

## **Inflamação e câncer: discutindo a patogênese e o tratamento dos gliomas**

### **Inflammation and cancer: insights on pathogenesis and treatment of gliomas**

*Gecioni Loch-Neckel<sup>1</sup>, Tânia Longo Mazzuco<sup>2</sup>, Janice Koepp<sup>2</sup>,  
Marcos Antônio Dias<sup>3</sup>, João Batista Calixto<sup>4</sup>*

---

#### **Resumo**

Inúmeras pesquisas têm sido realizadas no intuito de compreender a formação, o crescimento e a disseminação do câncer, incluindo os mecanismos que possam interferir na sua progressão. A transformação tumoral acarreta em mudanças na produção local de citocinas. As células inflamatórias presentes no tecido tumoral podem contribuir para o desenvolvimento e manutenção do câncer pela liberação de potentes mediadores solúveis que regulam a sobrevivência e proliferação celular, angiogênese, remodelamento tecidual, metabolismo e integridade genômica. A compreensão da patogênese dos gliomas e sua abordagem terapêutica representam grandes desafios na oncologia atual. O glioblastoma multiforme é o mais comum e agressivo dos tumores primários do sistema nervoso central (SNC), sendo bastante resistente a intervenções terapêuticas. Os gliomas raramente se disseminam além do SNC, mas invadem difusamente seu tecido hospedeiro por contigüidade. As adjacências do tumor apresentam várias características da resposta inflamatória, incluindo a ativação da micrógliia e macrófagos, astrócitos hipertróficos reativos, invasão vascular e

---

<sup>1</sup> Doutoranda, Curso de pós-graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis – SC.

<sup>2</sup> Pós-doutoranda, Departamento de Farmacologia, UFSC.

<sup>3</sup> Neurocirurgião do Hospital de Câncer de Londrina, PR.

<sup>4</sup> Professor Titular, Departamento de Farmacologia, UFSC.

Endereço para correspondência: Gecioni Loch Neckel, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Depto. de Farmacologia – CCB- Bloco D, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Campus Universitário – Trindade, Cx Postal: 476, CEP: 88040-900, Florianópolis – SC – Brasil. E-mail: gneckel@hotmail.com

formação de edema. Diversos estudos experimentais, epidemiológicos e clínicos indicam que os antiinflamatórios não-esteroidais, especialmente os inibidores seletivos da enzima ciclo-oxigenase 2, apresentam-se como drogas anti-câncer promissoras. Deste modo, a compreensão dos mecanismos que modulam o desenvolvimento dos gliomas, sobretudo com relação aos mediadores inflamatórios, e seu papel nas diferentes fases de progressão tumoral são fundamentais para o estabelecimento de terapêutica específica.

**Palavras-chave:** neoplasias, inflamação, glioblastoma, antiinflamatórios.

#### **Abstract**

Several works have been conducted in order to understand the cancer development, growth and spreading, including the mechanisms that could interfere on its progression. Tumor transformation leads to changes of cytokines expression locally. The inflammatory cells found in the tumor tissue might contribute to the cancer development and maintenance by releasing of potent soluble mediators that regulate survival and cell proliferation, angiogenesis, tissue remodeling, metabolism and genomic integrity. The understanding of the glioma pathogenesis and its therapeutic approach are major challenges in oncology. Glioblastoma multiforme is the commonest and the most aggressive of central nervous system (CNS) primary tumors, being very resistant to the clinical therapy. The gliomas rarely spread beyond the CNS, but invade the host tissue diffusely. The tumor vicinity has several inflammatory features, including the activation of macrophages and glial cells, reactive astrocytes, vascular invasion and edema. Many experimental and epidemiological studies, as well as clinical trials, indicate that the non-steroidal anti-inflammatory drugs are promising as anti-cancer treatment, particularly the cyclo-oxygenase 2 selective inhibitors. Thus, the understanding of both modulating mechanisms on glioma development, especially the involvement of inflammatory mediators, and their role on the different stages of tumor progression, are essential to establish specific therapy.

