



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ANA BEATRIZ VASCONCELOS MARTINS

**O PAPEL DO TREM-2 EM DIFERENTES TIPOS DE CÂNCER: MECANISMOS DE
AÇÃO E POTENCIAL TERAPÊUTICO**

Goiânia
2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Ana Beatriz Vasconcelos Martins

Título do trabalho: “O papel do TREM-2 em diferentes tipos de câncer: mecanismos de ação e potencial terapêutico”

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Helioswilton Sales De Campos, Professor do Magistério Superior**, em 26/06/2025, às 12:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Beatriz Vasconcelos Martins, Discente**, em 27/06/2025, às 13:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5463766** e o código CRC **1429F78F**.

Ana Beatriz Vasconcelos Martins

**O Papel do TREM-2 em Diferentes Tipos de Câncer: Mecanismos de Ação e Potencial
Terapêutico**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Biomedicina, do Instituto de
Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás,
para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Helioswilton Sales de Campos

Goiânia

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Martins, Ana Beatriz Vasconcelos

O Papel do TREM-2 em Diferentes Tipos de Câncer: Mecanismos de Ação e Potencial Terapêutico [manuscrito] / Ana Beatriz Vasconcelos Martins. - 2025.

33 f.

Orientador: Prof. Dr. Helioswilton Sales de Campos.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Biomedicina, Goiânia, 2025.

1. TREM-2. 2. Câncer. 3. Microambiente tumoral. 4. Imunoterapia. 5. Regulação imunológica. I. Campos, Helioswilton Sales de, orient. II. Título.

CDU 612.017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte e seis dias do mês de junho de dois mil e vinte e cinco iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “O papel do TREM-2 em diferentes tipos de câncer: mecanismos de ação e potencial terapêutico” de autoria de Ana Beatriz Vasconcelos Martins, do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Dr. Helioswilton Sales de Campos - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Dr. Jonathas Xavier Pereira - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG e Dr. Ildercilio Mota de Souza Lima - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de **(10,0)**, tendo sido o TCC considerado **(aprovado)**.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Helioswilton Sales De Campos, Professor do Magistério Superior**, em 26/06/2025, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jonathas Xavier Pereira, Professor do Magistério Superior**, em 26/06/2025, às 11:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ildercilio Mota De Souza Lima, Professor do Magistério Superior**, em 26/06/2025, às 11:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5458552** e o código CRC **58DD99EF**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus pais, Geisa e Fabrício, que desde sempre, com todo o amor do mundo, me guiaram para o caminho certo e priorizaram uma educação de qualidade, me dando todo o apoio necessário para que eu chegasse até aqui. Vocês são minha motivação diária, devo tudo o que sou á vocês e espero recompensá-los, assim como vocês merecem.

À minha irmã Camila, que sempre me apoiou em todas as ideias e que, dentro do possível, faz de tudo para me ajudar. Àquela que ajudou a me criar e que em cada pedacinho de mim, há um pedaço dela também.

Às minhas amigas de faculdade, Erika e Gabriela, que dividiram comigo grupos de trabalho, estudos para provas, risadas, brincadeiras bobas e segredos. Elas que me ampararam em momentos difíceis e sempre estiveram presentes durante essa caminhada, a graduação não teria sido a mesma sem vocês.

Ao meu professor orientador, Dr. Helioswilton, por ter embarcado nesse trabalho comigo e ter me dado todo o suporte necessário. Gratidão por toda sua dedicação e empenho!

Ao meu namorado, João Victor, por me dar amor, força, coragem e todo o apoio ao longo dessa jornada, enchendo meus dias de leveza, risos e incentivo constante.

À Atlético Acadêmica Sanguinária, que se tornou uma família para mim. Obrigada por terem me acolhido, por toda a sabedoria que adquiri e por tornarem meus dias mais felizes.

À minha amiga Ana Júlia, que sempre me incentivou a ir atrás dos meus sonhos e sempre acreditou em mim.

Á todos os meus amigos que fizeram parte da minha história e contribuíram para a formação da pessoa que sou hoje.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, me ensinaram e me ajudaram a chegar até aqui.

*"Em algum lugar, alguma coisa incrível está esperando
para ser descoberta."*

Carl Sagan

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Artigos selecionados para compor a revisão.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática da estrutura do receptor TREM-2

Figura 2 – Vias de sinalização ativadas pelo TREM-2 em células mielóides

Figura 3 – Papel do TREM-2 em diferentes tipos de câncer

Figura 4 – Mecanismo do TREM-2 no modelo de câncer de pulmão

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ADAM* – *A Disintegrin and Metalloproteinase*
- AKT* – *Protein Kinase B*
- APOE* – *Apolipoproteína E*
- β-catenina* – *Beta-catenina*
- C1QA* – *Componente 1q da fração A do complemento*
- CD163* – *Cluster of Differentiation 163*
- CRISPR* – *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*
- DAPI10* – *DNAX-activating protein 10*
- DAPI12* – *DNAX-activating protein of 12 kDa*
- ERK* – *Extracellular signal-Regulated Kinases*
- GSK3β* – *Glycogen Synthase Kinase 3 Beta*
- GRB2* – *Growth factor receptor-bound protein 2*
- IFN-γ* – *Interferon gama*
- Ig* – *Imunoglobulina*
- IL-10* – *Interleucina 10*
- ITAM* – *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*
- JAK* – *Janus Kinase*
- LAT2* – *Linker for Activation of T cells family member 2*
- LPS* – *Lipopolissacarídeo*
- MAPK* – *Mitogen-Activated Protein Kinase*
- MERTK* – *MER Tyrosine Kinase*
- MMP-9* – *Metaloproteinase de matriz 9*
- mTOR* – *Mechanistic Target of Rapamycin*
- NF-κB* – *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*
- NK* – *Natural Killer*
- PI3K* – *Phosphoinositide 3-Kinase*
- PLCγ2* – *Fosfolipase C gama 2*
- SLP76* – *SH2 domain-containing leukocyte protein of 76 kDa*
- sTREM-2* – *Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2*
- STAT* – *Signal Transducer and Activator of Transcription*
- SYK* – *Spleen Tyrosine Kinase*
- TAM* – *Tumor-Associated Macrophage (Macrófago Associado ao Tumor)*

TGF- β – Transforming Growth Factor Beta

TLR – Toll-Like Receptor

TME – Tumor Microenvironment (Microambiente Tumoral)

TREM-2 – Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

RESUMO

O receptor desencadeador expresso em células mieloides 2 (TREM-2) tem sido amplamente estudado por seu papel na modulação do microambiente tumoral e na progressão de diferentes tipos de câncer. Esse receptor desempenha funções essenciais na regulação da inflamação, fagocitose e resposta imunológica, podendo atuar tanto na promoção quanto na inibição do crescimento tumoral, dependendo do contexto. Neste trabalho, foi realizada uma revisão de literatura para investigar os mecanismos de ação do TREM-2 no microambiente tumoral e suas implicações terapêuticas. Os resultados indicam que a superexpressão de TREM-2 está associada a um fenótipo imunossupressor em certos tipos de câncer, favorecendo a evasão imune e o crescimento tumoral. No entanto, sua ativação em outros contextos pode promover a resposta imune antitumoral, tornando-se um potencial alvo terapêutico. Estudos recentes têm explorado a modulação artificial de TREM-2 como estratégia terapêutica, seja por sua inibição em tumores imunossupressores ou por sua ativação para potencializar a imunoterapia. Assim, compreender a dinâmica funcional do TREM-2 é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas direcionadas contra o câncer.

