




**O PAPEL DOS MACRÓFAGOS M2 ASSOCIADOS A TUMOR NA GÊNESE DO
OSTEOSSARCOMA: MECANISMOS INVASIVOS**

**THE ROLE OF TUMOR-ASSOCIATED M2 MACROPHAGES IN
OSTEOSARCOMA GENESIS: INVASIVE MECHANISMS**

**EL PAPEL DE LOS MACRÓFAGOS M2 ASOCIADOS A TUMORES EN LA
GÉNESIS DEL OSTEOSARCOMA: MECANISMOS INVASIVOS**

 <https://doi.org/10.56238/levv17n57-023>

Data de submissão: 09/01/2026

Data de publicação: 09/02/2026

Carlos Alberto Pereira da Silva Junior

Graduando em medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

E-mail: Lcarlosalberto553@gmail.com

Beatriz Maria de Carvalho Paixao

Pós-Doutora

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Clínica Médica

E-mail: bmcpaixao@hotmail.com

Jose Eduardo Kenzo Murata

Graduando em medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

E-mail: kenzomurata94@hotmail.com

Lucas Cauê Barbosa

Graduando em medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

E-mail: lucascaue435@gmail.com

Luana Souza

Graduando em medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

E-mail: luanasouzaa1@gmail.com

Nathalia Bezerra de Souza Rates

Graduando em medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

E-mail: nathaliarates6@hotmail.com

Victória Dias da Silva

Graduando em medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

E-mail: Victoriadias138@gmail.com

RESUMO

A resposta imune inata é regulada por diferentes tipos celulares, entre os quais os macrófagos desempenham um papel central devido à sua notável plasticidade funcional. Esses fagócitos são capazes de assumir diferentes fenótipos de acordo com estímulos ambientais, posicionando-se ao longo de um espectro funcional que varia de um perfil pró-inflamatório (M1) a um anti-inflamatório (M2). Os macrófagos M1 são induzidos por citocinas do tipo Th1 e estímulos microbianos, como LPS e agonistas de TLRs, e são caracterizados pela produção de citocinas inflamatórias, como IL-6, além da expressão de altos níveis de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC I e II), sendo essenciais na defesa contra células tumorais. Em contraste, os macrófagos M2 são ativados por diferentes estímulos e estão subdivididos nos subtipos M2a, M2b, M2c e M2d, com funções que envolvem resolução da inflamação, reparo tecidual e promoção da angiogênese. Todos compartilham um perfil imunossupressor, sendo frequentemente associados à progressão tumoral. Dentre os macrófagos do tipo M2, destacam-se os macrófagos associados a tumores (TAMs), que predominam no microambiente tumoral (TME) e exercem funções que favorecem a evasão da resposta imune, a proliferação tumoral, a angiogênese e a resistência a tratamentos. Um dos mecanismos-chave utilizados pelos TAMs para suprimir a resposta imune é a expressão de Arginase-1, enzima que inibe a ativação de linfócitos T, contribuindo para a evasão imunológica das células tumorais. Diante desse cenário, a distinção entre os fenótipos M1 e M2 é reconhecida como parte de um contínuo de ativação, permitindo que os macrófagos transitem entre estados funcionais conforme o contexto microambiental. A compreensão desses mecanismos e da plasticidade dos macrófagos no TME tem grande relevância clínica, pois permite o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas em oncologia. Estratégias que visem reprogramar TAMs do fenótipo M2 para o fenótipo M1, ou que inibam alvos como a Arginase-1, representam alternativas promissoras para restaurar a atividade efetora das células T e potencializar a resposta antitumoral. Assim, os achados apresentados contribuem para a identificação de novos alvos terapêuticos e para a elaboração de imunoterapias mais eficazes e personalizadas contra o câncer.

Palavras-chave: Macrófagos. Fenótipos M1 e M2. Osteossarcoma. Imunossupressão. Microambiente Tumoral.

