

## Artigo de Revisão

**Transformação leucêmica do microambiente das células-tronco hematopoiéticas***Leukemic transformation of the hematopoietic stem cell microenvironment***Maria Thereza Carvalho Rodriguez Guisande<sup>1</sup>, Lorrany Junia Lopes de Lima<sup>2</sup>, Gabriel Santos Costa<sup>3</sup>, Jarbas Delmoutiez Ramalho Sampaio Filho<sup>4</sup>, Matheus Rodrigues Lopes<sup>5</sup>**

Guisande MTCR, Lima LJJ, Costa GS, Sampaio Filho JDR, Lopes, MR. Transformação leucêmica do microambiente das células-tronco hematopoiéticas / *Leukemic transformation of the hematopoietic stem cell microenvironment*. Rev Med (São Paulo). 2022 nov.-dez.;101(6):e-174413.

**RESUMO:** O microambiente das células-tronco hematopoiéticas é responsável por coordenar diversos eventos envolvidos na produção de células sanguíneas. Essa renovação hematopoiética só é possível graças às interações e sinalizações bem ordenadas que mantêm a harmonia do tecido. Nas leucemias ocorre ruptura nesses mecanismos de controle e ocorre processo de transformação leucêmica do microambiente, de forma a favorecer a manutenção neoplásica do tecido sanguíneo. O objetivo deste estudo foi expor o processo de transformação leucêmica do microambiente, no âmbito das modificações celulares e moleculares sofridas para sustentar o tumor. Trata-se de um artigo de revisão narrativa e as bases de dados *Pubmed*, *Scielo*, *Cocrahne Library* e *MedLine* foram consultadas em busca de publicações dos últimos anos sobre o tema. Os dados apresentados contribuem para o entendimento holístico acerca das leucemias. A transformação leucêmica, seja por mutações primárias nos componentes do microambiente ou pelo sequestro de suas funções normais pelas células iniciadoras de leucemia, é relevante para que ocorra a instalação, a progressão, a disseminação e a quimiorresistência tumoral. Por meio da atuação de vários componentes este microambiente sustenta as células-tronco leucêmicas e representa caminho promissor para o desenvolvimento de novas terapias antileucêmicas.

**Palavras-chave:** Microambiente tumoral; Leucemia; Hematopoese; Células-tronco.

**ABSTRACT:** The microenvironment of hematopoietic stem cells is responsible for coordinating several events involved in the production of blood cells. This hematopoietic renewal is only possible thanks to the well-ordered interactions and signals that maintain tissue harmony. In leukemias, the control mechanisms break down and the leukemic transformation of the microenvironment occurs, in order to favor the neoplastic maintenance of blood tissue. The aim of the study was to export the microenvironment transformation process, within the scope of the cellular and molecular changes undergone to support the tumor. It is a narrative review article and as databases *Pubmed*, *Scielo*, *Cocrahne Library* and *MedLine* were consulted in search of publications in recent years on the subject. The data contribute to a more holistic understanding of leukemias. The leukemic transformation, either by primary mutations in the components of the microenvironment or by the sequestration of its normal functions by the leukemia initiating cells, is relevant for tumor installation, progression, dissemination and chemoresistance. Through the action of various components, this microenvironment supports leukemic stem cells and represents the promising path for the development of new antileukemic therapies.

**Keywords:** Tumor microenvironment; Leukemia; Hematopoiesis; Stem cells.

1. Universidade Federal do Vale São Francisco (UNIVASF), campus Paulo Afonso, BA. <https://orcid.org/0000-0002-9125-5986>. E-mail: [guisande.m@gmail.com](mailto:guisande.m@gmail.com)
  2. Universidade Federal do Vale São Francisco (UNIVASF), campus Paulo Afonso, BA. <https://orcid.org/0000-0003-3678-0101>. E-mail: [lorranyliima@hotmail.com](mailto:lorranyliima@hotmail.com)
  3. Universidade Federal do Vale São Francisco (UNIVASF), campus Paulo Afonso, BA. <https://orcid.org/0000-0001-5696-4704>. E-mail: [costa.gabrielsantos@gmail.com](mailto:costa.gabrielsantos@gmail.com)
  4. Universidade Federal do Vale São Francisco (UNIVASF), campus Paulo Afonso, BA. <https://orcid.org/0000-0002-3637-3242>. E-mail: [jarbas.sampaiofilho@univasf.edu.br](mailto:jarbas.sampaiofilho@univasf.edu.br)
  5. Universidade Federal do Vale São Francisco (UNIVASF), campus Paulo Afonso, BA. <https://orcid.org/0000-0002-3719-4131>. E-mail: [matheuslopesbio@gmail.com](mailto:matheuslopesbio@gmail.com)
- Endereço para correspondência:** Matheus Rodrigues Lopes. Universidade Federal do Vale São Francisco (UNIVASF) - Campus Paulo Afonso. Avenida da Amizade, s/nº, Sal Torrado. Paulo Afonso, Bahia, Brasil. CEP: 48605-780. E-mail: [matheuslopesbio@gmail.com](mailto:matheuslopesbio@gmail.com)

## INTRODUÇÃO

Regida pela capacidade funcional de células e tecidos, a finitude é uma característica intrínseca aos organismos vivos. Até que a morte seja alcançada, ocorrem variações potenciais desses organismos, envolvendo tanto estímulos de maior crescimento e desenvolvimento, quanto estímulos de perda e destruição. As principais arquitetas destas modificações são chamadas de células-tronco<sup>1</sup>.

Particularmente, a célula-tronco hematopoiética (CTH) se associa com a origem e a manutenção dos componentes do sangue. A hematopoese, processo formador das células sanguíneas, ocorre por meio da proliferação, diferenciação e autorrenovação das CTH na medula óssea. No entanto, a ideia de que a atuação delas se daria de maneira isolada para a produção sanguínea foi substituída por compreensão mais holística de cooperação celular<sup>2</sup>. Há diversas células que se relacionam com as CTH e são essenciais para a homeostase hematopoiética. Tal interação é extremamente complexa, em razão da dinamicidade e transitoriedade dos elementos do nicho hematopoiético<sup>3</sup>.