Palavras-chave: TREM-2, câncer, microambiente tumoral, imunoterapia, regulação imunológica.

ABSTRACT

The triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM-2) has been extensively studied for its role in modulating the tumor microenvironment and the progression of different types of cancer. This receptor plays essential functions in regulating inflammation, phagocytosis, and immune response, acting either in promoting or inhibiting tumor growth depending on the context. In this study, a literature review was conducted to investigate the mechanisms of action of TREM-2 in the tumor microenvironment and its therapeutic implications. The results indicate that TREM-2 overexpression is associated with an immunosuppressive phenotype in certain types of cancer, facilitating immune evasion and tumor growth. However, its activation in other contexts can enhance antitumor immune responses, making it a potential therapeutic target. Recent studies have explored the artificial modulation of TREM-2 as a therapeutic strategy, either by inhibiting it in immunosuppressive tumors or by activating it to enhance immunotherapy. Therefore, understanding the functional dynamics of TREM-2 is essential for developing new targeted therapeutic approaches against cancer.

Keywords: TREM-2, cancer, tumor microenvironment, immunotherapy, immune regulation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS.....	15
3 METODOLOGIA.....	16
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
4.1. Caracterização Molecular e Biológica do TREM-2.....	18
4.2. Vias de Sinalização Relacionadas ao TREM-2.....	20
4.3 O papel do TREM-2 em diferentes tipos de câncer.....	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	27
6 POTENCIAL UTILIZAÇÃO DO TREM2 COMO ALVO TERAPÊUTICO.....	30
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

O câncer representa um dos maiores desafios da medicina contemporânea, sendo caracterizado pelo crescimento descontrolado de células anormais com capacidade de invadir tecidos adjacentes e se disseminar para locais distantes do organismo. A complexidade da biologia tumoral vai além da proliferação celular, envolvendo interações dinâmicas com o microambiente tumoral (tumor microenvironment — TME), o qual inclui células imunes, fibroblastos, vasos sanguíneos e componentes da matriz extracelular. O TME exerce influência direta sobre a progressão do câncer, a evasão da resposta imune, a angiogênese, a metástase e a resistência terapêutica (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

Nesse contexto, o *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2* (TREM-2) tem emergido como uma molécula-chave na regulação da resposta imune no TME. Membro da superfamília das imunoglobulinas, o TREM-2 é expresso predominantemente em células da linhagem mieloide, como macrófagos, células dendríticas e microglia. Inicialmente descrito no sistema nervoso central, onde exerce papel essencial na homeostase da microglia e no controle da neuroinflamação, sua relevância foi posteriormente estendida a contextos periféricos e, mais recentemente, ao câncer (ULLAND; COLONNA, 2018; WOLF et al., 2022).

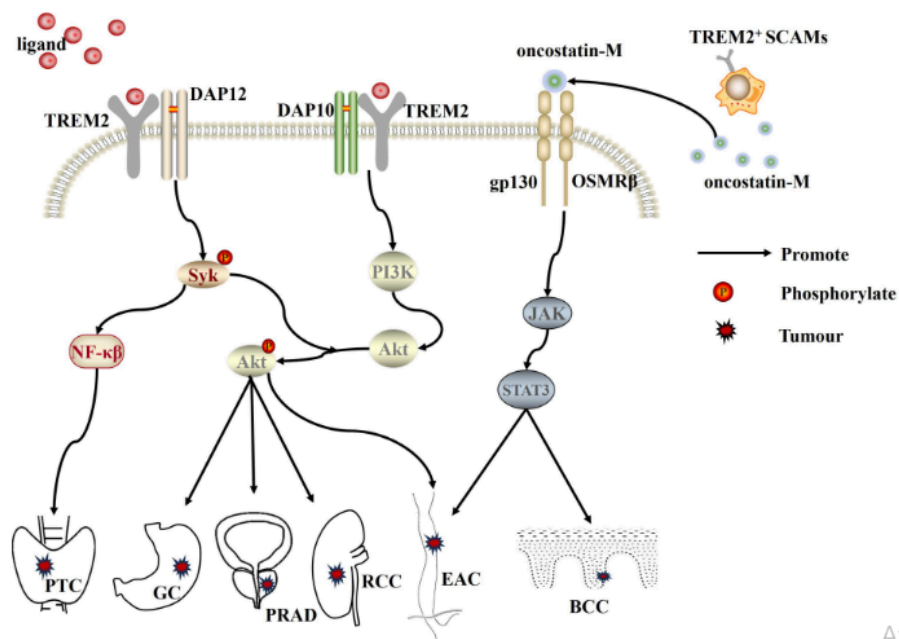


Figura 1 - Representação esquemática das vias de sinalização ativadas por TREM-2 em diferentes tipos de câncer. A imagem ilustra o papel do TREM-2 como oncogene em diversos tipos de câncer, incluindo carcinoma papilífero de tireoide (PTC), câncer gástrico (GC), câncer de próstata (PRAD), carcinoma de células renais (RCC), adenocarcinoma esofágico (EAC) e carcinoma basocelular (BCC). Nessas neoplasias, o TREM-2 promove a progressão tumoral por meio da ativação das vias de sinalização PI3K/AKT, NF- κ B e JAK/STAT3, sendo especialmente expresso em macrófagos associados ao câncer de pele (SCAMs) e outras células mieloides do microambiente tumoral. Fonte: Lei (2024)

Estruturalmente, o TREM-2 possui um domínio extracelular do tipo imunoglobulina, responsável pela ligação a ligantes como lipídios anionizados, apolipoproteínas (como APOE), fosfatidilserina e componentes da matriz extracelular. Seu domínio citoplasmático é curto e desprovido de função sinalizadora própria, necessitando da associação com proteínas adaptadoras como a DNAX-activating protein of 12 kDa (DAP12) e DAP10, as quais, ao serem fosforiladas em resíduos de tirosina do motivo ITAM, ativam vias de sinalização intracelular como PI3K/AKT, MAPK/ERK, PLC γ 2 e NF- κ B (WOLF et al., 2022; KHANTAKOVA; BRIOSCHI; MOLGORA, 2022). Essas vias são responsáveis por processos fundamentais como sobrevivência celular, metabolismo, proliferação, fagocitose e modulação imunológica.