**Keywords:** neoplasms, inflammation, glioblastoma, anti-inflammatory agents.

---

## INTRODUÇÃO

O câncer apresenta um número relativamente limitado de características fundamentais para a determinação do fenótipo tumoral: proliferação celular na ausência de estímulos fisiológicos, desenvolvimento de um estado refratário para

sinais inibitórios de crescimento e para resposta imune, resistência a apoptose e capacidade infinita de replicação, formação de novos vasos sanguíneos e capacidade para invadir tecidos normais <sup>(1)</sup>. Inúmeras pesquisas têm sido realizadas, no intuito de compreender a formação, crescimento e disseminação do câncer, incluindo os mecanismos que possam interferir na sua progressão e, desta forma, contribuir para uma terapia mais efetiva. A inflamação acompanha o processo tumoral nas suas diferentes fases. Na formação do tumor, há relatos de que inflamações crônicas podem favorecer a transformação neoplásica <sup>(2)</sup>. No desenvolvimento tumoral, com a participação de mediadores inflamatórios como as citocinas e fatores de crescimento, ocorre o processo de angiogênese de forma eficiente, o que melhora o aporte de nutrientes para o tumor <sup>(3)</sup>. Na disseminação ou metástase, a presença destes mesmos componentes inflamatórios, principalmente os fatores de crescimento e a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), contribuem para a invasividade tumoral <sup>(4)</sup>.

A compreensão da patogênese do glioma e sua terapêutica representam grandes desafios na oncologia atual. A infiltração do sistema nervoso central (SNC) por células neoplásicas em pacientes com glioma pode levar a um quadro progressivo de disfunção neurológica até a morte <sup>(5)</sup>. Assim, esta revisão enfoca noções sobre atividade inflamatória no câncer, aplicadas ao estudo dos gliomas, e discute seus aspectos terapêuticos considerando os avanços na patogênese destes tumores e os possíveis mediadores químicos envolvidos.

## NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A incidência de neoplasias intra-cranianas é de 5 a 10 por 100.000, responsáveis por aproximadamente 2% das

mortes no ocidente. Os gliomas representam o tumor mais comum do SNC em adultos e são a principal causa de morte relacionada ao câncer em crianças menores de 12 anos <sup>(6)</sup>. Embora representem uma pequena parte de tumores que atingem a população, os tumores do SNC apresentam características que os tornam diferentes de outras neoplasias do organismo. Primeiro, a distinção entre tumor benigno *versus* maligno é menos evidente no SNC. Segundo, independente de sua classificação histológica, eles podem ser altamente deletérios, dependendo de sua localização anatômica. Terceiro, eles raramente proliferam para fora do SNC e muitas vezes infiltram na região que circunda o parênquima cerebral. Todos estes aspectos contribuem para dificultar seu reconhecimento e diagnóstico correto, tornando difícil o tratamento adequado<sup>(7)</sup>.

As neoplasias com origem nas células e tecidos do SNC caracterizam os *tumores primários*, enquanto que as originadas da disseminação do câncer de outros órgãos são os *tumores metastáticos ou secundários* do SNC. A maioria das neoplasias primárias deriva de células neuroepiteliais (cerca de 55%) e recebe a denominação genérica de *gliomas*, compreendendo na sua maioria os tumores derivados de células gliais, assim como os de linhagem neuronal e neuronal-gliial mista. Grande parte dos tumores primários ocorre em adultos, especialmente a partir de 45-50 anos; cerca de 8-10% incidem em crianças<sup>(8)</sup>.

Diferentes tipos de tumores de origem neuroepitelial (gliomas) têm sido identificados e classificados de acordo com o tipo de células predominante na massa tumoral. Os três principais tipos de gliomas são os astrocitomas, oligodendrogliomas e oligoastrocitomas mistos, que podem normalmente ser distinguidos por suas características histológicas <sup>(9, 10)</sup>.

Os astrocitomas são os tipos mais comuns de neoplasias primárias do SNC, sendo derivados dos astrócitos em variados

graus de diferenciação celular. Os astrocitomas são classificados segundo o sistema de estadiamento histológico/prognóstico da Organização Mundial de Saúde cuja graduação (I a IV) é proporcional ao nível de malignidade. Astrocitomas de grau I são neoplasias benignas, conhecidos como astrocitomas pilocíticos; grau II refere-se aos gliomas de baixo grau; grau III engloba os astrocitomas anaplásicos enquanto os astrocitomas de grau IV são conhecidos usualmente como glioblastomas multiformes (GBM) <sup>(11, 12)</sup>. Os GBM representam 15% a 20% de todos os tumores intracranianos, aproximadamente 50% dos gliomas em adultos, sendo ainda mais freqüentes em pacientes idosos. É o mais comum e o mais agressivo dos tumores primários do SNC e também o mais resistente a intervenções terapêuticas. A maioria dos pacientes não sobrevive um ano e meio após o diagnóstico, com um prognóstico ainda pior para os pacientes idosos <sup>(5, 10)</sup>.