Assim como esse modelo passou a ditar a fisiologia do tecido hematopoiético, também se cogitou a possibilidade de que ele estaria envolvido nas desordens que acometem a produção de células sanguíneas<sup>4</sup>. Vários estudos demonstraram interações entre as células leucêmicas e o seu nicho hematopoiético, comprovando-se que alterações e defeitos no microambiente das CTH podem ter como resultado a malignização destas células<sup>5</sup>. Alterações iniciadas no microambiente fatalmente culminavam em desordens sanguíneas. Tratava-se, portanto, de mecanismo de interações em via dupla: microambiente-CTH<sup>6</sup>.

Por trás dessa disfunção foi sugerida a presença de microambiente capaz de sustentar o desenvolvimento e a progressão do câncer, chamado posteriormente de leucêmico, que poderia ser causa ou efeito das doenças malignas<sup>6,7</sup>. Uma vez ocorrida esta transformação, o microambiente passaria a ser incapaz de sustentar as CTH normais, ficando a hematopoese comprometida. Em maior ou menor grau, cada célula e mecanismo envolvido

na produção sanguínea seriam sequestrados para as atividades leucêmicas de progressão, disseminação e quimiorresistência terapêutica<sup>8</sup>.

O objetivo deste estudo foi discutir o processo de transformação leucêmica, desde as estruturas e as interações que formam o microambiente de CTH normais até as modificações que estas apresentam no microambiente leucêmico.

## MÉTODOS

Trata-se de revisão bibliográfica narrativa. As buscas foram realizadas nas bases de dados *Pubmed*, *SciELO*, *Cochrane Library* e *MedLine*. Os descritores utilizados foram “*tumor microenvironment*”, “*stem cells*”, “*leukemogenesis*” e “*hematopoietic niche*”. Utilizou-se o operador booleano AND em cada base de dados.

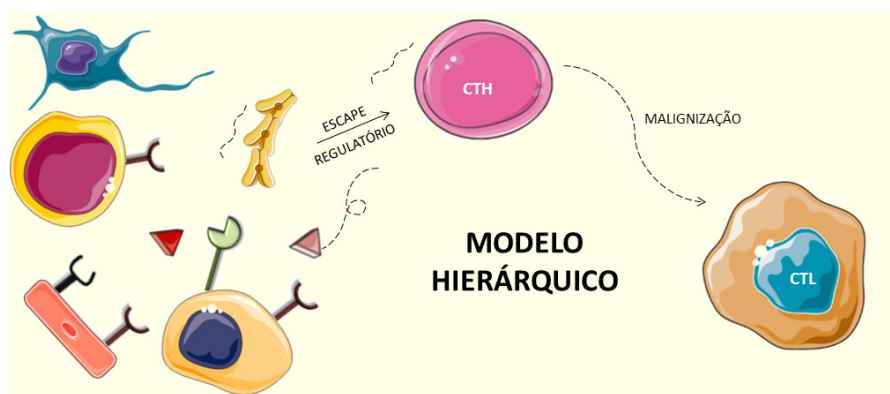
Inicialmente, foram selecionados 441 artigos cujos títulos eram compatíveis com o objetivo deste estudo. Após a leitura breve dos resumos, foram excluídos 292 artigos por não se adequarem a temática deste estudo ou apresentavam artigo similar mais recente. Dos 149 restantes, após leitura completa dos artigos foram excluídos 98 que não guardavam relação direta o objetivo desejado para esta revisão e, chegou-se a amostra final de 51 artigos.

Foram selecionados artigos originais, revisões sistemáticas e revisões narrativas no período de 2015 a 2020, na literatura nacional e internacional. Apenas dados publicados na forma de artigo completo foram incluídos. Artigos com mais de cinco anos de publicação foram incluídos apenas em casos excepcionais, quando julgados de grande relevância em relação à temática proposta.

## RESULTADOS

### Transformação leucêmica do microambiente

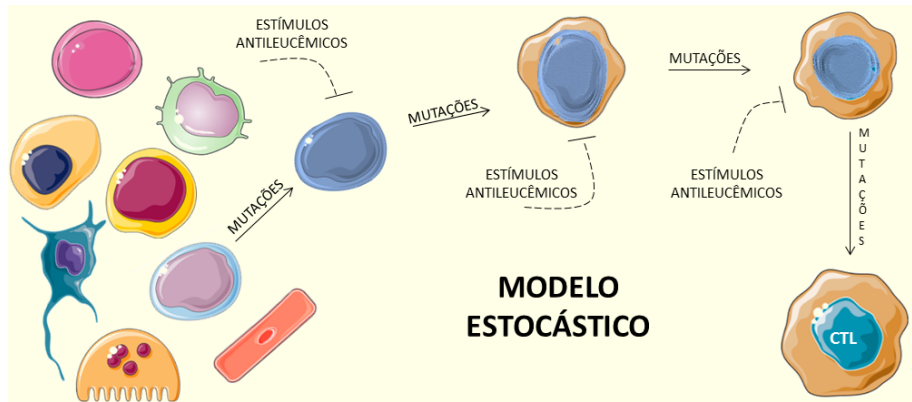
O processo de leucemogênese pode ser pensado a partir de dois modelos dicotômicos, o hierárquico e o estocástico. O primeiro foi proposto em 1997, por Bonnet e Dick, que descreveram uma organização hierárquica para o surgimento da leucemia mieloide aguda (LMA)<sup>9</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Modelo hierárquico para explicar a transformação leucêmica. As CTH fenotipicamente normais, a partir de escape das regulações fisiológicas provenientes do microambiente (representado à esquerda na figura), podem passar a exercer atividades descoordenadas, que as direcionam para processo de malignização, culminando na sua transformação em CTL. CTH: Células-tronco hematopoiéticas; CTL: Células-tronco leucêmicas

O segundo modelo, o modelo estocástico, admite que toda célula dentro do tumor está igualmente sujeita a se tornar uma célula iniciadora de leucemia, e também

a facilitar a progressão desta malignidade. Esse processo determinístico estaria associado ao acaso<sup>10</sup> (Figura 2).