ABSTRACT

Innate immune responses are tightly regulated by various cell types, with macrophages playing a central role due to their remarkable functional plasticity. These cells can polarize into different phenotypes in response to environmental stimuli, forming a functional spectrum ranging from the pro-inflammatory M1 to the anti-inflammatory M2 phenotype. M1 macrophages are induced by Th1 cytokines and microbial components such as LPS and TLR agonists. They are characterized by the production of inflammatory cytokines like IL-6 and by the high expression of major histocompatibility complex molecules (MHC I and II), which are essential for antitumor immunity. Conversely, M2 macrophages respond to a variety of stimuli and are subdivided into M2a, M2b, M2c, and M2d subtypes, each associated with functions such as inflammation resolution, tissue repair, and angiogenesis. Despite their functional differences, all M2 subtypes share immunosuppressive features and are commonly associated with tumor progression. Among them, tumor-associated macrophages (TAMs) are predominantly of the M2 type and are highly abundant within the tumor microenvironment (TME), where they promote immune evasion, tumor proliferation, angiogenesis, and therapeutic resistance. One key immunosuppressive mechanism used by TAMs is the expression of Arginase-1, an enzyme that inhibits T cell-mediated immune responses, thereby facilitating tumor immune evasion. Notably, the distinction between M1 and M2 macrophages is not absolute but represents a dynamic and reversible continuum of activation states that can shift according to changes in the local

microenvironment. Understanding the mechanisms underlying macrophage plasticity and function in the TME holds significant clinical potential. Therapeutic strategies aimed at reprogramming TAMs from an M2 to an M1 phenotype, or targeting key molecules such as Arginase-1, offer promising avenues for restoring T cell activity and enhancing antitumor immune responses. Therefore, the findings discussed provide valuable insights into tumor immunology and highlight potential targets for the development of more effective and personalized immunotherapies for cancer treatment.

Keywords: Macrophages. M1 and M2 Phenotypes. Osteosarcoma. Immunosuppression. Tumor Microenvironment.

RESUMEN

La respuesta inmunitaria innata está regulada por diferentes tipos celulares, entre los cuales los macrófagos desempeñan un papel central debido a su notable plasticidad funcional. Estos fagocitos son capaces de asumir diferentes fenotipos según los estímulos ambientales, posicionándose a lo largo de un espectro funcional que abarca desde un perfil proinflamatorio (M1) hasta uno antiinflamatorio (M2). Los macrófagos M1 son inducidos por citocinas de tipo Th1 y estímulos microbianos, como los agonistas de LPS y TLR, y se caracterizan por la producción de citocinas inflamatorias, como la IL-6, además de la expresión de altos niveles de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC I y II), siendo esenciales en la defensa contra las células tumorales. Por el contrario, los macrófagos M2 se activan por diferentes estímulos y se subdividen en los subtipos M2a, M2b, M2c y M2d, con funciones que involucran la resolución de la inflamación, la reparación tisular y la promoción de la angiogénesis. Todos comparten un perfil inmunosupresor, que frecuentemente se asocia con la progresión tumoral. Entre los macrófagos de tipo M2, destacan los macrófagos asociados a tumores (MAT), que predominan en el microambiente tumoral (EMT) y desempeñan funciones que favorecen la evasión inmunitaria, la proliferación tumoral, la angiogénesis y la resistencia a los tratamientos. Uno de los mecanismos clave que utilizan los MAT para suprimir la respuesta inmunitaria es la expresión de la arginasa-1, una enzima que inhibe la activación de los linfocitos T, contribuyendo así a la evasión inmunológica de las células tumorales. Ante este escenario, la distinción entre los fenotipos M1 y M2 se reconoce como parte de un continuo de activación, permitiendo a los macrófagos transicionar entre estados funcionales según el contexto microambiental. Comprender estos mecanismos y la plasticidad de los macrófagos en el EMT tiene gran relevancia clínica, ya que permite el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos en oncología. Las estrategias dirigidas a reprogramar los TAM de fenotipo M2 al fenotipo M1, o que inhiben dianas como la arginasa-1, representan alternativas prometedoras para restaurar la actividad efectora de los linfocitos T y potenciar la respuesta antitumoral. Por lo tanto, los hallazgos presentados contribuyen a la identificación de nuevas dianas terapéuticas y al desarrollo de inmunoterapias más eficaces y personalizadas contra el cáncer.