Conforme o nome indica, o GBM é macroscopicamente multiforme, apresentando regiões heterogêneas com necrose, hemorragia e vasos neoformados. Uma área necrótica central é encontrada freqüentemente e pode ocupar uma grande parte da massa tumoral. Este tumor pode ser encontrado em todo o SNC, entretanto é mais comum nos hemisférios cerebrais, mais precisamente na substância cinzenta profunda; raramente é encontrado no cerebelo e na medula espinhal. Histologicamente, o GBM apresenta mitoses típicas e atípicas, pleomorfismo nuclear, necrose em pseudopaliçada e vascularização abundante com proliferação endotelial de aspecto glomerulóide. A proliferação microvascular depende de fatores mitogênicos (sobretudo VEGF) para endotélio, células musculares lisas e pericitos. A produção desses fatores de crescimento é induzida por isquemia e sua atividade é exercida por meio de receptores presentes na membrana celular das células-alvo <sup>(13, 8)</sup>.

## INFLAMAÇÃO E CÂNCER

Há mais de 100 anos, patologistas têm identificado que quase todos os tumores são acompanhados por células inflamatórias <sup>(14)</sup>. Estas células presentes no tecido tumoral, contribuem para o desenvolvimento e manutenção do câncer devido à liberação de potentes mediadores solúveis que regulam a sobrevivência e proliferação celular, angiogênese, remodelamento tecidual, metabolismo e integridade genômica <sup>(4)</sup>. Observações clínicas comprovam a hipótese de uma forte associação entre inflamação crônica e câncer. A descoberta de que a utilização de drogas antiinflamatórias não-esteroidais por períodos longos diminui o risco de câncer, chegando a uma redução de 40-50% no caso de câncer de cólon, reforça a relação proposta entre inflamação e desenvolvimento do câncer <sup>(3)</sup>.

As alterações celulares que dão início ao câncer provocam mudanças na expressão local de citocinas. Estas modificações estimulam a infiltração de células do sistema imune, que por sua vez, liberam outras citocinas no ambiente tumoral. Como estas células existem como parte do mecanismo de defesa do organismo, seria naturalmente esperado que o único objetivo do recrutamento celular ao tumor é erradicar a massa neoplásica. Desta forma, a infiltração de leucócitos no tecido neoplásico poderia ser vista como uma resposta antitumoral. Entretanto, o infiltrado de macrófagos ativados e linfócitos provenientes da microcirculação são a maior fonte de citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento e fatores angiogênicos. A extensa infiltração dos leucócitos em tumores sólidos é controlada, em parte, pela produção local de quimiocinas das células neoplásicas e células estromais. Citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento interagem com receptores específicos da superfície celular que sinalizam os

genes alvos envolvidos na proliferação celular e influenciam a sobrevivência da célula tumoral, neoangiogênese e migração das células tumorais na matriz estromal <sup>(15, 4)</sup>.

Dentre as principais citocinas inflamatórias, implicadas na inflamação associada aos tumores, estão o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL-1, IL-6, IL-12) e interferon (IFN) <sup>(3)</sup>. O TNF- $\alpha$  age como promotor tumoral endógeno, pois aumenta os níveis de reguladores positivos do ciclo celular. Pode ainda favorecer o dano ao DNA por aumento da síntese de óxido nítrico (NO), além de promover o remodelamento tumoral por estimular a atividade dos fibroblastos e macrófagos, a motilidade celular e a invasão tumoral pela indução da metaloproteinase matricial (MMP). MMPs, principalmente a MMP-9, estão envolvidas na angiogênese e invasão tumoral, pois mobilizam o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). A produção de MMPs também pode ser induzida pela IL-1b <sup>(2, 4, 16)</sup>.