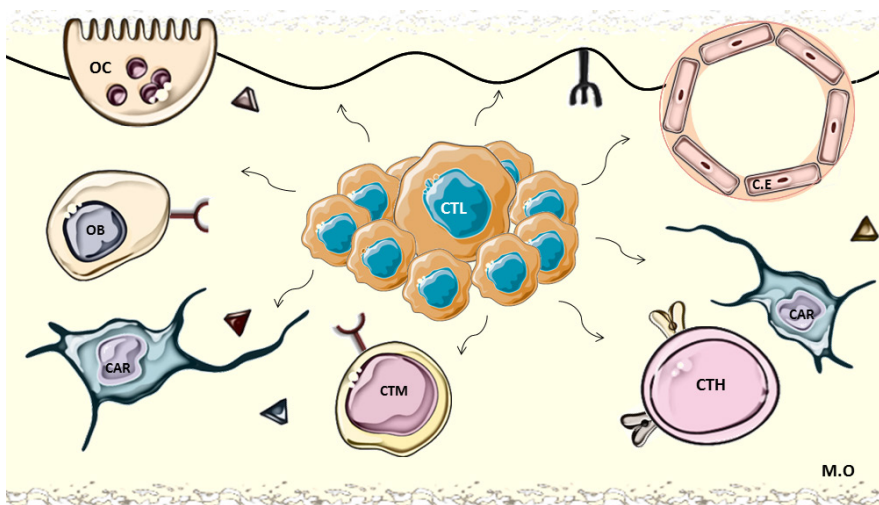
**Figura 2.** Modelo estocástico para explicar a transformação leucêmica. Qualquer célula dentro do microambiente da medula óssea, representado à esquerda na figura, está igualmente susceptível a mutações ocasionais. Tais mutações, quando modificam significativamente uma destas células, são capazes de torná-la uma célula fenotipicamente atípica. Em resposta a isso, as células normais do microambiente tentam impedir sua progressão por meio de estímulos antileucêmicos. Para não ser eliminada, a célula atípica precisa então sobreviver adquirindo resistência a esses estímulos por meio de sucessivas mutações, que culminam com a sua progressão até célula-tronco leucêmica. CTL: Célula-tronco leucêmica

Em se tratando da plasticidade fenotípica, esta é a habilidade das células tumorais perpassarem entre estados diferenciados e indiferenciados, não havendo, portanto, subgrupo de células-tronco estabelecido<sup>10</sup>. Nessa perspectiva, a ideia de um modelo hierarquizado só teria sentido se este estado hierárquico fosse visto como disposição transitória de células que logo poderiam alterar seus estados de diferenciação. Assim, um modelo estocástico diria respeito à dinamicidade com que modelos hierárquicos se reorganizariam a depender dos estímulos. Em ambos os casos, as células-tronco leucêmicas (CTL) e suas progenitoras estariam sob os comandos do microambiente. Dessa forma, as CTL, em dado momento, podem não mais corresponder fenotipicamente às células que originaram o câncer<sup>11</sup>.

A heterogeneidade do tumor também parece

influenciada pela diversidade da expressão genética e epigenética que o microambiente coordena. Aparentemente, essa heterogeneidade contribui para a progressão da doença, impacta na eficácia terapêutica e interfere na sobrevivência do paciente. Nesse sentido, a remodelação heterogênea que o microambiente é capaz de exercer sobre as células leucêmicas pode ser parâmetro para o curso clínico e atuar como preditor de prognóstico<sup>12,13</sup>.

As células leucêmicas podem alterar esse microambiente, criando um microambiente leucêmico que passa a ter papel relevante para a progressão maligna das células-tronco (Figura 3). CTH normais, por exemplo, quando retiradas do nicho leucêmico e transplantadas em receptor saudável podem ter seu potencial de autorrenovação restaurado, comprovando o papel definidor que o microambiente exerce nesses casos<sup>14</sup>.



**Figura 3.** Modelo de transformação leucêmica do microambiente das CTH. As células-tronco leucêmicas, por meio de estímulos regulatórios, conseguem sequestrar os componentes do microambiente, fazendo com que eles sofram transformação leucêmica e passem a funcionar a favor da progressão tumoral. CAR: Células reticulares abundantes em Cxcl-12; CE: Células endoteliais; CTH: Células-tronco hematopoiéticas; CTL: Células-tronco leucêmicas; CTM: Células-tronco mesenquimais; MO: Medula óssea; OB: Osteoblasto; OC: Osteoclasto

## Células

### *Células-tronco leucêmicas*

Células-tronco leucêmicas se diferenciam fenotipicamente tanto das CTH normais, por meio de marcadores de superfície expressos, como de outras CTL, a depender do paciente em que se encontram. Em seu processo de surgimento derivam de contrapartes normais e/ou a partir de progenitoras leucêmicas que sofrem o processo de plasticidade fenotípica, adquirindo as habilidades de células-tronco tumorais. Dentre estas habilidades, a intensa proliferação e baixa diferenciação são as que mais se destacam. Pode-se inferir que as CTL representam a unidade seletiva em um tumor, capaz de impedir o esgotamento clonal<sup>15</sup>.

As mutações intrínsecas às CTL são capazes de conduzi-las a um estado hiperproliferativo e potente em invasão e metástase. Assim, o nicho que antes funcionava para manter a quiescência das células-tronco é reconfigurado para suportar a proliferação dominante da contraparte maligna. Para tanto, as CTL sequestram os mecanismos homeostáticos que regulam as CTH, com uso deste nicho para se manterem e escaparem dos efeitos citotóxicos das terapias<sup>16</sup>.

### *Células-tronco mesenquimais (CTM)*

CTM representam uma das células do nicho que após desregulação coordenada pelas CTL passam a contribuir para o microambiente leucêmico. Estas células aparentemente participam de múltiplos processos de apoio às CTL, principalmente por meio do contato célula-célula estimulando a progressão do tumor perante a promoção do estado indiferenciado. Além disso também são capazes de induzir a proliferação e a metástase cancerígena, em favor da angiogênese e a imunossupressão. Diversos estudos relatam que a interação que as CTM e as células malignas confere resistência aos agentes quimioterápicos<sup>17,18</sup>.

### *Células da osteolinagem*

Assim como fazem com as CTM, as células malignas também são capazes de reprogramar os osteoblastos, de modo que estes passem a compor um nicho pró-inflamatório que apoia as CTL. Uma das alterações notadas é na capacidade de gerar fatores de manutenção e retenção de CTH normais. Esse suporte fornecido pelos osteoblastos para a manutenção das CTH no nicho normal passa a ser provido para as células malignas no nicho leucêmico. Os osteoblastos representam assim um microambiente de apoio às CTL quiescentes e quimiorresistência às terapias por inibidores de tirosina quinase<sup>19</sup>. Estudos evidenciam que disfunções genéticas em células osteoprogenitoras foram capazes de iniciar anormalidade que conduziu a processo maligno agudo, comprovação de que a leucemia assim como transforma o nicho também pode ser fruto da sua alteração<sup>20</sup>.