Fora do Sistema Nervoso Central, o TREM-2 participa de processos homeostáticos importantes em tecidos como fígado, pulmão, intestino e tecido adiposo. Ele regula a resposta inflamatória por meio da promoção da fagocitose de detritos celulares, controle da ativação de macrófagos e indução de perfis anti-inflamatórios, prevenindo a instalação de inflamações crônicas, eventos associados à transformação maligna (ZHOU et al., 2023; MOLGORA et al., 2023).

O interesse pela atuação do TREM-2 no câncer surgiu a partir de estudos que demonstraram sua expressão aumentada em macrófagos associados a tumores (tumor-associated macrophages, TAMs), especialmente em cânceres como pulmão, mama, cólon, fígado, rim e glioma. Esses TAMs TREM-2⁺ expressam genes como *APOE*, *CIQA*, *SPPI*, *CD163*, *LILRB4*, associados a um perfil imunossupressor, baixa apresentação antigênica, e capacidade de reprimir a resposta efetora de linfócitos T CD8⁺ (MOLGORA et al., 2023; LEI et al., 2024; WOLF et al., 2022).

Por outro lado, há contextos nos quais o TREM-2 apresenta papel regulador protetor, como observado em modelos de carcinoma hepatocelular (HCC). Nestes, a ausência de TREM-2

levou ao aumento da inflamação, estresse oxidativo e proliferação descontrolada de células hepáticas, sugerindo que a molécula atua como um freio fisiológico à tumorigênese nesse tecido (ESPARZA-BAQUER et al., 2021; PERUGORRIA et al., 2019).

A atuação do TREM-2, portanto, é bifuncional e altamente dependente do contexto tumoral: pode tanto favorecer a imunossupressão e evasão tumoral, quanto modular a inflamação e promover a remoção de células apoptóticas. Essa plasticidade funcional o coloca como alvo estratégico para terapias oncológicas de nova geração.

Diferentes abordagens terapêuticas vêm sendo estudadas para modular ou bloquear o TREM-2, com o objetivo de reverter a imunossupressão e potencializar a imunidade antitumoral. Entre elas estão o uso de anticorpos monoclonais depletors do receptor, como o PY314, combinação com imunoterapias anti-PD-1 e anti-CTLA-4, além de estratégias de edição gênica com CRISPR-Cas9, visando silenciar seletivamente o TREM-2 em TAMs (JONES et al., 2023; SIGALOV, 2024; LEI et al., 2024). Tais estratégias demonstraram, em modelos murinos, melhoria no controle tumoral, aumento da infiltração de linfócitos T e redução de TAMs imunossupressores.

Diante disso, este trabalho tem como objetivo revisar criticamente o papel do TREM-2 em diferentes tipos de câncer, com ênfase em seus mecanismos de ação, sua interação com o TME e suas implicações terapêuticas. Para isso, foram reunidas evidências científicas que consolidam a compreensão do TREM-2 como um potencial alvo imunoterapêutico, contribuindo para o desenvolvimento de novas estratégias no combate ao câncer.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Revisar o papel do TREM-2 em diferentes tipos de câncer, com foco em suas funções supressoras e pró-oncogênicas.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar a expressão de TREM-2 em células tumorais e estromais em diferentes tipos de câncer.
- Avaliar como a interação do TREM-2 com o TME impacta a resposta imune e o prognóstico do paciente.
- Discutir as implicações terapêuticas da inibição ou bloqueio do TREM-2 em diferentes contextos tumorais.

3 METODOLOGIA

Este trabalho consistiu em uma revisão de literatura narrativa sobre o papel do TREM-2 em diferentes tipos de câncer, abordando seus mecanismos de ação e potencial terapêutico. A revisão narrativa tem como objetivo sintetizar e discutir criticamente as informações disponíveis na literatura científica, sem a aplicação de métodos sistemáticos de revisão e metanálise. A busca por artigos foi realizada entre os meses de setembro de 2024 e fevereiro de 2025, utilizando as bases de dados PubMed e Google Acadêmico, considerando publicações dos últimos 15 anos, de 2010 a 2025.

Para a seleção dos estudos, foram utilizados descritores indexados nos termos *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), incluindo: "TREM-2 AND cancer", "TREM-2 AND tumor microenvironment", "TREM-2 AND immunotherapy", "Mecanismos do TREM-2 no câncer" e "TREM-2 AND neoplasms". As buscas foram refinadas utilizando operadores booleanos para combinar termos e limitar os resultados de acordo com a relevância para o tema proposto. Para garantir a relevância e atualidade dos dados, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados entre 2010 e 2025; estudos publicados em português ou inglês; estudos que abordam o papel do TREM-2 no câncer, mecanismos de ação e potencial terapêutico; estudos disponíveis na íntegra e acessíveis gratuitamente ou por meio de bases institucionais. Foram excluídos os artigos que não apresentavam relação direta com o tema proposto; eram resumos de congressos, teses e dissertações, sem revisão por pares; tratavam-se de estudos duplicados em diferentes bases de dados e não estavam disponíveis integralmente.

A seleção dos estudos foi realizada em três etapas. Primeiramente, foram analisados os títulos e resumos para triagem inicial dos artigos que apresentavam potencial relevância ao tema. Em seguida, os textos completos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos. Por fim, os artigos selecionados foram lidos integralmente, e seus dados extraídos para análise e discussão no presente trabalho. A gestão das referências foi realizada por meio do software Zotero, permitindo organização e citação padronizada de todas as fontes utilizadas.

Os dados coletados foram analisados de maneira qualitativa, buscando-se identificar os principais achados sobre o TREM-2 no microambiente tumoral e suas implicações terapêuticas. A discussão foi estruturada com base em categorias temáticas emergentes,

incluindo expressão do TREM-2 em diferentes tipos de câncer, interação do TREM-2 com o microambiente tumoral, relação do TREM-2 com processos inflamatórios e imunomodulação e potencial terapêutico do TREM-2 como alvo para novas terapias oncológicas. A revisão também considerou divergências entre os estudos e lacunas existentes na literatura, destacando potenciais perspectivas para investigações futuras. Este trabalho apresenta algumas limitações inerentes à revisão narrativa, tais como a ausência de uma análise estatística sistemática, a possibilidade de viés de seleção e a restrição a artigos disponíveis integralmente.

Além disso, estudos publicados em outras línguas, que não inglês ou português, e/ou não acessíveis nas bases pesquisadas foram excluídos inadvertidamente, limitando a abrangência da revisão. Contudo, os esforços foram direcionados para garantir a seleção dos estudos mais relevantes e atualizados, contribuindo para uma discussão sólida e cientificamente embasada sobre o papel do TREM-2 no câncer.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Caracterização Molecular e Biológica do TREM-2

O *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2* (TREM-2) é um receptor que pertence à superfamília das imunoglobulinas. Estruturalmente, o TREM-2 é composto por um domínio extracelular do tipo imunoglobulina (Ig), uma região transmembrana hidrofóbica e uma curta cauda citoplasmática sem capacidade sinalizadora própria. Para transmitir sinais intracelulares, o TREM-2 se associa à proteína adaptadora *DNAX-activating protein of 12 kDa* (DAP12), que contém um motivo de ativação baseado em tirosina (ITAM), essencial para a ativação de vias de sinalização intracelular (KANTAKOVA; BRIOSCHI; MOLGORA, 2022; ULLAND; COLONNA, 2018).