Como sinalizador molecular, o NO regula vários processos fisiológicos e fisiopatológicos, tais como funções vasculares (angiogênese, fluxo sanguíneo, permeabilidade vascular, interação leucócito-endotélio, agregação plaquetária e fluxo microlinfático), funções neurológicas (neurotransmissão e desenvolvimento do sistema nervoso) e, em concentrações relativamente altas, funções citotóxicas (citostase e citólise). Vários estudos têm demonstrado que o NO pode promover ou pode inibir a progressão tumoral e as metástases. Os efeitos do NO em tumores parecem depender da atividade e localização das isoformas de óxido nítrico sintetase (NOS), concentração e duração da exposição e da sensibilidade celular ao NO. Exames histoquímicos revelam uma relação direta entre a atividade angiogênica (alta expressão de VEGF) e a expressão de óxido nítrico sintase induzido (iNOS) em tumores de cérebro, cabeça e pescoço, pulmão, estômago e cólon. Estes dados

indicam que o NO derivado de células tumorais medeia o crescimento, invasão e angiogênese tumoral. As discrepâncias poderiam estar relacionadas a diferenças no tipo de tumor, tecido hospedeiro ou modelos tumorais <sup>(17)</sup>.

Além da formação excessiva de espécies reativas ao oxigênio e nitrogênio na inflamação crônica, os metabólitos do ácido araquidônico, incluindo prostaglandinas e leucotrienos, são liberados pelas células inflamatórias. As ciclo-oxigenases (COX) são enzimas chave nas etapas de controle da síntese de prostaglandinas. A expressão da isoforma COX2 é induzida por células inflamatórias e neoplásicas, sendo que os metabólitos produzidos por esta enzima participam de diversas vias de carcinogênese. Além disso, foi demonstrado que a transformação tumoral de células tronco proliferativas com subsequente invasão tumoral requer um microambiente propício com células inflamatórias ativadas <sup>(18)</sup>.

Por outro lado, as cininas também parecem influenciar o crescimento e a metástase do câncer devido, principalmente, às suas propriedades mitogênicas e a ativação de tirosina e das proteínas ativadoras de mitoses (MAP-kinases). Além disso, como o crescimento e a metástase são criticamente dependentes da ativação da via inflamatória, seria possível incluir a ativação dos receptores B1 (BKR1) para bradicinina neste cenário <sup>(19)</sup>.

## COMPONENTES INFLAMATÓRIOS NO DESENVOLVIMENTO DE GLIOMAS

Os gliomas raramente se disseminam além do SNC, mas invadem difusamente seu tecido hospedeiro. As adjacências do tumor apresentam várias características da resposta inflamatória, incluindo a ativação da micróglia e macrófagos,



astrócitos hipertróficos reativos, invasão vascular e formação de edema <sup>(20)</sup>.

Os macrófagos são fontes de agentes angiogênicos relevantes, tais como VEGF, a Interleucina-8 (IL-8) e as subclasses de quimiocinas CXC. Em muitos tumores, os níveis de prostanoídes excedem os dos tecidos normais. Isto tem sido demonstrado em neoplasias de mama, pulmão, cólon e tumores neuroepiteliais do SNC. Gliomas malignos humanos apresentam um aumento na síntese de prostaglandinas e de tromboxano quando comparados a meningiomas (tumores benignos do sistema nervoso) e cérebro normal <sup>(14, 21)</sup>. Gliomas infiltrativos da microglia são as maiores fontes de PGE<sub>2</sub> por meio da COX-2. As prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e Fa (PGFa) podem aumentar a permeabilidade da microvasculatura periférica e estão ligados a mudanças na barreira hemato-encefálica na inflamação do SNC. Além disso, as células normais da glia produzem altos níveis de PGE<sub>2</sub>. Foi também demonstrado que PGE<sub>2</sub> é responsável por aumentar o edema, tornando os vasos do cérebro mais permeáveis <sup>(22)</sup>.

As células gliais (inclusive os astrócitos) são os primeiros alvos de citocinas e são ativados em resposta a muitas destas, incluindo o TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Esta ativação pode desencadear liberações maiores de citocinas e ainda modular a resposta inflamatória local e a sobrevivência neuronal. O TNF- $\alpha$  tem um papel mais conflitante que a IL-1 no SNC, pois pode aumentar e/ou inibir a lesão neuronal, dependendo do curso de tempo e do nível da expressão <sup>(23)</sup>. A interleucina 6 (IL-6) tem sido correlacionada como um fator regulador de crescimento em vários tumores humanos, incluindo o melanoma e os carcinomas gástricos, ovariano e renal. Também tem sido relatada sua produção em células de GBM *in vitro* e *in vivo*. Embora a produção do IL-6 pareça ser uma característica geral do GBM, sua função é desconhecida. Além disso, a expressão

de IL-6 é raramente observada em astrocitomas benignos, sugerindo seu papel pró-tumoral nos GBMs <sup>(24)</sup>.