Palabras clave: Macrófagos. Fenotipos M1 y M2. Osteosarcoma. Inmunosupresión. Microambiente Tumoral.

1 INTRODUÇÃO

Os tumores são conceituados, como um aglomerado celular em processo proliferativo descontrolado o qual não apresenta resposta da maquinaria de controle do ciclo celular. No conceito da formação tumoral, uma célula mutada passa a apresentar características que lhe dão a capacidade de se sobressair em relação às células normais que a circundam em prol de seu benefício próprio. Nesse contexto, o câncer é resultado de falhas nos mecanismos reguladores do desenvolvimento e proliferação celular. Tendo em vista que a regulação da proliferação, diferenciação e morte celular são realizadas por uma engenharia molecular, evidências apontam para as perdas consecutivas desses fatores de controle de sobrevivência e duplicação para o processo de tumorigênese, o que reverbera a transformação de células normais em malignas (Lopes A et al.,2013).

Outrossim, as células tumorais adquirem características as quais possibilitam a formação do tumor como a autossuficiência em sinais proliferativos em que as células tumorais têm a capacidade de gerar seus próprios fatores de crescimento, que ativam seus respectivos receptores, promovendo uma proliferação celular autócrina. Esse processo de sinalização pode ser desregulado quando há um aumento no número de receptores na superfície das células tumorais, resultando em uma resposta exagerada a esses fatores de crescimento; também a instabilidade aos sinais anti-proliferativos em que os genes responsáveis pela supressão tumoral estão frequentemente relacionados ao controle do crescimento celular. Assim, mutações que inativam esses genes favorecem o crescimento celular descontrolado. (Lopes A et al.,2013).

Além do mais, há o potencial replicativo ilimitado, nesse contexto é amplamente reconhecido que, para formar tumores visíveis a olho nu, uma célula tumoral precisa ter a capacidade de replicação ilimitada. Para se tornar cancerígena, uma célula precisa evitar a senescência e alcançar a imortalidade, ou seja, deve adquirir a habilidade de se replicar de forma indefinida. Várias evidências sugerem que os telômeros, responsáveis por proteger as extremidades dos cromossomos, estão envolvidos na manutenção dessa capacidade de proliferação sem limites. Outrossim, a angiogênese sustentada é outro mecanismo que participa na formação tumoral. Assim, à medida que um tumor cresce, as células se afastam dos vasos sanguíneos que suprem o tecido, e a neovascularização associada ao tumor, formada por meio do processo de angiogênese, atende a essas demandas. Vale ressaltar que durante o desenvolvimento tumoral, o processo angiogênico permanece quase sempre ativo, o que faz com que a vascularização continue a formar novos vasos, contribuindo para a expansão e crescimento do tumor. Sabe-se que células do sistema imunológico, como macrófagos, mastócitos e precursores mielóides, desempenham um papel relevante na angiogênese patológica. Ao se infiltrarem nas lesões iniciais, essas células não apenas ajudam a ativar e sustentar a formação de novos vasos sanguíneos, mas também contribuem para a invasão local e protegem a vasculatura dos efeitos adversos de terapias direcionadas às células

endoteliais. Outros mecanismos importantes são a invasão e a metástase, tendo início com a penetração local, seguida pela migração das células tumorais para os vasos sanguíneos ou linfáticos, sua disseminação, ingresso em órgãos distantes, formação de pequenos agrupamentos de células tumorais (micrometástases) e, finalmente, o desenvolvimento das células em tumores visíveis (colonização)(Lopes A et al.,2013).