Sua expressão é induzida por estímulos inflamatórios, como a presença de lipopolissacarídeos (LPS), interferon-gama (IFN- γ), citocinas inflamatórias e alterações no metabolismo lipídico (JONES et al., 2023). O TREM-2 é capaz de reconhecer e se ligar a uma variedade de ligantes, como lipídios, lipoproteínas, componentes da matriz extracelular, fosfolipídios oxidados e fragmentos de apoptose celular, o que o torna uma molécula versátil no reconhecimento de sinais de perigo e estresse celular (COLONNA, 2023).

Estudos *in silico* demonstraram que essa capacidade está relacionada principalmente à região extracelular do TREM-2, especialmente à área correspondente à *complementarity-determining region 2* (CDR2), que apresenta elevada conservação evolutiva e é essencial para a ligação aos ligantes (DANTAS et al., 2025b).

A interação com ligantes protéicos, como apolipoproteínas (APOE3, APOE4, APOJ), componentes do sistema complemento (como C1q), proteínas inflamatórias (como HSP60), e até proteínas associadas a doenças neurodegenerativas, como TDP-43, é mediada por resíduos da CDR2, como L69, W70, L71, F74 e R76, que formam interações hidrofóbicas e pontes de hidrogênio altamente estáveis (DANTAS et al., 2025b).

Além disso, o TREM-2 também reconhece ligantes não protéicos, incluindo diversos lipídios, como fosfatidilserina, colesterol, esfingomiélin e cardiolipina. Esses ligantes interagem com regiões altamente conservadas do receptor, com destaque para aminoácidos como E127, D104, R52 e H67, os quais contribuem para a estabilidade do complexo por meio de interações polares e iônicas (DANTAS et al., 2025a). A afinidade do TREM-2 por essas

estruturas lipídicas reforça sua atuação como sensor de dano celular e componente essencial no reconhecimento de padrões associados a estresse, apoptose ou inflamação no microambiente tecidual.

Funcionalmente, o TREM-2 participa de diversos processos biológicos importantes, como a fagocitose de detritos celulares, a modulação da inflamação, o controle do metabolismo celular e a remodelação tecidual. No sistema nervoso, por exemplo, ele tem papel crucial na microglia, sendo associado à resposta a danos neuronais e à remoção de agregados protéicos, como observado em doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer (ULLAND; COLONNA, 2018). A ativação do TREM-2 induz a fosforilação da DAP12 e a ativação de cascatas intracelulares como PI3K/AKT, MAPK e ERK, promovendo proliferação, sobrevivência celular, e alterações no citoesqueleto (LIU et al., 2022).

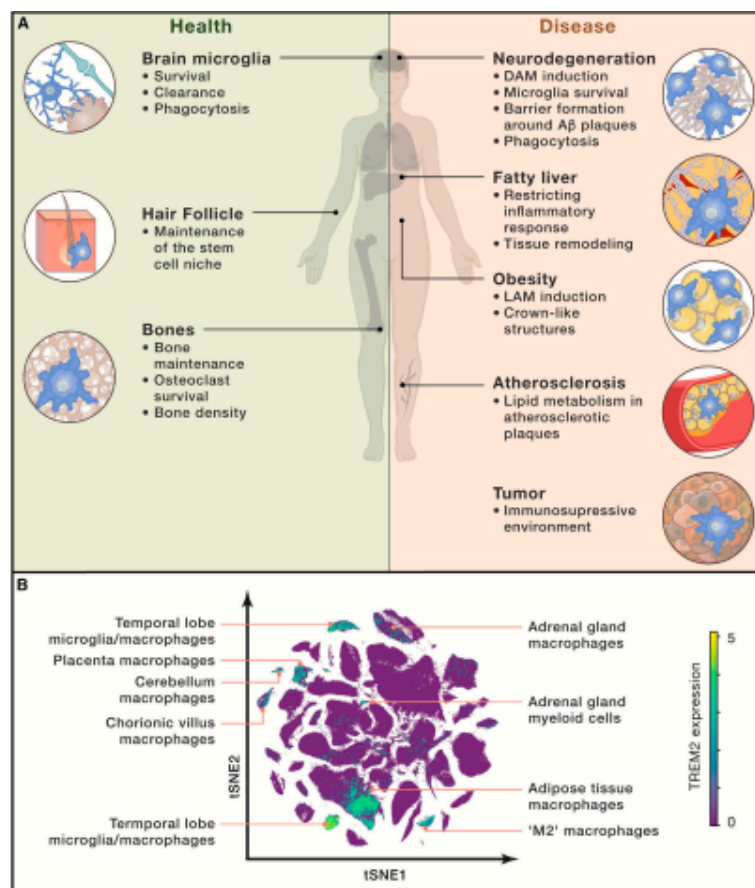


Figura 2. Representação esquemática da atuação do TREM-2 em tecidos específicos na fisiologia e na patologia. Ilustração dos papéis funcionais do TREM-2 em contextos fisiológicos, como cérebro, ossos e folículo piloso, bem como sua ativação patológica em doenças como Alzheimer, obesidade, aterosclerose, esteatose hepática e câncer. No sistema nervoso, destaca-se sua atuação na microglia, promovendo remoção de agregados protéicos e

reparo tecidual. Essas funções estão relacionadas à ativação de vias intracelulares, como PI3K/AKT e MAPK, que regulam proliferação, sobrevivência celular e remodelação do citoesqueleto. Fonte: DECZKOWSKA, 2020

Nos últimos anos, evidências têm apontado a importância do TREM-2 no contexto tumoral, especialmente na modulação do microambiente tumoral. O receptor tem sido identificado como um marcador de macrófagos imunossupressores associados a tumores, os quais promovem evasão da resposta imune, angiogênese, e resistência terapêutica. O TREM-2 pode favorecer uma polarização M2 dos macrófagos, com liberação de citocinas anti-inflamatórias e expressão de enzimas que degradam a matriz extracelular, facilitando a progressão tumoral (KHANTAKOVA; BRIOSCHI; MOLGORA, 2022).

Além disso, foi identificado que mutações ou deficiências no TREM-2 prejudicam a fagocitose e a homeostase imune, levando à acentuação de processos inflamatórios crônicos, o que pode também, paradoxalmente, favorecer a carcinogênese em certos contextos. Assim, o TREM-2 apresenta uma função bifuncional: pode atuar como fator protetor em tecidos normais por controlar inflamações exacerbadas, ou como facilitador da imunossupressão tumoral, dependendo do contexto e do microambiente (MOLGORA et al., 2023).

