

# DA ANGIOGÉNESE À TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA ANTIANGIOGÉNICA

M. Jorge Freitas Almeida

Unidade de Investigação Clínica; Instituto Português de Oncologia, Porto

Mestrado em Bioética, Especialidade Enfermagem Comunitária

Membro do EONS Workgroup Research

[mjorgefreitas@sapo.pt](mailto:mjorgefreitas@sapo.pt)

**RESUMO:** Os avanços ocorridos na área da biologia molecular possibilitam uma melhor compreensão dos mecanismos de carcinogénese. Nestes, destaca-se a angiogénese como o processo através do qual as células tumorais estimulam a formação dos novos vasos sanguíneos necessários para o fornecimento dos nutrientes essenciais para seu crescimento acelerado. A angiogénese tumoral é regulada pela produção de estimuladores da angiogénese, incluindo membros da família dos factores de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e dos factores de crescimento dos fibroblastos (FGF). Os tumores podem activar inibidores angiogénicos como a angiostatina e a endostatina, que podem modular a angiogénese, tanto no local do tumor como em locais metastáticos. O uso de inibidores angiogénicos como drogas antineoplásicas está actualmente sob intensa investigação. Tais agentes podem ter uma toxicidade reduzida e serem menos susceptíveis de gerar resistência do que as drogas citotóxicas convencionais. Os ensaios clínicos estão em andamento para desenvolver estratégias de tratamento ideal com os agentes antiangiogénicos.

**ABSTRACT:** *Major advances in molecular biology lead to a better understand of the mechanisms of carcinogenesis. The angiogenesis is a process by which tumor cells stimulate the formation of new blood vessels needed for the supply of essential nutrients for rapid growth of tumors. The tumor angiogenesis is regulated by the production of angiogenesis stimulators, including members of vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (FGF) families. The tumors may activate angiogenic inhibitors such as angiostatin and endostatin that can modulate angiogenesis both at the primary site of tumor as in downstream sites of metastasis. The use of angiogenic inhibitors as anticancer drugs is currently under intense investigation. Such agents may have a reduced toxicity and be less likely to generate resistance than cytotoxic drugs. The ongoing clinical trials aim to develop optimal treatment strategies with antiangiogenic agents.*

## Introdução

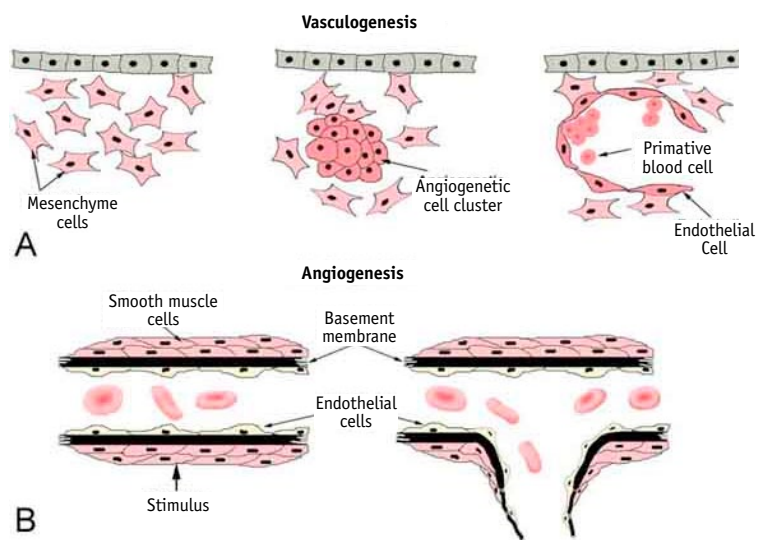
Sabemos que, para que uma célula evolua de seu estado normal até assumir as características de uma célula neoplásica, é necessário que ocorra uma série de mutações, envolvendo genes que expressem proteínas cuja acção esteja relacionada com o controle do ciclo celular. Caso esta acção seja no sentido de estimular a divisão celular, estes genes são genericamente denominados como oncogenes e caso tenham por função inibi-la, serão considerados como genes supressores de tumor. Seja por função anormalmente exacerbada

dos oncogenes ou por inibição dos supressores, o resultado será a obtenção de uma célula que apresentará um ganho proliferativo em relação às demais, tornando-se insensível aos estímulos apoptóticos<sup>1,3</sup>. Entretanto, aparentemente isto não é suficiente para que esta célula origine um tumor com volume detectável e capaz de ameaçar a vida do indivíduo. Para que um determinado grupo de células consiga manter um crescimento sustentado é necessário que exista uma fonte de suprimento sanguíneo específico e constante. Por outro lado, a angiogénese induzida pelo tumor propor-

cional disseminação vascular e dispersão neoplásica, além de possibilitar a nutrição das células malignas. Desta forma o crescimento tumoral contínuo e o desenvolvimento de metástases dependem de um passo crucial: a angiogênese.