Quando comparados aos gliomas de baixo grau e células cerebrais normais, o GBM expressa elevados níveis de MMPs tanto *in vitro* como *in vivo*, principalmente alta atividade de MMP-9, que é proporcional ao grau do glioma <sup>(25)</sup>. Adicionalmente, alguns outros sistemas podem estar envolvidos no crescimento e na invasão dos gliomas. A expressão de VEGF e seus receptores em tumores cerebrais indica que ele pode desempenhar um papel importante na angiogênese e formação de edema peritumoral associada a este tipo de câncer. Tem sido demonstrado que VEGF é expresso em um amplo espectro de tumores, mas as diferenças de expressão entre os tumores está na sua regulação. Como os GBMs são os mais vascularizados entre os tumores sólidos humanos, a associação de RNAm do VEGF com áreas necróticas sugere que a hipóxia tecidual é necessária para induzir a expressão deste fator de crescimento, regulando a angiogênese nestes tumores <sup>(26)</sup>.

Os gliomas podem expressar ambos os receptores para a bradicinina, BKR1 e BKR2, sendo que os receptores de B2 localizam-se preferencialmente na área cortical, sobre as células astrocíticas, mais próximas à periferia das células tumorais, enquanto que os receptores de B1 foram observados em toda a extensão de astrócitos e de células endoteliais. Em vista dos seus efeitos sobre a dilatação vascular e fluxo sanguíneo, os agonistas dos receptores para a bradicinina têm sido testados em quimioterapia de tumores cerebrais, principalmente no que diz respeito à alteração da permeabilidade da barreira hemato-encefálica, facilitando a entrada de fármacos <sup>(27)</sup>.

## TRATAMENTOS UTILIZADOS EM GBMS NA PRÁTICA CLÍNICA

Os GBMs são incuráveis e os objetivos dos tratamentos disponíveis são a correção dos déficits neurológicos e o aumento da sobrevida com manutenção da melhor qualidade de vida possível. Os corticosteróides, através das suas ações sobre o edema vasogênico, melhoram o déficit neurológico em muitos pacientes dentro de poucos dias. O uso de anticoagulantes podem ser necessários, pois o risco de tromboflebites é alto em pacientes portadores de gliomas. Os tratamentos específicos incluem cirurgia, radioterapia pan-encefálica ou conformacional e quimioterapia <sup>(9)</sup>.

A cirurgia desempenha um papel essencial no manejo de pacientes com GBM. Através deste procedimento, pode ser feita a confirmação do diagnóstico histopatológico, redução da massa tumoral com conseqüente controle da hipertensão intracraniana ou ainda a introdução local de agentes antineoplásicos. A radioterapia normalmente é realizada como um adjuvante no período pós-operatório inicial <sup>(28)</sup>.

Os benefícios incipientes da quimioterapia em pacientes com GBM têm sido relatados, o que reflete a insensibilidade relativa do tumor aos agentes citotóxicos. As principais limitações no tratamento do GBM dizem respeito aos baixos níveis terapêuticos alcançados, devido à presença da barreira hemato-encefálica e a quimio-resistência. A quimioterapia é empregada normalmente após a radioterapia, embora possa ser utilizada antes e concomitantemente. Os agentes citotóxicos de primeira linha incluem a temozolomida, carmustina, vincristina e procarbazina. A temozolomida é um dos mais efetivos agentes antineoplásicos para o tratamento do GBM. É administrada oralmente, possui baixa toxicidade e boa tolerabilidade. Apesar do alto custo da temozolomida, apresenta

as vantagens de administração oral e poucos efeitos adversos, além do aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida dos pacientes <sup>(29)</sup>. Além dos agentes citotóxicos, fármacos citostáticos são utilizados como adjuvantes, como por exemplo o ácido cis-retinóico (promove a diferenciação celular dos astrócitos em fenótipos neoplásicos menos agressivos) e a talidomida (pode inibir o crescimento do GBM, impedindo a angiogênese) <sup>(28)</sup>.