4.2. Vias de Sinalização Relacionadas ao TREM-2

O TREM-2 exerce sua função biológica principalmente por meio da sinalização intracelular mediada por proteínas adaptadoras, destacando-se a *DNAX-activating protein of 12kDa* (DAP12) e, secundariamente, a DAP10. Essas proteínas contêm motivos tirosina de ativação baseados em imunorreceptores (ITAMs), que são fosforilados por quinases da família SRC após a ligação do TREM-2 ao seu ligante. Isso leva ao recrutamento e ativação de tirosina quinases como SYK, que desencadeiam cascatas de sinalização com múltiplos efeitos celulares (PENG et al., 2010).

A principal via ativada é a PI3K/AKT. A proteína PI3K (composta pelas subunidades p110 e p85) é ativada pela fosforilação da SYK, o que resulta na ativação da AKT, que por sua vez estimula a via do *mechanistic target of rapamycin* (mTOR) e inativa a *glycogen synthase kinase 3 β* (GSK3 β). Esta inativação estabiliza a β -catenina, promovendo sobrevivência celular, proliferação e remodelação do citoesqueleto (LIU et al., 2022; PENG et al., 2010).

O TREM-2 também pode ativar a via MAPK/ERK, através de adaptadores como GRB2, LAT2 e SLP76, promovendo expressão gênica relacionada à sobrevivência e diferenciação celular. Essa sinalização é fundamental para a aquisição de um fenótipo supressor por TAMs, facilitando a evasão imunológica no microambiente tumoral (LIU et al., 2022; KATZENELNBOGEN et al., 2020).

Outros estudos mostraram que o TREM-2 atua na modulação da via do P53, especialmente em cânceres como o carcinoma de células renais, onde sua superexpressão está associada à inibição do gene supressor tumoral, levando à redução da apoptose e aumento da proliferação tumoral (LEI et al., 2024).

No contexto do microambiente tumoral, o TREM-2 induz a expressão de um repertório gênico associado à imunossupressão, fagocitose e metabolismo lipídico. Entre os marcadores de TAMs TREM-2+ identificados estão APOE, C1QA, SPP1, MERTK e CD163, elementos envolvidos na fagocitose de detritos celulares, no controle da inflamação e na modulação da matriz extracelular (CHENG et al., 2021; KATZENELNBOGEN et al., 2020).

Além disso, o TREM-2 pode ser clivado por metaloproteinases como ADAM10 e ADAM17, gerando uma forma solúvel (sTREM-2), cuja função ainda está sendo investigada. O sTREM-2 pode atuar como antagonista funcional, sequestrando ligantes e reduzindo a ativação do receptor, ou mesmo como molécula sinalizadora independente, com efeitos pró-sobrevivência sobre células do sistema imune. A sinalização do TREM-2 também está interligada com vias reguladoras da inflamação como NF- κ B, além de interações com receptores de padrões moleculares como TLRs. Essa interação pode amplificar ou suprimir a resposta inflamatória dependendo do contexto celular e da presença de coestímulos (DECZKOWSKA; WEINER; AMIT, 2020; KATZENELNBOGEN et al., 2020).

Essas vias de sinalização ativadas pelo TREM-2 estão diretamente relacionadas a diversas características fundamentais da carcinogênese. A ativação da via PI3K/AKT, por exemplo, não apenas promove a sobrevivência e a proliferação celular, mas também contribui para a resistência à apoptose e à quimioterapia em vários tipos de câncer, como observado em tumores gástricos, renais e prostáticos (WOLF et al., 2023). A subsequente ativação da mTOR e inativação da GSK3 β leva à estabilização da β -catenina, um importante regulador transcricional que controla genes associados à proliferação e à progressão tumoral (WOLF et al., 2023).

A ativação da via MAPK/ERK, por sua vez, promove a transcrição de genes relacionados à diferenciação, proliferação e angiogênese, reforçando o fenótipo pró tumoral dos TAMs e favorecendo a adaptação tumoral ao microambiente adverso (DANTAS et al., 2025). Já a modulação negativa da via do P53, como relatado no carcinoma de células renais, contribui para a perda de um dos principais mecanismos de defesa celular contra o câncer, facilitando a progressão tumoral por meio da inibição da apoptose e do reparo do DNA (LIU et al., 2022). Além disso, a expressão de genes marcadores de TAMs TREM-2+, como *APOE*, *CIQA*, *SPPI*, *MERTK* e *CDI63*, indica um perfil imunossupressor, anti-inflamatório e remodelador da matriz extracelular. Essas características se alinham aos processos de evasão da resposta imune, remodelação do estroma e promoção de metástases observados no microambiente tumoral de diversos cânceres (WOLF et al., 2023).

A interação entre o TREM-2 e seus ligantes ocorre principalmente por meio da região CDR2 do seu domínio extracelular, conforme demonstrado por modelagens in silico. Essa região apresenta alta afinidade por moléculas hidrofóbicas, como lipídios e fosfolipídios oxidados, o que reforça o papel do TREM-2 como sensor de alterações metabólicas e de estresse celular no microambiente tumoral (DANTAS et al., 2025). Essa capacidade de reconhecimento molecular permite ao TREM-2 modular respostas imunes a partir de sinais de perigo, promovendo a adaptação funcional de macrófagos e outras células mieloides diante de contextos pró-tumorais. A interação com receptores de reconhecimento de padrões, como os TLRs, potencializa ainda mais a capacidade do TREM-2 de alterar a resposta inflamatória de forma a favorecer o tumor, seja suprimindo a imunidade efetora ou promovendo uma inflamação crônica de baixo grau, característica de muitos tipos de câncer (WOLF et al., 2023).

Portanto, as vias intracelulares ativadas pelo TREM-2 não apenas refletem mecanismos de sinalização celular comuns à homeostase imune, mas também são diretamente exploradas por tumores para garantir sua sobrevivência, crescimento, evasão da resposta imune e disseminação (HANAHAN; WEINBERG, 2011; LIU et al., 2022; JONES et al., 2023). Essa conexão entre a sinalização mediada por TREM-2 e as características clássicas do câncer reforça a relevância desse receptor como alvo terapêutico em contextos oncológicos específicos.