Existem suficientes evidências actualmente de que a presença desta vascularização exacerbada é uma condição essencial para que ocorra o desenvolvimento neoplásico. Isto deve-se ao desenvolvimento de microvasos a partir de células endoteliais pertencentes a capilares situados próximos das células neoplásicas.

crovascular - DM) e a probabilidade de metastização, sendo esta um importante factor de prognóstico. Os tumores com maior densidade vascular e com maior número de microvasos apresentam maior capacidade metastática, maior actividade proliferativa, menor diferenciação histológica e maior massa tumoral<sup>6,7</sup>. No entanto, esta correlação não é constante. Existem importantes variações entre os vários tumores. O doseamento dos factores angiogénicos circulantes fornecem informações adicionais sobre o prognóstico, para prever a resposta à terapêutica e para monitorizar o curso clínico em alguns tumores.



**Figura 1:** Vasculogênese e angiogênese (fonte: Chinoy MR, *Frontiers in Bioscience* 8, 392-415, January 1, 2003)

Por definição, angiogênese é o processo de formação e crescimento de novos vasos sanguíneos, sendo a neovascularização a consequência da angiogênese. Uma massa tumoral com diâmetro inferior a 5 mm pode receber oxigénio e nutrientes por difusão. As massas maiores que 0,5 cm requerem a proliferação e morfogênese de células endoteliais vasculares. Até há muito pouco tempo a angiogênese era considerada apenas nos tumores sólidos, mas há estudos que demonstram a importância da angiogênese nos tumores líquidos, como na leucemia mielóide aguda, no mieloma múltiplo<sup>4,5</sup> e nos linfomas não-Hodgkin de células B<sup>6</sup>. O estudo da angiogênese levanta novas possibilidades em Oncologia: factores de prognóstico, marcadores tumorais, técnicas imagiológicas e modalidades terapêuticas.

Numerosos estudos demonstram correlação entre a extensão da angiogênese (manifestada pela densidade mi-

## 1. ANGIOGÊNESE TUMORAL

As células neoplásicas são células que perderam a capacidade de se dividir de forma controlada. Um tumor é constituído por uma população de divisão rápida e crescente de células neoplásicas e acumulam-se rapidamente mutações dentro desta população. Tais mutações (variação) permitem que estas células desenvolvam resistência aos medicamentos.

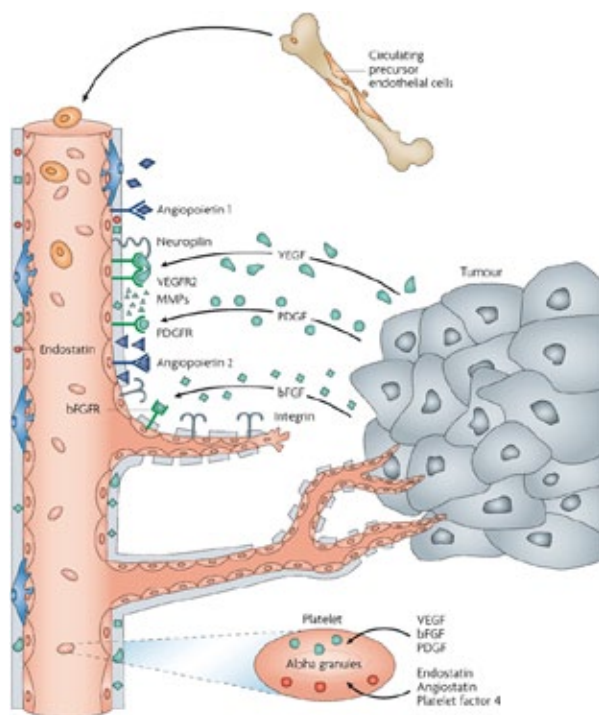
A angiogênese é o aparecimento de novos vasos sanguíneos, sendo um componente essencial do percurso metastático das células tumorais. Estes novos vasos são a principal via pela qual as células tumorais saem do local do tumor primário e entram na circulação. Para

muitos tumores, a densidade vascular pode fornecer um indicador de prognóstico do potencial metastático, em que tumores altamente vascularizados têm maior incidência de metástase de que tumores mal vascularizadas.