Ainda nessa conjuntura, a reprogramação do metabolismo energético faz-se essencial ao desenvolvimento do tumor visto que as células tumorais, mesmo em condições ricas em oxigênio, conseguem reconfigurar seu metabolismo da glicose, favorecendo uma via glicolítica anaeróbica. Dessa maneira, a geração de energia passa a depender de um processo metabólico denominado “glicólise aeróbica”. A reprogramação do metabolismo energético é uma característica que a célula tumoral adquire para sobreviver em condições de baixo oxigênio, além de potencializar sua capacidade de se multiplicar. Por fim, vale destacar a evasão ao sistema imune em que certas células conseguem escapar da vigilância do sistema imunológico ao diminuir a expressão de proteínas que apresentam antígenos em sua superfície, dificultando o reconhecimento por linfócitos citotóxicos. As células tumorais conseguem atrair células do sistema imunológico que têm um efeito imunossupressor significativo, como as células T reguladoras (Treg). Essas células reduzem a atividade citotóxica dos linfócitos, favorecendo a criação de um ambiente que permite a progressão do tumor (Lopes A et al.,2013).

Atualmente sabe-se que a biologia tumoral não pode ser totalmente compreendida sem considerar os diferentes tipos celulares presentes no microambiente tumoral (MT). Cada vez mais, é reconhecido que o microambiente celular desempenha um papel crucial tanto na formação quanto na progressão do tumor. Ainda, a interação entre as células tumorais e os componentes do microambiente (como a matriz extracelular, fibroblastos, células inflamatórias, entre outros.) pode gerar efeitos que tanto favorecem como dificultam o desenvolvimento do tumor (Lopes A et al.,2013).

No que diz respeito ao osteossarcoma, trata-se de um tumor maligno derivado do tecido mesenquimal, em que as células cancerígenas produzem tecido ósseo e osteóide. A maioria dos casos tem origem no canal medular, sendo classificada como osteossarcoma central, ou clássico. O OS pode ser resultado da transformação sarcomatosa de lesões benignas anteriores, como a doença de Paget, displasia fibrosa e osteomielite crônica; em regiões que foram previamente submetidas à radiação; ou como uma neoplasia secundária associada a fatores genéticos, como ocorre em indivíduos com retinoblastoma (Lopes A et al.,2013). O osteossarcoma, também chamado de sarcoma osteogênico, é o câncer mais incidente, responsável por cerca de 1/5 das neoplasias ósseas benignas e malignas. Ainda, vale salientar que, o OS pode afetar qualquer osso, entretanto apresenta tropismo para as metáfises dos ossos longos, sendo o fêmur distal mais acometido que o úmero proximal(Rickel K et al.,2016).Essa ocorrência do OS mais frequente na região metafisária próximo à placa de crescimento

dos ossos longos, local esse característico do aumento rápido durante a adolescência, demonstra a íntima relação entre o desenvolvimento ósseo e a formação do osteossarcoma (Savage AS, Mirabello L.,2011). No viés histológico o OS pode ser dividido em telangiectasia, de células pequenas, de superfície de alto grau , periosteal e parosteal, sendo o OS intramedular de alto grau o tipo mais comum na infância e adolescência(Rickel K et al.,2016).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo trata-se de uma revisão bibliográfica cujo objetivo foi descrever o papel dos macrófagos M2 associados a tumor (TAMs) na gênese e progressão do osteossarcoma, com ênfase nos mecanismos invasivos e imunossupressores.

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre fevereiro e setembro de 2025, nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scielo, LILACS e Google Acadêmico, utilizando os descritores: **macrophages, tumor-associated macrophages, osteosarcoma, immunosuppression, tumor microenvironment, M1 macrophages e M2 macrophages.** Foram combinados operadores booleanos AND e OR para ampliar a busca.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas ou narrativas, e estudos experimentais publicados entre 2007 e 2025, em português ou inglês, que abordassem a polarização de macrófagos e sua relação com o desenvolvimento/progressão do osteossarcoma. Foram excluídos estudos que não apresentavam relação direta com o tema ou que tratavam de neoplasias diferentes do osteossarcoma sem abordagem da polarização dos macrófagos.

Inicialmente, foram avaliados os títulos e resumos para elegibilidade ; em seguida, os artigos selecionados foram lidos integralmente. As informações relevantes foram extraídas e organizadas de forma descritiva, destacando os mecanismos biológicos dos macrófagos M1/M2, suas implicações clínicas e terapêuticas no microambiente do osteossarcoma.