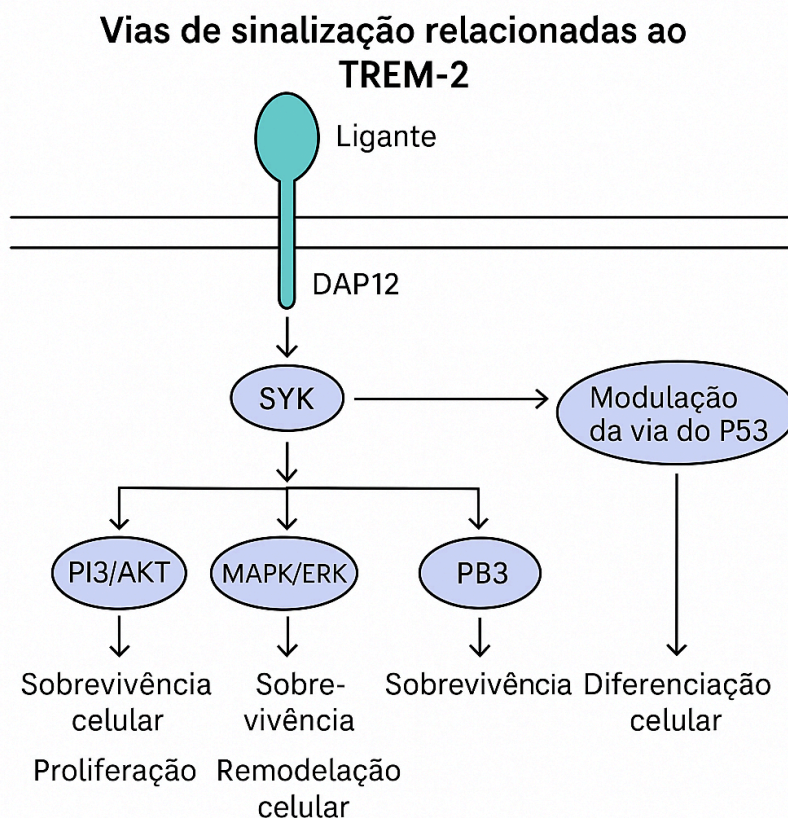


Figura 3 - Vias de sinalização relacionadas ao TREM-2. Representação esquemática dos principais caminhos de sinalização ativados pelo receptor TREM-2 após a interação com seu ligante. A ativação de DAP12 leva ao recrutamento da quinase SYK, que estimula diferentes vias intracelulares: PI3K/AKT, envolvida na sobrevivência e proliferação celular; MAPK/ERK, associada à diferenciação e remodelação tecidual; modulação da via do P53, que regula apoptose e ciclo celular. Esses sinais contribuem para a aquisição de um fenótipo imunossupressor em macrófagos associados a tumores e para a progressão tumoral. Fonte: Autoria própria.

4.3 O papel do TREM-2 em diferentes tipos de câncer

A expressão e função do TREM-2 variam significativamente entre os diferentes tipos de câncer, influenciando o comportamento tumoral e a resposta ao tratamento (KHANTAKOVA; BRIOSCHI; MOLGORA, 2022; MOLGORA et al., 2023). Essa variação está associada ao contexto específico do microambiente tumoral de cada neoplasia, incluindo fatores como a presença de células imunossupressoras, citocinas inflamatórias e remodelação da matriz extracelular (CHENG et al., 2021).

No câncer de pulmão, particularmente no subtipo de adenocarcinoma pulmonar, o TREM-2 apresenta expressão aumentada em TAMs. Essa superexpressão está relacionada a

um microambiente imunossupressor, com aumento da produção de IL-10 e TGF- β , citocinas que inibem a ação citotóxica de linfócitos T e células *natural killer* (NK), promovendo a evasão tumoral da resposta imune (ZHANG et al., 2021). A ativação do TREM-2 nesses TAMs está ligada à indução da polarização M2, um fenótipo associado à promoção do crescimento tumoral, angiogênese e metástase (ZHENG et al., 2020). A inibição do TREM-2 em modelos murinos resultou na redução significativa da carga tumoral e no aumento da infiltração de células T CD8⁺ ativadas no tecido pulmonar (LEI et al., 2024).

No câncer de mama, a expressão de TREM-2 tem sido correlacionada à progressão tumoral por meio da reprogramação metabólica dos TAMs (KATZENELNBOGEN et al., 2020; BASSEZ et al., 2021). O receptor regula a captação de lipídios pelas células mieloides, favorecendo um metabolismo que sustenta a imunossupressão local e compromete a função de apresentação de antígenos por células dendríticas (CHENG et al., 2021). Esse ambiente facilita a sobrevivência de células tumorais e está relacionado à resistência a terapias, como anti-HER2 e inibidores hormonais, por meio da ativação de vias como PI3K/AKT e mTOR (LIU et al., 2022).

No câncer colorretal, o papel do TREM-2 se mostra ambíguo e depende do estágio da doença. Em fases iniciais, o receptor parece auxiliar na remoção de células apoptóticas e na resolução da inflamação, atuando como regulador da homeostase tecidual. À medida que o tumor progride, sua superexpressão em TAMs favorece a imunossupressão e a remodelação da matriz extracelular, criando um ambiente propício à invasão e à metástase (ZHOU et al., 2023). A ativação de TREM-2 em células mieloides está associada ao aumento da secreção de MMP-9 e VEGF, importantes para a neovascularização tumoral (KHANTAKOVA; BRIOSCHI; MOLGORA, 2022).

No carcinoma hepatocelular (HCC), o TREM-2 apresenta papel duplo/dúbio. Em fases iniciais, sua expressão em células estreladas hepáticas e macrófagos reduz inflamação, estresse oxidativo e dano tecidual, exercendo função protetora e antitumoral (PERUGORRIA et al., 2019; ESPARZA-BAQUER et al., 2021). Entretanto, em estágios avançados, a expressão de TREM-2 em macrófagos associados a lipídios (LAMs), ativados por fosfolipídios oxidados, colesterol e apolipoproteínas como APOE, contribui para a imunossupressão, angiogênese e progressão tumoral por meio da ativação das vias PI3K/AKT e mTOR (MOLGORA et al., 2023; YEH et al., 2016; KATZENELNBOGEN et al., 2020).

No glioblastoma multiforme (GBM), o TREM-2 atua predominantemente como um facilitador da progressão tumoral. Sua superexpressão em macrófagos/microglia associados ao glioma (GAMs) está relacionada à maior proliferação, invasão e menor sobrevida dos pacientes. A inibição do TREM-2 em modelos experimentais induz a ativação de vias pró-inflamatórias e reduz o crescimento tumoral, embora estudos indiquem que sua deficiência também pode comprometer a apresentação antigênica e a função de células T e NK, evidenciando uma função reguladora complexa (LEI et al., 2024; WOLF et al., 2022).

No carcinoma de células renais (RCC), a expressão elevada de TREM-2 em linhagens tumorais como ACHN e Caki-2 está associada à ativação de vias pró-sobrevivência (PI3K/AKT), com supressão da apoptose e aumento da proliferação celular. O silenciamento do TREM-2 resultou na redução da expressão de Bcl-2, aumento de Bax e Caspase-3 e redução do crescimento tumoral em modelos *in vivo* (LIU et al., 2022).

No câncer pancreático, embora menos estudado, foi demonstrado que TAMs TREM-2⁺ localizados nos ninhos tumorais contribuem para a criação de um microambiente imunossupressor, favorecendo a progressão da doença. A atuação do TREM-2 está relacionada à redução da atividade de células T e à promoção de angiogênese, embora os mecanismos moleculares específicos ainda estejam sendo esclarecidos (KHANTAKOVA; BRIOSCHI; MOLGORA, 2022).