### *Células endoteliais*

Células endoteliais são unidades importantes no desenvolvimento das leucemias. Sua principal função é regular a migração de células entre a medula óssea e a circulação, além de suas moléculas de adesão serem relevantes para estímulo às CTH progenitoras<sup>21</sup>. Foi evidenciado que progenitoras endoteliais portando as mesmas anormalidades genéticas das células malignas se encontram aumentadas nos pacientes leucêmicos, com conseqüente aumento da microvasculatura que suporta o nicho leucêmico, coordenada pela maior demanda de oxigênio e de nutrientes que ele possui<sup>22</sup>.

### *Fibroblastos associados ao câncer*

Os fibroblastos também sofrem transformação induzida pela CTL, configurando-se como fibroblastos associados ao câncer. Em comparação com os estados normais, estes possuem proliferação aumentada, maior produção de matriz extracelular e liberação de citocinas como CXCL-12, VEGF e PDGF<sup>23</sup>. Além disso, os fibroblastos associados ao câncer estimulam a continuidade de CTL, por meio de vias como WNT e Notch. A expressão de marcadores por CTL também se encontra aumentada com a atuação dos fibroblastos associados ao câncer, via remodelamento de matriz extracelular por MMP2, 3 e 9<sup>24</sup>.

### *Células do sistema nervoso simpático*

A atuação do sistema nervoso simpático foi sugerida a partir da verificação de que a leucemogênese pode ser promovida via receptores B2-adrenérgicos em células estromais do nicho, com prejuízo do sistema nervoso simpático e infiltração de células leucêmicas na medula. No entanto, quando não sequestrado pelas células malignas, o sistema nervoso simpático tende a atuar em proteção ao microambiente saudável, responsável pela ativação e rápida mobilização das CTH<sup>25</sup>.

As células leucêmicas procuram anular a ação do sistema nervoso simpático, de modo que a anulação deste sistema de inervação simpática gera perda de CTM, bem como de células de Schwann, com aceleração do processo neoplásico por meio da liberação de IL-1beta, responsável por gerar o dano neural<sup>25</sup>.

## *Status tecidual*

### *Hipóxia tecidual*

A vascularização proporcionalmente baixa dentro dos tumores pode resultar em hipóxia capaz de regular uma série de genes para o desenvolvimento das células-tronco. No microambiente hipóxico as CTL se encontram melhor adaptadas em comparação às CTH. A localização das CTL nos nichos hipóxicos pode inclusive minimizar a exposição às terapias anti-tumorais. Assim, a progressão leucêmica tem sido associada com a expansão de marcadores de



hipóxia tecidual<sup>17</sup>.

O mais expressivo marcador é o Hif-1 $\alpha$ , envolvido na suprarregulação do receptor CXCR-4 em blastos leucêmicos, bem como do seu ligante CXCL-12 nas células endoteliais do nicho hipóxico. Ele facilita o recrutamento e a retenção de células progenitoras leucêmicas no microambiente. Além disso, Hif-1 $\alpha$  se relaciona com o aumento da angiogênese no reestabelecimento do aporte sanguíneo adequado<sup>26</sup>.

### Imunomodulação

Uma das etapas que as células leucêmicas precisam superar para que ocorra a progressão tumoral é a imunovigilância. Os blastos leucêmicos são capazes de induzir a diferenciação de monócitos para um tipo M2-like que é capaz de suprimir a resposta imune<sup>27</sup>. Esta alteração faz parte do processo em que células cancerígenas liberam citocinas e quimiocinas capazes de recrutar células de defesas associadas ao tumor que possam promover a imunossupressão daquelas que se associam à proteção do hospedeiro<sup>28</sup>.

As células cancerígenas expressam perfil inflamatório de microambiente tumoral capaz de sustentar a proliferação e a metástase do tumor. Algumas citocinas inflamatórias que participam dessa regulação contribuem para a inflamação crônica, alterando as funções das células hematopoiéticas, das células dendríticas, das células NK e das células T. Além disso, as citocinas também modulam outras esferas do microambiente tumoral, proporcionando a gradação do câncer. A prostaglandina E2, por exemplo, além de atuar na inflamação pode promover a disfunção imunológica e o escape da imunovigilância, bem como as citocinas IL-1beta, GM-CSF, IL-3 e TNF-alfa são capazes de aumentar a taxa de crescimento das células leucêmicas

na LMA<sup>29</sup>.

De igual maneira, outras células tumorais que não expressam o fenótipo de célula-tronco podem secretar citocinas pró-leucêmicas. É o caso, por exemplo, da IL-6 e da IL-18 secretadas por CTM que podem estar envolvidas na carcinogênese<sup>24</sup>.

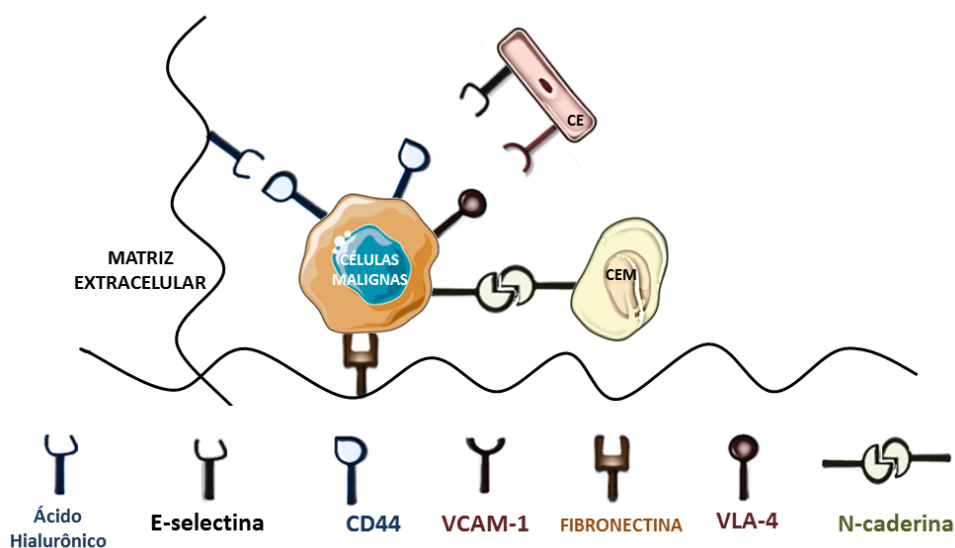
### Modulação genética

A modulação genética para a transformação leucêmica do microambiente é possível, por exemplo, por meio de vesículas lipídicas ou micropartículas, denominadas exossomos, secretadas por células cancerígenas, estromais mesenquimais, macrófagos, células dendríticas, linfócitos B e T, mastócitos e células endoteliais<sup>30</sup>.