Os tumores induzem o crescimento dos vasos sanguíneos (angiogênese) pela secreção de vários factores de crescimento. Estes factores, como  $\beta$ -FGF e VEGF, podem induzir o crescimento capilar no tumor, fornecendo nutrientes necessários e permitindo a expansão deste. Alguns investigadores acreditam que a angiogênese realmente serve como uma via de eliminação de resíduos - produtos metabólicos finais, devido à rápida multiplicação de células neoplásicas. Em todos os casos, a angiogênese é um passo necessário e exigido para a passagem de um pequeno aglomerado de células inofensivo, para um grande tumor e para a propagação deste por metastização.

A evidência sugere que os vasos sanguíneos num determinado tumor sólido podem apresentar-se em forma de mosaico, composto por células endoteliais e células tumorais. Este mosaico permite o “derramamento” substancial de células tumorais no sistema vascular permitindo o crescimento subsequente de metástases, exigindo um maior fornecimento de nutrientes e oxigénio, assim como uma via de eliminação de resíduos.

As células endoteliais têm sido consideradas geneticamente mais estáveis do que as células neoplásicas. Esta estabilidade genómica confere uma vantagem à selecção de células endoteliais utilizando terapia anti-angiogénica, comparado com a quimioterapia dirigida às células neoplásicas, que rapidamente sofrem mutação e adquirem resistência à droga citostática. Por este motivo, as células endoteliais são pensadas para ser um alvo ideal nas terapias direccionadas contra elas. Estudos realizados por Klagsbrun, et al.<sup>7</sup> têm mostrado, no entanto, que as células endoteliais que crescem dentro dos tumores “carregam” anormalidades genéticas. Assim, os vasos do tumor têm o potencial teórico para o desenvolvimento de resistência adquirida às drogas. Esta é uma área nova de pesquisa da angiogénese a ser prosseguida.



**Figura 2:** Indução da angiogénese pelos tumores (fonte: Folkman J, Nature Reviews Drug Discovery 6, 273-286, April 2007)

Acredita-se que os vasos sanguíneos tumorais não são lisos como os tecidos normais e não são “programados” o suficiente para dar o oxigénio necessário a todos os tecidos<sup>1</sup>. As células precursoras endoteliais são organizadas a partir da medula óssea, que são depois integradas no crescimento dos vasos sanguíneos<sup>1</sup>. Em seguida, as células endoteliais diferenciam-se e migram para o espaço perivascular, promovendo a formação de células tumorais. O factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha aqui um papel crucial na formação destes vasos sanguíneos, levando ao crescimento do tumor, o que permite a sua expansão. É o chamado *sprouting angiogenesis*<sup>1-3</sup>.

Investigar a angiogénese tornou-se um dos alvos principais e as evidências recentes sugerem que a adição das terapias tradicionais, como a radioterapia, pode funcionar como um complemento no tratamento, pela segmentação do compartimento da célula endotelial genomicamente estável, ao invés do compartimento de células tumorais genomicamente instável. A nova formação dos vasos sanguíneos é um processo relativamente frágil, sujeito a interferências perturbadoras em vários níveis. As células tumorais resistentes evoluem mais rapidamente devido à rapidez do tempo de reprodução (dias) e à instabilidade genómica (variação), enquanto as células endoteliais são um bom alvo terapêutico por causa de um longo tempo de divisão (meses) e da estabilidade genómica (variação baixa).

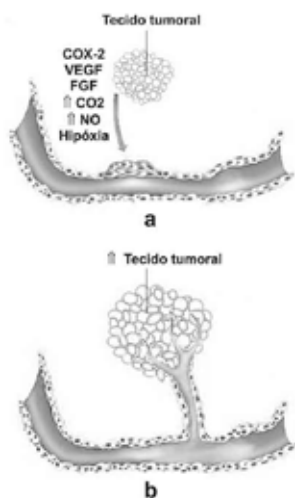
No campo da terapêutica, as investigações evoluem em duas vertentes: ajuste dos protocolos de tratamento dos tumores, com base nos dados obtidos a partir do estudo da estrutura microvascular dos tumores e desenvolvimento de terapêuticas antiangiogénicas específicas. As aplicações terapêuticas incluem o desenvolvimento de novas substâncias antiangiogénicas, fármacos que actuam nos neovasos, terapêutica baseada em anticorpos e terapia génica.

### Expansão Tumoral: Fase Pré-Vascular

Cerca de 95% dos tumores malignos humanos são carcinomas que se originam como pequenas lesões *in situ* que podem ser encontradas em epitélios como pele, mucosa gastrointestinal, bexiga, próstata, mama ou colo uterino, podendo permanecer sem sinais evidentes de crescimento durante anos. Estudos demonstram que durante esta fase as células neoplásicas poderão já apresentar uma actividade proliferativa aumentada, não ocorrendo, no entanto,

um aumento do volume tumoral devido ao mecanismo compensatório representado pela apoptose celular<sup>5</sup>.