Por fim, em tumores ginecológicos, como o câncer de ovário, e em outros tumores como próstata, bexiga e tireoide, análises de transcriptoma apontam níveis elevados de expressão de TREM-2 em células mieloides infiltrantes, embora os efeitos funcionais ainda careçam de estudos aprofundados (WOLF et al., 2022). Essas evidências reforçam que o TREM-2 atua de maneira multifacetada no câncer, com funções que podem ser tanto protetoras quanto pró-tumorais, dependendo do contexto tumoral, do tipo celular que o expressa e das vias de sinalização envolvidas



Figura 4 - Representação esquemática do papel do TREM-2 em diferentes tipos de câncer. Resumo esquemático das funções do TREM-2 em diversos cânceres, destacando sua atuação pró-tumoral em TAMs e, em alguns casos, sua função protetora, a depender do contexto tumoral. **Fonte:** Autoria própria.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este trabalho teve como objetivo revisar o papel do TREM-2 em diferentes tipos de câncer, com ênfase em suas funções supressoras e pró-oncogênicas, bem como explorar sua expressão em células tumorais e estromais, o impacto dessa interação no microambiente tumoral (TME) e as possíveis implicações terapêuticas de sua modulação.

Tabela 1: Artigos selecionados para compor a revisão.

Autor	Ano	Título do artigo	Tipo de câncer	Metodologia Utilizada	Resultados Obtidos
Jones et al.	2023	CRISPR-based repression of TREM2 enhances antitumor immunity in macrophages	Pulmão	Repressão de TREM-2 por CRISPR em macrófagos; modelo murino de tumor de pulmão; análise de resposta imune	Supressão de TREM-2 aumentou a infiltração de células T CD8 ⁺ , reduzindo crescimento tumoral e melhorando resposta à imunoterapia
Liu et al.	2022	TREM2 promotes tumor cell proliferation by regulating PI3K/AKT and MAPK pathways	Mama	Análise funcional in vitro de linhagens tumorais; inibição farmacológica; Western blot para vias de sinalização	TREM-2 ativa PI3K/AKT e MAPK, promovendo proliferação celular e sobrevivência tumoral
Khantakova et al.	2022	Exploring the Impact of TREM2 in Tumor-Associated Macrophages	Colorretal	Sequenciamento de RNA de TAMs; imunohistoquímica; análise de bioinformática de bancos de dados	TREM-2 altamente expresso em TAMs está associado a fenótipo imunossupressor e à progressão tumoral
Perugorria et al.	2019	Non-parenchymal TREM2 protects the liver from	Hepatocelular	Modelos murinos com injúria	A ausência de TREM-2 agravou a inflamação

		immune-mediated hepatocellular damage		hepática induzida; histologia; imunohistoquímica; quantificação de citocinas inflamatórias	hepática e o dano tecidual; sugere papel protetor contra a tumorigênese em tecidos saudáveis
Lei et al.	2024	Mechanisms of TREM2 mediated immunosuppression and regulation of cancer progression	Pulmão	Camundongos com tumor de pulmão; manipulação genética de TREM-2 em macrófagos; análise da infiltração de linfócitos e perfil de citocinas	A superexpressão de TREM-2 em TAMs aumentou IL-10 e reduziu a apresentação de antígenos; a inibição reverteu a imunossupressão e desacelerou o tumor
Yao et al.	2016	TREM-2 serves as a negative immune regulator through Syk pathway in an IL-10 dependent manner in lung cancer	Pulmão	Modelos in vivo e in vitro com células dendríticas tumorais; dosagem de citocinas; ensaios de apresentação de antígenos e ativação de células T CD8 ⁺	O TREM-2 reduziu a atividade de células T citotóxicas e aumentou IL-10, promovendo um ambiente imunossupressor no TME

Fonte: Autoria própria

Em primeiro lugar, a expressão do TREM-2 em tumores hepáticos ocorre predominantemente em células do microambiente hepático, especialmente em células não-parenquimatosas, como as células estreladas e os macrófagos residentes (células de Kupffer). A ausência desse receptor nesses modelos experimentais resultou em aumento da inflamação, maior estresse oxidativo e lesão tecidual acentuada, sugerindo que o TREM-2 exerce papel protetor indireto contra a tumorigênese hepática, ao modular a homeostase inflamatória (PERUGORRIA et al., 2019).

Por outro lado, em tumores sólidos como câncer de pulmão, mama e colorretal, a expressão do TREM-2 tem sido observada principalmente em células do sistema imune inato, como macrófagos associados a tumores (TAMs) e células dendríticas.

De forma semelhante, no câncer colorretal, análises de RNA de macrófagos isolados de amostras tumorais demonstraram alta expressão de TREM-2 em subpopulações com fenótipo imunossupressor. A presença dessa molécula esteve associada a menor ativação de células T, maior remodelação da matriz extracelular e à progressão da doença (KHANTAKOVA et al., 2022). Esses dados sugerem que, no contexto de tumores estabelecidos, o TREM-2 favorece um microambiente tumoral imunossupressor, com impacto direto no prognóstico do paciente.

6 POTENCIAL UTILIZAÇÃO DO TREM2 COMO ALVO TERAPÊUTICO

Estudos experimentais recentes reforçam o potencial terapêutico da modulação do TREM-2. Jones et al. (2023), ao silenciarem o gene do TREM-2 por meio da tecnologia CRISPR em macrófagos tumorais, observaram aumento significativo da infiltração de células T CD8⁺ e redução do crescimento tumoral em modelo murino de câncer de pulmão. A manipulação da sinalização desse receptor também foi associada à melhora na resposta à imunoterapia baseada em bloqueio de checkpoint (anti-PD-1), indicando que sua inibição pode intensificar a imunidade antitumoral.

No câncer de mama, a atuação de TREM-2 também foi avaliada por Liu et al. (2022), que demonstraram que o receptor ativa as vias PI3K/AKT e MAPK, promovendo proliferação celular e resistência à apoptose em linhagens tumorais humanas. O silenciamento de TREM-2 inibiu a sobrevivência celular e reduziu a sinalização dessas vias, sugerindo que, além de seu papel imunológico, TREM-2 também contribui diretamente para a biologia da célula tumoral.

Do ponto de vista metodológico, os estudos revisados utilizaram abordagens experimentais variadas. Modelos murinos com manipulação genética (knockout ou superexpressão de TREM-2), técnicas de histologia e imunohistoquímica, citometria de fluxo, ensaios funcionais com linfócitos T e análise de expressão gênica foram amplamente utilizados para investigar a função do receptor em diferentes contextos tumorais (JONES et al., 2023; LEI et al., 2024; YAO et al., 2016; PERUGORRIA et al., 2019; LIU et al., 2022; KHANTAKOVA et al., 2022).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise integrada dos estudos revisados permite afirmar que o receptor TREM-2 desempenha um papel multifacetado na biologia tumoral, influenciando de forma significativa a interação entre o sistema imunológico e o microambiente tumoral. Embora os mecanismos específicos variem conforme o tipo de neoplasia e o contexto celular, há uma convergência clara quanto à sua atuação como modulador da resposta imune, contribuindo para a imunossupressão e a progressão tumoral em diversos modelos experimentais.