Esses exossomos estão associados com a transferência bidirecional de mRNAs, microRNAs e outras proteínas entre células malignas e células adjacentes, com indução de alterações na expressão genética no nicho que ocupam. Além disso, a quantidade sérica de exossomos associados a microRNA pode ser utilizada como indicador sensível de LMA por meio de diversos biomarcadores da doença. Como resultado, pode haver alteração na secreção de fatores de crescimento e reprogramação das células do nicho<sup>31,32</sup>.

### Moléculas de adesão

As moléculas de adesão são responsáveis pelo contato célula-célula no microambiente. Estão envolvidas na regulação de vários processos celulares como morfogênese do desenvolvimento, diferenciação, respostas inflamatórias, angiogênese, cicatrização de feridas, progressão tumoral e metástase<sup>33,34</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** Modelo esquemático com as principais moléculas de adesão no microambiente leucêmico. Por meio de diversas moléculas de adesão, as células malignas conseguem interagir com outras células e com estruturas de fixação, importantes para as atividades de progressão leucêmica. CE: Células endoteliais; CEM: Células estromais mesenquimais.

As integrinas são importantes para fixação das células leucêmicas no microambiente, a ligação que elas promovem é capaz de ativar sinalizações pró-sobrevivência. É o caso, por exemplo, das quinases associadas às integrinas que são capazes de interagir com beta integrinas, ativando a via AKT para promover a sobrevivência das células leucêmicas<sup>34,35</sup>.

A N-caderina é uma destas moléculas de adesão envolvidas no microambiente tumoral, com papel relevante no processo de manutenção da autorrenovação das CTL<sup>36</sup>. O CD44 é uma molécula importante para a regulação da migração (*homing*), repopulação (*engraftment*) e manutenção dos estados primitivos das CTL. Níveis aumentados de CD44 também se associam ao surgimento da LMA<sup>37,38</sup>. A maior expressão de CD44 foi constatada em modelos de ratos com leucemia mieloide crônica (LMC), provavelmente por meio do regulador transcricional SCL/TAL1<sup>39</sup>.

Em neutrófilos saudáveis a CD44 não é a principal ligante com a E-selectina, porém em nas células blásticas da leucemia aguda este perfil se altera, com interação maior entre a CD44 e E-selectina, o que causa grande diversidade na expressão e atividade das moléculas de adesão e afeta a migração de blastos para a medula óssea e tecidos extramedulares<sup>38,40</sup>.

A molécula de adesão E-selectina é um componente relevante do nicho vascular das CTH e foi denotada como superexpressa em seios endoteliais do microambiente da LMA. Foi demonstrado que blastos de LMA liberam fatores pró-inflamatórios que aumentam a expressão da E-selectina no endotélio da medula óssea, formando um nicho protetor endotelial de sobrevivência. Na LMC, um de seus papéis no nicho parece ser no repovoamento (*engraftment*) de células iniciadoras de leucemia. Em ambas as formas de leucemia esta molécula se mostra relevante na migração e repovoamento do nicho vascular da medula óssea<sup>38,41,42</sup>.

A adesão de blastos leucêmicos que expressam E-selectina no nicho vascular contribui para sobrevivência de células leucêmicas por via de sinalizações favoráveis, como ativação da via Wnt<sup>43</sup>. Estudo em camundongos constatou que blastos leucêmicos, por meio das vias de sinalização AKT/NF- $\kappa$ B, promoveram maior expressão de receptores em suas células com alto poder de ligação a E-selectina e maiores chances de sobrevivência à quimioterapia e recidiva da doença<sup>42</sup>.

A fibronectina, assim como o ácido hialurônico, pertence à matriz extracelular do microambiente e é produzida por várias células. Estas células quando presentes nos locais de metástases aumentam a deposição de fibronectina, capaz de aglomerar as células hematopoiéticas no novo nicho. Em associação, as células na LMA revestidas com fibronectina possuem maior resistência a apoptose e taxa de sobrevida elevada<sup>26</sup>.

## Moléculas de sinalização

### ***Idolamina 2,3-dioxigenase (IDO)***

A IDO é uma enzima envolvida no metabolismo do aminoácido triptofano e encontra-se suprarregulada em condições de maior inflamação no organismo, como as leucemias. A IDO parece contribuir na diferenciação das células T reguladoras, responsáveis pela imunossupressão das células de defesa. Esta enzima é uma molécula envolvida na modificação do microambiente tumoral por meio de mecanismos de escape da imunovigilância<sup>44</sup>.

### ***CXCL-12***

Associado às atividades de deslocamentos das CTH no microambiente normal o CXCL-12 é importante para vários processos leucêmicos. As células leucêmicas comumente expressam CXCR-4, o receptor de ligação à quimiocina CXCL-12. A interação entre os dois tem se mostrado relevante principalmente na realização da migração (*homing*), retenção (*lodgment*) das células malignas no nicho e para ativação de vias de sinalização pró-sobrevivência<sup>45</sup>.

A interação das CTL com o microambiente via CXCL-12/CXCR-4 possibilita a realização de intercâmbio molecular, com promoção do estado de quimiorresistência, implicado na recaída dos pacientes após a quimioterapia<sup>26</sup>.

### ***Fator de célula tronco (SCF)***

No microambiente tumoral, o SCF está envolvido no processo de migração das células-tronco em detrimento ao CXCL-12. Com a progressão leucêmica ocorre o aumento de estímulos para a produção do SCF e a migração (*homing*) de células malignas se torna quase que exclusivamente exercida via SCF. A capacidade de autorrenovação, proliferação e diferenciação de CTH normais se encontra defeituosa quando submetida à regulação do SCF pelo microambiente tumoral, assim como a secreção desregulada do SCF proporciona a inibição da apoptose das células leucêmicas e permite o desenvolvimento destas células por estímulos parácrinos<sup>26</sup>.