#### FÁRMACOS UTILIZADOS NO CONTROLE DA INFLAMAÇÃO E AS PERSPECTIVAS PARA O GBM

As ciclooxigenases são enzimas responsáveis pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (PGs), e seus metabólitos desempenham um papel chave em muitos processos fisiológicos e fisiopatológicos. A ciclooxigenase 1 (COX-1) é expressa constitutivamente em muitos tecidos e é responsável por manter os processos fisiológicos tais como a proteção renal e gástrica e a função plaquetária. Ao contrário, a ciclooxigenase 2 (COX-2) é induzida em resposta aos fatores de crescimento (ou seja, VEGF e fator de crescimento de fibroblastos, FGF-a), citocinas (TNF- a, IL-a e IL1b) e promotores tumorais (vsrc, v-Ha-ras, HER-2/neu e Wnt) <sup>(30)</sup>.

Atualmente, vários medicamentos antiinflamatórios encontram-se disponíveis para o uso clínico, tais como os corticóides e os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). Os glicocorticóides possuem grande amplitude de ações farmacológicas, dentre elas, seus efeitos antiinflamatórios e imunossupressores, inibindo tanto as manifestações iniciais quanto as tardias do processo inflamatório. Com relação aos AINEs, seu principal alvo é a inibição da atividade da enzima COX. Assim, o efeito antiinflamatório de fármacos como o

ácido acetilsalicílico e a indometacina deve-se principalmente à inibição da produção de prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ),  $PGD_2$  e  $PGI_2$ , bem como dos tromboxanos (TXs). Os inibidores não seletivos de COX inibem tanto a síntese de  $PGI_2$  como também de tromboxano  $A_2$ , enquanto os inibidores seletivos de COX-2 inibem somente a produção de  $PGI_2$  <sup>(31)</sup>.

Numerosos estudos experimentais, epidemiológicos e clínicos indicam que os AINEs, particularmente os inibidores altamente seletivos da COX-2, apresentam-se como drogas anti-câncer promissoras. Apesar de ótimos resultados, são necessários maiores esclarecimentos acerca da segurança, dos mecanismos de ação, e de regimes com melhor eficácia e de contra-indicações para tratamento preventivo <sup>(32)</sup>.

Outros pontos de controle na inflamação ainda estão em fase de pesquisa. São incluídos nesta classe os anticorpos para TNF $\alpha$ ; bloqueadores de receptores de leucotrienos; inibidores da leucotrieno sintetase e da coenzima A redutase; e agonistas do receptor 1 da protease ativada pela proteína C<sup>33</sup>.

## CONCLUSÃO

O aumento da sobrevida dos pacientes portadores de gliomas nas últimas décadas se deve, em grande parte, ao desenvolvimento e aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas, do suporte avançado de vida e da terapêutica anti-edematosa e anti-convulsiva, mas pouco se avançou no controle e erradicação da doença. Assim, a compreensão dos mediadores inflamatórios que participam no desenvolvimento dos gliomas e seu papel nas diferentes fases de progressão tumoral são fundamentais para o estabelecimento de uma terapêutica específica. Os modelos experimentais continuam sendo a base para pesquisas e realização de testes de novos fármacos. Tais

modelos, baseados na implantação de linhagens celulares tumorais em roedores, têm grande valia visto que reproduzem diversas características dos gliomas humanos. Futuros estudos são necessários para contemplar os dois aspectos fundamentais no tratamento do GBM: o controle local do tumor primário e o bloqueio da invasão das células tumorais no leito cerebral normal. Em especial, aqueles destinados a descoberta de novos fármacos antiinflamatórios, os quais poderiam modificar o microambiente tumoral dos gliomas e apresentam potencial terapêutico em utilização isolada ou em associação a outros compostos.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100: 57–70, 2000.
2. Mueller MM. Inflammation in epithelial skin tumours: Old stories and new ideas. *European Journal of Cancer*, 42: 735–44, 2006.
3. Yoshimura A. Signal transduction of inflammatory cytokines and tumor development. *Cancer Sci*, 97(6): 439–47, 2006.
4. Kempen LCL, Vissers KE, Coussens LM. Inflammation, proteases and cancer. *European Journal of Cancer*, 42: 728–34, 2006.
5. Tysnes BB, Mahesparan R. Biological mechanisms of glioma invasion and potential therapeutic targets. *Journal of Neuro-Oncology*, 53: 129–47, 2001.
6. Legler JM, Ries LA, Smith MA, Warren JL, Heineman EF, Kaplan RS, Linet MS. Cancer surveillance series: brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst.*, 91(16): 1382-90, 1999.