Esses dados indicam que o TREM-2 exerce funções contextualmente distintas. Em tecidos saudáveis ou sob lesão tecidual, pode atuar como regulador negativo da inflamação e protetor da integridade celular. No entanto, em tumores já estabelecidos, sua expressão por células do sistema imune inato, como macrófagos e células dendríticas, promove tolerância imunológica, crescimento tumoral e resistência terapêutica. Essa dualidade funcional reforça a importância de estratégias terapêuticas direcionadas, que levem em consideração o tipo tumoral, o estágio da doença e a composição do microambiente tumoral.

Portanto, os resultados experimentais analisados nesta revisão apontam o TREM-2 como um modulador crítico no câncer, com atuação dependente do contexto biológico. Seu bloqueio seletivo, particularmente em combinação com imunoterapias como anti-PD-1 e anti-CTLA-4, surge como uma abordagem promissora para reverter a imunossupressão tumoral e potencializar a resposta imune antitumoral.

Essa complexidade funcional do TREM-2 evidencia a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas, que considerem não apenas o tipo de câncer, mas também o perfil do infiltrado imune e as vias de sinalização predominantes. A modulação seletiva desse receptor representa um campo promissor na imunoterapia do câncer, mas que ainda requer investigação aprofundada quanto à sua eficácia, segurança e viabilidade clínica em cenários reais.

Dessa forma, este trabalho reforça a relevância do TREM-2 como alvo terapêutico emergente e destaca a importância de novos estudos translacionais que possam validar seu uso na prática oncológica, contribuindo para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e específicas, com base nas características do microambiente tumoral de cada paciente.

REFERÊNCIAS

- BASSEZ, A. *et al.* *A single-cell map of intratumoral changes during anti-PD1 treatment of patients with breast cancer.* *Nature Medicine*, [S.l.], v. 27, p. 820–832, 2021.
- CHENG, S. *et al.* *A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells.* *Cell*, [S.l.], v. 184, p. 792–809.e23, 2021.
- COLONNA, M. *et al.* *The biology of TREM receptors.* *Nature Reviews Immunology*, [S.l.], v. 23, n. 9, p. 580–594, 2023.
- DANTAS, P. H. S. *et al.* *Protein recognition is chiefly mediated by the CDR2 region in TREM2 – an in silico characterization.* *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, [S.l.], v. 138, p. 109058, 2025.
- DANTAS, P. H. S. *et al.* *Exploring the orphan immune receptor TREM2 and its non-protein ligands: In silico characterization.* *Chemistry and Physics of Lipids*, [S.l.], v. 255, p. 105437, 2024.
- DECZKOWSKA, A.; WEINER, A.; AMIT, I. *The physiology, pathology, and potential therapeutic applications of the TREM2 signaling pathway.* *Cell*, [S.l.], v. 181, n. 6, p. 1207–1216, 2020.
- ESPARZA-BAQUER, A. *et al.* *TREM-2 defends the liver against hepatocellular carcinoma through multifactorial protective mechanisms.* *Gut*, [S.l.], v. 70, p. 1345–1361, 2021.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. *Hallmarks of cancer: the next generation.* *Cell*, [S.l.], v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.
- JONES, M. L. *et al.* *CRISPR-based repression of TREM2 enhances antitumor immunity in macrophages.* *Nature Immunology*, [S.l.], v. 24, p. 857–868, 2023.
- KANTAKOVA, D.; BRIOSCHI, S.; MOLGORA, M. *Exploring the impact of TREM2 in tumor-associated macrophages.* *Vaccines (Basel)*, [S.l.], v. 10, n. 6, p. 943, 2022.
- KATZENELNBOGEN, Y. *et al.* *Coupled ScRNA-Seq and intracellular protein activity reveal an immunosuppressive role of TREM2 in cancer.* *Cell*, [S.l.], v. 182, p. 872–885.e19, 2020.
- LEI, X. *et al.* *Mechanisms of TREM2 mediated immunosuppression and regulation of cancer progression.* *Frontiers in Oncology*, [S.l.], v. 14, 2024.
- LIU, C. *et al.* *TREM2 promotes tumor cell proliferation by regulating PI3K/AKT and MAPK signaling pathways.* *OncoTargets and Therapy*, [S.l.], v. 15, p. 47–60, 2022.
- MOLGORA, M. *et al.* *TREM2: A new player in the tumor microenvironment.* *Seminars in Immunology*, [S.l.], v. 63, 101675, 2023.
- PERUGORRIA, M. J. *et al.* *Non-parenchymal TREM-2 protects the liver from immune-mediated hepatocellular damage.* *Gut*, [S.l.], v. 68, p. 533–546, 2019.

PENG, Q. *et al.* *TREM2- and DAP12-dependent activation of PI3K requires DAP10 and is inhibited by SHIP1.* *Science Signaling*, [S.I.], v. 3, ra38, 2010.

SIGALOV, A. B. *TREM-1 and TREM-2 as therapeutic targets: clinical challenges and perspectives.* *Frontiers in Immunology*, [S.I.], v. 15, 2024.

ULLAND, T. K.; COLONNA, M. *TREM2 – a key player in microglial biology and Alzheimer disease.* *Nature Reviews Neurology*, [S.I.], v. 14, p. 667–675, 2018.

WOLF, E. M.; FINGLETON, B.; HASTY, A. H. *The therapeutic potential of TREM2 in cancer.* *Frontiers in Oncology*, [S.I.], v. 12, 2022.

WOLF, A. R. *et al.* *TREM2 shapes macrophage identity and function in inflammation and cancer.* *Nature Reviews Immunology*, [S.I.], v. 23, n. 12, p. 803–818, 2023.

YAO, Y. *et al.* *TREM-2 serves as a negative immune regulator through Syk pathway in an IL-10 dependent manner in lung cancer.* *Oncotarget*, [S.I.], v. 7, n. 16, p. 25362–25376, 2016.

YEH, F. L. *et al.* *TREM2 binds to apolipoproteins, including APOE and CLU/APOJ, and thereby facilitates uptake of amyloid-beta by microglia.* *Neuron*, [S.I.], v. 91, p. 328–340, 2016.

ZHANG, X. *et al.* *Triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) promotes immunosuppression in non-small cell lung cancer via IL-10 and TGF- β signaling.* *Cancer Letters*, [S.I.], v. 502, p. 10–19, 2021.

ZHENG, H. *et al.* *TREM2 promotes tumor-associated macrophage-mediated immune evasion in lung adenocarcinoma.* *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, [S.I.], v. 39, n. 1, p. 1–16, 2020.

ZHOU, Y. *et al.* *Human and mouse single-nucleus transcriptomics reveal TREM2-dependent and TREM2-independent cellular responses in Alzheimer's disease.* *Nature Medicine*, [S.I.], v. 26, p. 131–142, 2020.