### ***Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)***

Liberado pelas células leucêmicas o VEGF estimula de modo parácrino a proliferação leucêmica e de células endoteliais por meio do estímulo às respostas mitóticas, de sobrevivência, migração, autorrenovação e também pela inibição da apoptose<sup>46</sup>.

Tumores com alta capacidade de metástase possuem maior número de receptores de VEGF, provavelmente em razão da associação entre a neoangiogênese e o potencial metastático do câncer<sup>47</sup>. Os receptores de VEGF também estão presentes em macrófagos e células endoteliais dos tecidos-alvo da metástase, induzindo o aumento da expressão de metaloproteinases de matriz que contribuem na criação do nicho metastático<sup>48</sup>.

O VEGF parece agir coordenando a permeabilidade vascular, além de estimular a dilatação dos vasos linfáticos

por meio da síntese de prostaglandinas e pode beneficiar a locomoção de células tumorais por meio da rede linfática<sup>48</sup>.

Estímulos para a produção do VEGF estão aumentados sob condições hipóxicas. As células estromais presentes no microambiente tumoral e o próprio tumor formam fatores pró-angiogênicos que impulsionam a multiplicação e a migração das células endoteliais resultando na formação de novos vasos sanguíneos responsáveis por aumentar o suporte de oxigênio e a nutrição das células tumorais<sup>48,49</sup>. Além disso, níveis plasmáticos aumentados do VEGF e do seu receptor correlacionam-se com pior prognóstico dos pacientes<sup>47,49</sup>.

#### ***Fator de crescimento de hepatócitos (HGF)***

O HGF pertence a família de fatores de crescimento e há evidências que sua presença no nicho é capaz de regular o desenvolvimento da leucemia. Liberado por basófilos humanos ativados, é considerado fator pró-angiogênico e sua expressão relacionada com o estímulo de crescimento de blastos e migrações de células na LMA. Em pacientes com LMC há maior expressão de HGF provavelmente em razão da basofilia que é frequente na fase acelerada da doença. Tal fato, ao que tudo indica, parece ocorrer em razão da perda ou redução do fator de transcrição IKAROS nos blastos leucêmicos da medula óssea<sup>50</sup>.

Estudo recente em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) demonstrou que tipos peculiares de células do estroma da medula óssea, componentes do microambiente tumoral, produzem o HGF em níveis elevados, concomitante a alta expressão do seu receptor transmembrana, o c-MET. A interação do HGF/c-MET contribui para a expansão do clone leucêmico e favorece a patogênese da LLC<sup>51</sup>.

## **DISCUSSÃO**

Os dados apresentados contribuem para o entendimento holístico acerca das leucemias. Antes pensadas apenas através da ótica das células-tronco malignas, tais neoplasias podem ser vistas numa esfera mais complexa de organização. A importância do microambiente das CTH para essa estruturação leucêmica se apresenta em via dupla: um microambiente alterado facilita o surgimento de neoplasias, da mesma forma que estas progridem a partir de alterações que provocam no microambiente. A esse processo denomina-se transformação leucêmica<sup>19,26</sup>, em que células, moléculas de adesão, fatores e vias de sinalização tem suas funções sequestradas a serviço das células malignas<sup>6</sup>.

O microambiente saudável tende a exercer regulações fisiológicas a fim de concretizar o processo de

hematopoese e dificultar o desenvolvimento e progressão leucêmica, o que corrobora o fato de que apenas o microambiente alterado é permissivo ao câncer. Dessa forma, o meio que as células malignas apresentam para competir com as CTH é alterar a expressão regulatória desse nicho<sup>10,12</sup>. Infere-se que o sequestro do microambiente parece corromper apenas a intensidade e o destino dos estímulos celulares, uma vez que a natureza de suporte é similar no nicho saudável e no tumoral. O nicho osteoblástico alterado, por exemplo, continua a promover quiescência das CTL, o que explica sua participação na quimiorresistência tumoral<sup>16</sup>. As células endoteliais, assim como na hematopoese normal, também são utilizadas pelas células leucêmicas como meio de facilitar a proliferação e disseminação para outros tecidos e órgãos<sup>21,22</sup>.

O status tecidual também é relevante para o microambiente leucêmico, visto que a hipóxia, concomitantemente, representa consequência do crescimento tumoral, como também promove adaptações nas células malignas capazes de promoverem maior resistência ao tumor<sup>7,26</sup>. Ademais, a imunomodulação é importante para iniciação e progressão do câncer, uma vez que envolve a transformação leucêmica de células imunes, alterando seu perfil de expressão, bem como a ativação de citocinas com perfil pró-leucêmico<sup>29</sup>.

As moléculas de adesão tornam possível a comunicação das células malignas com o nicho. Essa comunicação, além de se associar com a ativação de várias vias de sinalizações pró-leucêmicas, também é de suma importância para que as células malignas migrem (*homing*) e se fixem (*lodgment*) no microambiente, a fim de possibilitar a repopulação maligna (*engraftment*)<sup>38,41</sup>. No âmbito dessa comunicação, as moléculas de sinalização representam as principais mensageiras intercelulares, a maioria delas promove diversos estímulos de manutenção das células leucêmicas. Além disso, estão intimamente envolvidas com a quimiorresistência às terapias, com a neoangiogênese e com a formação do nicho metastático<sup>44-49</sup>.

## **CONCLUSÃO**

A transformação leucêmica, seja por mutações primárias nos componentes do microambiente, seja por sequestro de suas funções normais pelas células iniciadoras de leucemia, é relevante para que ocorra a instalação, a progressão, a disseminação e a quimiorresistência tumoral. Por meio da atuação de vários componentes, esse microambiente sustenta as células-tronco leucêmicas e representa caminho promissor para o desenvolvimento de novas terapias antileucêmicas.