Este estudo utilizou apenas fontes secundárias de domínio público e não envolveu experimentação com seres humanos ou animais, dispensando, portanto, apreciação de Comitê de Ética em Pesquisa.

3 RESULTADOS

A análise da literatura revela que os macrófagos desempenham um papel central na regulação da resposta imune inata, assumindo diferentes fenótipos de acordo com estímulos ambientais. Os macrófagos do tipo M1 apresentam um perfil pró-inflamatório, sendo ativados por citocinas Th1 e estímulos microbianos, como LPS e agonistas de TLRs. Eles produzem citocinas como IL-6, além de apresentarem alto nível de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC I e II), fundamentais na resposta contra tumores.

Em contrapartida, os macrófagos M2 possuem um perfil anti-inflamatório e são geralmente associados à progressão tumoral. Estes são subdivididos nos subtipos M2a, M2b, M2c e M2d, que diferem entre si quanto aos estímulos de ativação e funções desempenhadas, como regeneração tecidual, resolução da inflamação e promoção da angiogênese. Apesar dessa diversidade funcional, todos os subtipos M2 compartilham de características semelhantes, favorecendo um ambiente imunossupressor.

Os macrófagos associados a tumores (TAMs), predominantemente do tipo M2, estão presentes no microambiente tumoral (TME) e desempenham papel crucial na promoção da angiogênese, evasão imune, invasão tumoral e resistência terapêutica. Sua plasticidade fenotípica permite adaptação contínua aos sinais do TME, contribuindo para a manutenção da progressão neoplásica.

Além disso, foi observado que todos os subtipos M2 expressam Arginase-1, resultando na supressão das respostas imunes mediadas por células T. Este mecanismo é uma via efetiva utilizada pelas células tumorais para evasão imunológica.

Por fim, constatou-se que a distinção entre os fenótipos M1 e M2 não é absoluta, mas sim parte de um espectro funcional contínuo, no qual os macrófagos podem transitar entre diferentes estados de ativação em resposta a alterações do microambiente.

Com base nos resultados apresentados, é possível vislumbrar diversas aplicações no desenvolvimento de tratamentos oncológicos mais eficazes. A compreensão detalhada da plasticidade dos macrófagos e de seus fenótipos, especialmente da predominância dos TAMs do tipo M2 no microambiente tumoral, abre caminho para estratégias terapêuticas que visem reprogramar esses macrófagos para um perfil mais pró-inflamatório (M1), favorecendo a resposta antitumoral. Além disso, a inibição de enzimas como a Arginase-1, comumente expressa pelos subtipos M2, pode restaurar a atividade das células T, fortalecendo a resposta imune contra o câncer. Assim, os achados descritos não apenas elucidam mecanismos importantes de evasão imunológica, mas também fornecem alvos promissores para terapias imunomodulatórias mais direcionadas e eficientes.

4 DISCUSSÃO

Os macrófagos são células do sistema imunológico inato que exercem funções fundamentais na defesa do corpo e na regulação da homeostase dos tecidos, apresentando diferentes tipos. O fenótipo M1 é ativado por citocinas TH1, como o interferon-gama, por componentes bacterianos, como o lipopolissacarídeo (LPS), e por agonistas dos receptores Toll-like (TLR). Esses macrófagos se distinguem pela produção de várias substâncias pró-inflamatórias, como IL-6, IL-12, IL-23 e TNF-alfa. Além disso, apresentam altos níveis de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, nas classes 1 e 2, essenciais para a apresentação de antígenos relacionados ao tumor. Portanto, os macrófagos M1 desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória e na defesa imunológica

