápico, piorando o prognóstico e reduzindo a probabilidade de cura completa. Novos estudos devem ser realizados para determinar de maneira mais clara a importância das CSCs na progressão tumoral e também sobre novos tratamentos que visem contornar a resistência dessas células, com consequente recidiva.

PALAVRAS-CHAVES: Câncer; Células-tronco; Metástase

REFERÊNCIAS:

APONTE, P. M.; CAICEDO, A. Stemness in Cancer: Stem Cells, Cancer Stem Cells, and Their Microenvironment. **Stem Cells International**, v. 2017, p. 1–17, 2017.

JU, F.; ATYAH, M. M.; HORSTMANN, N.; GUL, SHERAZ.; VAGO, R.; BRUNS, C. J.; ZHAO, Y.; DONG, Q. Z.; REN, N. Characteristics of the cancer stem cell niche and therapeutic strategies. **Stem Cell Res Ther**, v. 13, n. 1, 2022.

SOHN, E. J. Differentially expression and function of circular RNAs in ovarian cancer stem cells. **Journal of Ovarian Research**, v. 15, n. 1, 2022.

WALCHER, L.; KISTENMACHER, A. K.; SUO, H.; KITTE, R.; DLUCZEK, S.; STRAU A.; BLAUDZUN, A. R.; YEVSА, T.; FRICKE S.; KOSSATZ-BOEHLERT, U. Cancer Stem Cells-Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. **Front Immunol**, v. 11, 2020.