**Aspectos éticos:** Os autores declaram não haver conflito de interesses.

**Contribuição dos autores:** *Guisande MTCR* - participou da concepção do estudo, pesquisa, obtenção dos dados e redação do artigo científico. *Lima LJJ* e *Costa GS* - pesquisa, obtenção dos dados e redação do artigo científico. *Sampaio Filho JDR* - interpretação e revisão crítica do artigo científico. *Lopes, MR* - concepção do estudo, orientação, análise, redação e revisão crítica do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Daley GQ. Stem cells and the evolving notion of cellular identity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1680):20140376. doi: <http://doi.org/10.1098/rstb.2014.0376>
2. Sugiyama T, Omatsu Y, Nagasawa T. Niches for hematopoietic stem cells and immune cell progenitors. *Int Immunol.* 2019;31(1):5-11. doi: <http://doi.org/10.1093/intimm/dxy058>
3. Vernot J-P, Bonilla X, Rodriguez-Pardo V, Vanegas ND. Phenotypic and functional alterations of hematopoietic stem and progenitor cells in an in vitro leukemia-induced microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):199. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms18020199>
4. Geyh S, Oz S, Cadeddu RP, Fröbel J, Brückner B, Kündgen A, Fenk R, et al. Insufficient stromal support in MDS results from molecular and functional deficits of mesenchymal stromal cells. *Leukemia.* 2013;27(9):1841-51. doi: <http://doi.org/10.1038/leu.2013.193>
5. Duarte D, Hawkins ED, Akinduro O, et al. Inhibition of endosteal vascular niche remodeling rescues hematopoietic stem cell loss in AML. *Cell Stem Cell.* 2018;22(1):64-77. e6. doi: <http://doi.org/10.1016/j.stem.2017.11.006>
6. Raaijmakers MH, Mukherjee S, Guo S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia. *Nature.* 2010;464(7290):852-7. doi: <http://doi.org/10.1038/nature08851>
7. Kumar B, Garcia M, Weng L, et al. Acute myeloid leukemia transforms the bone marrow niche into a leukemia-permissive microenvironment through exosome secretion. *Leukemia.* 2018;32(3):575-587. doi: <http://doi.org/10.1038/leu.2017.259>
8. Akinduro O, Weber TS, Ang H, et al. Proliferation dynamics of acute myeloid leukaemia and haematopoietic progenitors competing for bone marrow space. *Nat Commun.* 2018;9(1):519. doi: <http://doi.org/10.1038/s41467-017-02376-5>
9. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med.* 1997;3(7):730-7. doi: <http://doi.org/10.1038/nm0797-730>
10. Quail DF, J Taylor M, Postovit LM. Microenvironmental regulation of cancer stem cell phenotypes. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2012;7(3):197-216. doi: <http://dx.doi.org/10.2174/157488812799859838>
11. Chaffer CL, Weinberg RA. How does multistep tumorigenesis really proceed? *Cancer Discov.* 2015;5(1):22-4. doi: <http://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0788>
12. Kim JA, Shim JS, Lee GY, et al. Microenvironmental remodeling as a parameter and prognostic factor of heterogeneous leukemogenesis in acute myelogenous leukemia. *Cancer Res.* 2015;75(11):2222-31. doi: <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3379>
13. Haas S, Trumpp A, Milsom MD. Causes and consequences of hematopoietic stem cell heterogeneity. *Cell Stem Cell.* 2018;22(5):627-638. doi: <http://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.003>
14. Hu X, Shen H, Tian C, et al. Kinetics of normal hematopoietic stem and progenitor cells in a Notch1-induced leukemia model. *Blood.* 2009;114(18):3783-92. doi: <http://doi.org/10.1182/blood-2009-06-227843>
15. Brown G, Sánchez L, Sánchez-García I. Lineage Decision-Making within Normal Haematopoietic and Leukemic Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2247. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms21062247>
16. Lopes MR, Pereira JK, de Melo Campos P, et al. De novo AML exhibits greater microenvironment dysregulation compared to AML with myelodysplasia-related changes. *Sci Rep.* 2017;7:40707. doi: <http://doi.org/10.1038/srep40707>
17. Cuiffo BG, Karnoub AE. Mesenchymal stem cells in tumor development: emerging roles and concepts. *Cell Adh Migr.* 2012;6(3):220-30. doi: <http://doi.org/10.4161/cam.20875>
18. Jacamo R, Chen Y, Wang Z, et al. Reciprocal leukemia-stroma VCAM-1/VLA-4-dependent activation of NF-κB mediates chemoresistance. *Blood.* 2014;123(17):2691-702. doi: <http://doi.org/10.1182/blood-2013-06-511527>
19. Heath JL, Cohn GM, Zaidi SK, Stein GS. The role of cell adhesion in hematopoiesis and leukemogenesis. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):19189-19198. doi: <http://doi.org/10.1002/jcp.28636>
20. Le PM, Andreeff M, Battula VL. Osteogenic niche in the regulation of normal hematopoiesis and leukemogenesis. *Haematologica.* 2018;103(12):1945-1955. doi: <http://doi.org/10.3324/haematol.2018.197004>
21. Goulard M, Dosquet C, Bonnet D. Role of the microenvironment in myeloid malignancies. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(8):1377-1391. doi: <http://doi.org/10.1007/s00018-017-2725-4>
22. Ladikou EE, Sivaloganathan H, Pepper A, Chevassut T. Acute myeloid leukaemia in its niche: the bone marrow microenvironment in acute myeloid leukaemia. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(3):27. doi: <http://doi.org/10.1007/s11912-020-0885-0>
23. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour microenvironment heterogeneity on therapeutic response. *Nature.* 2013;501(7467):346-54. doi: <http://doi.org/10.1038/nature12626>
24. Cabarcas SM, Mathews LA, Farrar WL. The cancer stem cell niche - there goes the neighborhood? *Int J Cancer.* 2011;129(10):2315-27. doi: <http://doi.org/10.1002/ijc.26312>
25. Schmitt-Graeff AH, Nitschke R, Zeiser R. The hematopoietic niche in myeloproliferative neoplasms. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:347270. doi: <http://doi.org/10.1155/2015/347270>
26. Wang A, Zhong H. Roles of the bone marrow niche in hematopoiesis, leukemogenesis, and chemotherapy resistance in acute myeloid leukemia. *Hematology.* 2018;23(10):729-739. doi: <http://doi.org/10.1080/10245332.2018.1486064>
27. Mussai F, De Santo C, Abu-Dayyeh I, et al. Acute myeloid leukemia creates an arginase-dependent immunosuppressive microenvironment. *Blood.* 2013;122(5):749-58. doi: <http://doi.org/10.1182/blood-2013-01-480129>



28. Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):73-86. doi: <http://doi.org/10.1038/nri3789>
29. Binder S, Luciano M, Horejs-Hoeck J. The cytokine network in acute myeloid leukemia (AML): A focus on pro-and anti-inflammatory mediators. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;43:8-15. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.08.004>
30. Jaiswal R, Luk F, Gong J, Mathys JM, Grau GER, Bebawy M. Microparticle conferred microRNA profiles-implications in the transfer and dominance of cancer traits. *Mol Cancer*. 2012;11:37. doi: <http://doi.org/10.1186/1476-4598-11-37>
31. Corrado C, Raimondo S, Saieva L, Flugy AM, De Leo G, Alessandro R. Exosome-mediated crosstalk between chronic myelogenous leukemia cells and human bone marrow stromal cells triggers an interleukin 8-dependent survival of leukemia cells. *Cancer Lett*. 2014;348(1-2):71-6. doi: <http://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.03.009>
32. Fernandes Q. MicroRNA: Defining a new niche in Leukemia. *Blood Rev*. 2017;31(3):129-138. doi: <http://doi.org/10.1016/j.blre.2016.11.003>
33. Mashreghi M, Azarpara H, Bazaz MR, et al. Angiogenesis biomarkers and their targeting ligands as potential targets for tumor angiogenesis. *J Cell Physiol*. 2018;233(4):2949-2965. doi: <http://doi.org/10.1002/jcp.26049>
34. Harjunpää H, Lllort Asens M, Guenther C, Fagerholm SC. Cell adhesion molecules and their roles and regulation in the immune and tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2019;10:1078. doi: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01078>
35. Sanchez VE, Nichols C, Kim HN, Gang EJ, Kim YM. Targeting PI3K signaling in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):412. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms20020412>
36. Windisch R, Pirschtat N, Kellner C, et al. Oncogenic deregulation of cell adhesion molecules in leukemia. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):311. doi: <http://doi.org/10.3390/cancers11030311>
37. Quere R, Andradottir S, Brun A, et al. High levels of the adhesion molecule CD44 on leukemic cells generate acute myeloid leukemia relapse after withdrawal of the initial transforming event. *Leukemia*. 2011;25(3):515-26. doi: <http://doi.org/10.1038/leu.2010.281>
38. Spertini C, Baisse B, Bellone M, Gikic M, Smirnova T, Spertini O. Acute myeloid and lymphoblastic leukemia cell interactions with endothelial selectins: critical role of PSGL-1, CD44 and CD43. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1253. doi: <http://doi.org/10.3390/cancers11091253>
39. Godavathy PS, Kumar R, Herkt SC, et al. The vascular bone marrow niche influences outcome in chronic myeloid leukemia via the E-selectin-SCL/TAL1-CD44 axis. *Haematologica*. 2020;105(1):136-147. doi: <http://doi.org/10.3324/haematol.2018.212365>
40. Morath I, Hartmann T, Orian-Rousseau V. CD44: more than a mere stem cell marker. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;81(Pt A):166-173. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.09.009>
41. Krause DS, Lazarides K, Lewis JB, von Andrian UH, Van Etten RA. Selectins and their ligands are required for homing and engraftment of BCR-ABL1+ leukemic stem cells in the bone marrow niche. *Blood*. 2014;123(9):1361-71. doi: <http://doi.org/10.1182/blood-2013-11-538694>
42. Barbier V, Erhani J, Fiveash C, et al. Endothelial E-selectin inhibition improves acute myeloid leukaemia therapy by disrupting vascular niche-mediated chemoresistance. *Nat Commun*. 2020 Apr 27;11(1):2042. doi: <http://doi.org/10.1038/s41467-020-15817-5>
43. Chien S, Haq SU, Pawlus M, et al. Adhesion of acute myeloid leukemia blasts to E-selectin in the vascular niche enhances their survival by mechanisms such as Wnt activation. *Blood*. 2013;122(21):61. <http://doi.org/10.1182/blood.V122.21.61.61>
44. Mansour I, Zayed RA, Said F, Latif LA. Indoleamine 2, 3-dioxygenase and regulatory T cells in acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2016;21(8):447-53. doi: <http://doi.org/10.1080/10245332.2015.1106814>
45. Yanagisawa B, Ghiaur G, Smith BD, Jones RJ. Translating leukemia stem cells into the clinical setting: harmonizing the heterogeneity. *Exp Hematol*. 2016;44(12):1130-1137. doi: <http://doi.org/10.1016/j.exphem.2016.08.010>
46. Song M, Wang H, Ye Q. Increased circulating vascular endothelial growth factor in acute myeloid leukemia patients: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020;9(1):103. doi: <http://doi.org/10.1186/s13643-020-01368-9>
47. Lu RM, Chiu CY, Liu IJ, Chang YL, Liu YJ, Wu HC. Novel human Ab against vascular endothelial growth factor receptor 2 shows therapeutic potential for leukemia and prostate cancer. *Cancer Sci*. 2019;110(12):3773-3787. doi: <http://doi.org/10.1111/cas.14208>
48. Ceci C, Atzori MG, Lacal PM, Graziani G. Role of VEGFs/VEGFR-1 Signaling and its inhibition in modulating tumor invasion: Experimental evidence in different metastatic cancer models. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1388. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms21041388>
49. Palodetto B, Duarte ASS, Lopes MR, Adolfo Corrocher F, Roversi FM, Soares Niemann F, Priscila Vieira Ferro K, Leda Figueiredo Longhini A, Melo Campos P, Favaro P, Teresinha Olalla Saad S. SEMA3A partially reverses VEGF effects through binding to neuropilin-1. *Stem Cell Res*. 2017;22:70-78. doi: <http://doi.org/10.1016/j.scr.2017.05.012>
50. Marone G, Gambardella AR, Mattei F, Mancini J, Schiavoni G, Varricchi G. Basophils in tumor microenvironment and surroundings. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1224:21-34. doi: [http://doi.org/10.1007/978-3-030-35723-8\\_2](http://doi.org/10.1007/978-3-030-35723-8_2)
51. Giannoni P, Fais F, Cutrona G, Totero D. Hepatocyte growth factor: a microenvironmental resource for leukemic cell growth. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):292. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms20020292>

Recebido: 02.09.2020

Aceito: 27.05.2022