contra o câncer. Em contraste, os macrófagos M2 possuem uma atividade predominantemente anti-inflamatória e favorecem o desenvolvimento tumoral. Eles podem ser classificados em diferentes subtipos : M2a, M2b, M2c e M2d. As citocinas Th2, como IL-4 e IL-13, estimulam a transformação do macrófago para o fenótipo M2a. Por outro lado, a ativação dos receptores Toll-like (TRLs) e a formação de complexos imunes levam à diferenciação para o subtipo M2b, enquanto a IL-10 favorece a polarização dos macrófagos para o subtipo M2c.(Chanmee T et al.,2014) Ademais, os macrófagos associados ao tumor (TAMs), encontrados no microambiente tumoral (TME), têm um papel fundamental na manutenção e progressão das células cancerígenas. Esses macrófagos estão envolvidos na formação de um ambiente imunossupressor no tumor, contribuindo para a produção de diversos mediadores inflamatórios, fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas e outros elementos. Os TAMs influenciam processos como angiogênese, comportamento metastático das células tumorais e resistência a múltiplos tratamentos. Dentro do TME, eles podem facilitar a disseminação das células cancerígenas, estando localizados em áreas estromais e perivasculares. A formação de novos vasos sanguíneos, ou angiogênese, ocorre especialmente nas zonas de hipóxia e nas regiões do TME com pouca vascularização. Os TAMs têm uma capacidade de diferenciação considerada “plástica”, o que significa que eles podem expressar diferentes fenótipos temporariamente, de acordo com os sinais específicos do microambiente ao seu redor (Dallavalasa S et al.,2021).

Os macrófagos M1 e M2 são formas diferenciadas de fagócitos mononucleares, com características e funções próprias. Porém, no corpo humano, os macrófagos podem assumir vários fenótipos dependendo do ambiente e dos sinais que recebem. Durante infecções, muitos patógenos desenvolvem mecanismos para driblar a ação dos macrófagos, muitas vezes manipulando a polarização dessas células para favorecer a infecção (Strizova Z et al.,2023).

Enquanto os macrófagos M1 apresentam uma característica pró-inflamatória, induzidos pelo fator de necrose tumoral α (TNF- α), o interferon- γ (IFN- γ), além do fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF), os macrófagos com fenótipo M2 apresentam níveis elevados de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- β , estando envolvidos na supressão da resposta imune. Existem vários tipos de macrófagos M2, classificados conforme suas funções e os marcadores que expressam na superfície celular. Porém, esses grupos não são totalmente distintos, pois compartilham características fenotípicas e funções que se sobrepõem, mostrando que a distinção entre eles é mais gradual do que absoluta (Strizova Z et al.,2023).

Ademais, os macrófagos M2 apresentam diferentes fenótipos, os quais apresentam ações diferentes. O subtipo M2a controla a regeneração do tecido e o processo de cicatrização das feridas mediados por interleucinas como a IL-4, apresentando grande capacidade de fagocitose de células apoptóticas e detritos devido a sua grande expressão de receptores de manose (CD206).

Outrossim, a ativação dos macrófagos M2b se dá frente a presença de imunocomplexos e agonistas dos receptores do tipo Toll-like (TLR), apresentando elevada produção de citocinas anti-inflamatórias como, por exemplo, a IL-10. Essa interleucina, por sua vez, juntamente com os glicocorticoides induzem a diferenciação de macrófagos M2c, os quais participam da fase tardia das reações imunológicas e no processo de resolução da inflamação. Esse subtipo, ainda, caracteriza-se pela alta expressão de receptores scavenger CD163, responsáveis pela purificação de complexos haptoglobina/hemoglobina. Por fim, o subtipo M2d se relaciona ao reparo tecidual e ao processo de invasão de células cancerígenas *in vitro*, tendo seu processo de diferenciação regido pela estimulação de receptores agonistas de adenosina (Strizova Z et al.,

Dessa maneira, embora cada categoria do subtipo M2 apresente um perfil distinto de expressão genética, todas compartilham a característica de produzir altos níveis de IL-10 e do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA), além de baixos níveis de IL-12. Ainda no que diz respeito aos macrófagos M2, todos os seus diferentes fenótipos apresentam a característica de produzirem a Arginase-1, enzima capaz de metabolizar a L-arginina a qual se trata de um substrato da óxido nítrico sintase induzível (iNOS), levando, assim, à inibição das respostas imunes mediadas pelas células T (Essandoh K et al., 2016)⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do papel multifacetado dos macrófagos no contexto tumoral, torna-se evidente que essas células imunes não apenas respondem ao ambiente ao seu redor, mas também o moldam de maneira decisiva. A capacidade de transitar entre diferentes estados funcionais confere aos macrófagos um papel ambíguo na evolução do câncer, podendo tanto conter quanto favorecer o crescimento tumoral. Compreender essa dinâmica é essencial para a construção de abordagens terapêuticas mais precisas, que considerem não apenas a eliminação do tumor, mas também a modulação inteligente da resposta imune. Nesse sentido, direcionar estratégias para reeducar ou inibir a atuação pró-tumoral dos macrófagos representa uma perspectiva promissora na busca por tratamentos mais eficazes e duradouros contra o câncer. Assim, este estudo reforça a importância de se considerar o sistema imunológico como um aliado estratégico na luta contra a doença, ampliando as possibilidades para a imunoterapia oncológica.