7. Castro MG, Cowen R, Williamson IK, David A, Jimenez-Dalmaroni MJ, Yuan X, Bigliari A, Williams JC, Hu J, Lowenstein PR. Current and future strategies for the treatment of malignant brain tumors. *Pharmacol Ther.*, 98(1): 71-108, 2003.
8. Pitella A. Sistema Nervoso. In: Geraldo Brasileiro Filho (Ed.). *Bogliolo Patologia*. 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 941-8, 2006.
9. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. *Lancet*, 361: 323-31, 2003.
10. Vescosi AL, Galli R, Reynolds BA. Brain tumor stem cells. *Nature Reviews Cancer*, 6: 425-36, 2006.
11. Lopes MBS, VandenBerg SR, Scheithauer BW. The World Health Organization classification of nervous system tumors in experimental neuro-oncology. In: Levine AJ and Schmidek HH, eds. *Molecular Genetics of Nervous System Tumors* Wiley-Liss, New York, pp. 1-36, 1993.
12. Rao JS. Molecular mechanisms of glioma invasiveness: the role of proteases. *Nature Reviews Cancer*, 3: 489-501, 2003.
13. Holland EC. Glioblastoma multiforme: the terminator. *PNAS*, 97(12): 6242-4, 2000.
14. Rollins BJ. Inflammatory chemokines in cancer growth and progression. *European Journal of Cancer*, 42: 760-7, 2006.
15. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin*, 56: 69-83, 2006.
16. Apte RN, Krelin Y, Song X, Dotan S, Recih E, Elkabets M, Carmi Y, Dvorkin T, White RM, Gayvoronsk I, Segal KS, Voronov E. Effects of micro-environment- and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis, tumour invasiveness and tumour-host interactions. *European Journal of Cancer*, 42: 751-9, 2006.
17. Fukumura D, Kashiwagi S, Jain RK. The role of nitric oxide in tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 6: 521-34, 2006.
18. Funk CD. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology. *Science*, 294(30): 1871-1875, 2001.

19. Calixto JB, Medeiros R, Fernandes ES, Ferreira J, Cabrini DA, Campos MM. Kinin B1 receptors: key G-protein-coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes. *British Journal of Pharmacology*, 143: 803-18, 2004.
20. Takano T, Lin JHC, Arcuino G, Gao Q, Yang J, Nedergaard M. Glutamate release promotes growth of malignant gliomas. *Nature Medicine*, 7(9): 1010-5, 2001.
21. Kürzel F, Hagel C, Zapf S, Meissner H, Westphal M, Giese A. Cyclooxygenase Inhibitors and Thromboxane Synthase Inhibitors Differentially Regulate Migration Arrest, Growth Inhibition and Apoptosis in Human Glioma Cells. *Acta Neurochirurgica*, 144: 71-87, 2002.
22. New P. Cyclooxygenase in the Treatment of Glioma: Its Complex Role in Signal Transduction. *Cancer Control*, 11(3): 152-64, 2004.
23. Balboa MA, Varela-Nieto I, Lucas KK, Dennis EA. Expression and function of phospholipase A2 in brain. *FEBS Letters*, 531: 12-7, 2002.
24. Chang CY, Li MC, Liao SL, Huang YL, Shen CC, Pan HC. Prognostic and clinical implication of IL-6 expression in glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Neuroscience*, 12(8): 930-3, 2005.
25. Chintala SK, Tonn JC, Rao JS. Matrix metalloproteinases and their biological function in human gliomas. *Int. J. Devl Neuroscience*, 17(5-6): 495-502, 1999.
26. Machein MR, Plate KH. VEGF in brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology* 50: 109-20, 2000.
27. Raidoo DM, Sawant S, Mahabeer R, Bhoola KD. Kinin receptors are expressed in human astrocytic tumor cells. *Immunopharmacology*, 43: 255-63, 1999.
28. Berger MS, Prados MD. Glioblastoma multiforme. In: Berger, M.S.; Prados, M.D. (Eds.). *Textbook of Neuro-Oncology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 143-8, 2005.



29. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*, 83(5):588-93, 2000.
30. Koki AT, Masferrer JL. Celecoxib: a specific COX-2 inhibitor with anticancer properties. *Cancer Control*, 9(2): 28-35, 2002.
31. Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nature Reviews Cancer*, 1: 11-21, 2001.
32. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(4): 252-66, 2002.
33. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*, 420: 846-52, 2002.