REFERÊNCIAS

- Borges da Silva H, Fonseca R, Pereira RM, Cassado Ados A, Álvarez JM, D'Império Lima MR. Splenic Macrophage Subsets and Their Function during Blood-Borne Infections. *Front Immunol*. 2015 Sep 22;6:480. doi: 10.3389/fimmu.2015.00480. PMID: 26441984; PMCID: PMC4585205.
- Cai Z, Cao Y, Luo Y, Hu H, Ling H. Signalling mechanism(s) of epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells in tumour therapeutic resistance. *Clin Chim Acta*. 2018 Aug;483:156-163. Doi: 10.1016/j.cca.2018.04.033. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29709449.
- Cersosimo F, Lonardi S, Bernardini G, Telfer B, Mandelli GE, Santucci A, Vermi W, Giurisato E. Tumor-Associated Macrophages in Osteosarcoma: From Mechanisms to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 23;21(15):5207. Doi: 10.3390/ijms21155207. PMID: 32717819; PMCID: PMC7432207.
- Chanmee T, Ontong P, Konno K, Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2014 Aug 13;6(3):1670-90. Doi: 10.3390/cancers6031670. PMID: 25125485; PMCID: PMC4190561.
- Corre I, Verrecchia F, Crenn V, Redini F, Trichet V. The Osteosarcoma Microenvironment: A Complex But Targetable Ecosystem. *Cells*. 2020 Apr 15;9(4):976. Doi: 10.3390/cells9040976. PMID: 32326444; PMCID: PMC7226971.
- Dallavalasa S, Beeraka NM, Basavaraju CG, Tulimilli SV, Sadhu SP, Rajesh K, Aliev G, Madhunapantula SV. The Role of Tumor Associated Macrophages (TAMs) in Cancer Progression, Chemoresistance, Angiogenesis and Metastasis – Current Status. *Curr Med Chem*. 2021;28(39):8203-8236. Doi: 10.2174/0929867328666210720143721. PMID: 34303328.
- Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Jun;459:40-7. Doi: 10.1097/BLO.0b013e318059b8c9. PMID: 17414166.
- Essandoh K, Li Y, Huo J, Fan GC. MiRNA-Mediated Macrophage Polarization and its Potential Role in the Regulation of Inflammatory Response. *Shock*. 2016 Aug;46(2):122-31. doi: 10.1097/SHK.0000000000000604. PMID: 26954942; PMCID: PMC4949115.
- Franceschini N, Lam SW, Cleton-Jansen AM, Bovée JVMG. What's new in bone forming tumours of the skeleton? *Virchows Arch*. 2020 Jan;476(1):147-157. Doi: 10.1007/s00428-019-02683-w. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31741049; PMCID: PMC6969005
- Gianferante DM, Mirabello L, Savage AS. Germline and somatic genetics of osteosarcoma – connecting aetiology, biology and therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Aug;13(8):480-491. Doi: 10.1038/nrendo.2017.16. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28338660.
- Han Y, Guo W, Ren T, Huang Y, Wang S, Liu K, Zheng B, Yang K, Zhang H, Liang X. Tumor-associated macrophages promote lung metastasis and induce epithelial-mesenchymal transition in osteosarcoma by activating the COX-2/STAT3 axis. *Cancer Lett*. 2019 Jan;440-441:116-125. Doi: 10.1016/j.canlet.2018.10.011. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30343113.
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009 Jun;119(6):1420-8. Doi: 10.1172/JCI39104. Erratum in: *J Clin Invest*. 2010 May 3;120(5):1786. PMID: 19487818; PMCID: PMC2689101.

Lin S, Dai Y, Han C, Han T, Zhao L, Wu R, Liu J, Zhang B, Huang N, Liu Y, Lai S, Shi J, Wang Y, Lou M, Xie J, Cheng Y, Tang H, Yao H, Fang H, Zhang Y, Wu X, Shen L, Ye Y, Xue L, Wu ZB. Single-cell transcriptomics reveal distinct immune-infiltrating phenotypes and macrophage-tumor interaction axes among different lineages of pituitary neuroendocrine tumors. *Genome Med.* 2024 Apr 24;16(1):60. doi: 10.1186/s13073-024-01325-4. PMID: 38658971; PMCID: PMC11040908.

LOPES, Ademar; CHAMMAS, Roger; IYAYASU, Hirofumi. *Oncologia para a graduação*. 3. Ed. São Paulo: Lemar, 2013. 752 p.

Mirabello L, Zhu B, Koster R, Karlins E, Dean M, Yeager M, Gianferante M, Spector LG, Morton LM, Karyadi D, Robison LL, Armstrong GT, Bhatia S, Song L, Pankratz N, Pinheiro M, Gastier-Foster JM, Gorlick R, de Toledo SRC, Petrilli AS, Patino-Garcia A, Lecanda F, Gutierrez-Jimeno M, Serra M, Hattinger C, Picci P, Scotlandi K, Flanagan AM, Tirabosco R, Amary MF, Kurucu N, Ilhan IE, Ballinger ML, Thomas DM, Barkauskas DA, Mejia-Baltodano G, Valverde P, Hicks BD, Zhu B, Wang M, Hutchinson AA, Tucker M, Sampson J, Landi MT, Freedman ND, Gapstur S, Carter B, Hoover RN, Chanock SJ, Savage AS. Frequency of Pathogenic Germline Variants in Cancer-Susceptibility Genes in Patients With Osteosarcoma. *JAMA Oncol.* 2020 May 1;6(5):724-734. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0197. PMID: 32191290; PMCID: PMC7082769.

Moriarty BS, Otto GM, Rahrmann EP, Rathe SK, Wolf NK, Weg MT, Manlove LA, LaRue RS, Temiz NA, Molyneux SD, Choi K, Holly KJ, Sarver AL, Scott MC, Forster CL, Modiano JF, Khanna C, Hewitt SM, Khokha R, Yang Y, Gorlick R, Dyer MA, Largaespada DA. A Sleeping Beauty forward genetic screen identifies new genes and pathways driving osteosarcoma development and metastasis. *Nat Genet.* 2015 Jun;47(6):615-24. Doi: 10.1038/ng.3293. Epub 2015 May 11. PMID: 25961939; PMCID: PMC4767150.

Osteossarcoma Ritter, J. et al. *Anais de Oncologia*, Volume 21, vii320 – vii325

Strizova Z, Benesova I, Bartolini R, Novysedlak R, Cecrdlova E, Foley LK, Striz I. M1/M2 macrophages and their overlaps - myth or reality? *Clin Sci (Lond).* 2023 Aug 14;137(15):1067-1093. doi: 10.1042/CS20220531. PMID: 37530555; PMCID: PMC10407193

Xing S, Wang C, Tang H, Guo J, Liu X, Yi F, Liu G, Wu X. Down-regulation of PDGFR β suppresses invasion and migration in osteosarcoma cells by influencing epithelial-mesenchymal transition. *FEBS Open Bio.* 2020 Sep;10(9):1748-1757. Doi: 10.1002/2211-5463.12915. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32580247; PMCID: PMC7459394.

Xu C, Chen J, Tan M, Tan Q. The role of macrophage polarization in ovarian cancer: from molecular mechanism to therapeutic potentials. *Front Immunol.* 2025 Apr 22;16:1543096. doi: 10.3389/fimmu.2025.1543096. PMID: 40330466; PMCID: PMC12052780.