Numerosos estudos realizados ao longo das últimas duas décadas demonstraram fortes evidências de que a modificação do padrão de crescimento tumoral é dependente do desenvolvimento de uma neovascularização específica, a qual ocorre em consequência de diversos factores locais estimulantes da angiogénese como a hipóxia e o aumento do CO<sub>2</sub> ou óxido nítrico (Figura 3).

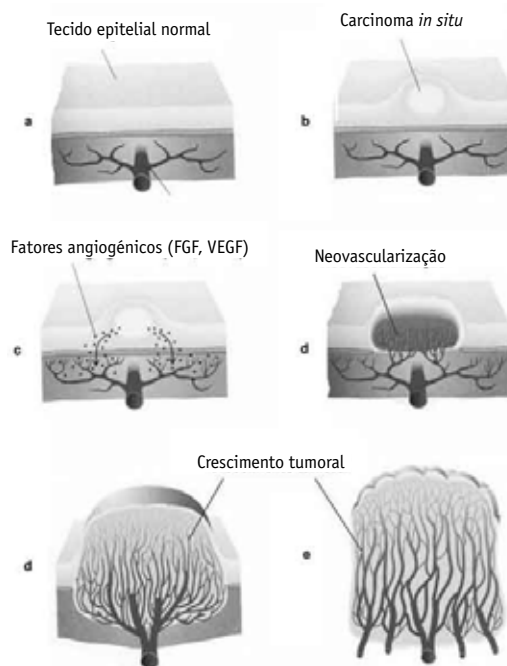


**Figura 3:** Estímulos tumorais à angiogénese. (adaptado de Miller K, in Disrupting VEGF signaling, Astra Zeneca, 2002)

## 2. PROTEÍNAS RELACIONADAS COM A ANGIOGÉNESE

A presença dos factores locais acima citados irá desencadear um processo de libertação de diversas proteínas, as quais actuam no processo de angiogénese e da sua acção estimulante sobre o tecido neoplásico (Figura 3). Estudos realizados utilizando o factor de crescimento fibroblástico básico ( $\beta$ -FGF)<sup>9,10</sup> demonstraram que, além de uma elevada acção oncogénica contribuindo para a transformação de fibroblastos normais em neoplásicos, esta proteína apresentava ainda uma grande capacidade de estimular o processo de angiogénese, sendo ambos revertidos após a sua inactivação pela adição de um anticorpo.

Estudos semelhantes identificaram outra proteína com potente acção angiogénica denominado de factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), considerada de



**Figura 4:** Etapas da angiogénese. (adaptado de Martin FS, in Bishop JM, Weinberg RA, 1996. Scientific American Molecular Oncology. Scientific American Inc: New York)

importante acção mitogénica sobre células endoteliais<sup>10,11</sup>, a qual é hoje relacionada a uma importante linha de terapêutica antineoplásica, como veremos adiante.

Ao contrário da ciclo-oxigenase-1 (COX-1), a qual é uma enzima usualmente expressa em tecidos normais e envolvida em diversas funções celulares, a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) é uma proteína expressa como resposta à presença de mediadores locais liberados em consequência de vários estímulos, fazendo parte de uma resposta inflamatória a estes. Por outro lado, diversos estudos demonstram que a sua expressão nos tecidos colo-rectais está associada a factores angiogénicos e à formação de novos vasos no processo de carcinogénese<sup>12,13</sup>.

Posteriormente a estes agentes considerados como angiogénicos, foram identificadas algumas proteínas capazes de exercer acção oposta, como a angiostatina e a endostatina, as quais inibem a angiogénese ocorrida nos modelos experimentais acima citados<sup>14,15</sup>. É interessante verificar que as acções inibidoras destas proteínas restringem-se apenas à actividade angiogénica consequente à presença de tecido neoplásico, não exercendo qualquer influência negativa sobre a actividade proliferativa de

**Quadro I:** Proteínas reguladoras celulares e suas actividades principais.<sup>16-18</sup>

PROTEÍNA REGULADORA	ACTIVIDADE
<b>VEGF</b>	. Estimula a vasculogénese . Estimula remodelação angiogénese . Promotor da sobrevivência da célula endotelial (prevenção da apoptose e regressão vascular)
<b>β-FGF (Basic fibroblast growth factor)</b>	. Estimula angiogénese
<b>TGF-Alfa (transforming growth factor)</b>	. Estimula factor crescimento endotelial
<b>TGF-Beta (transforming growth factor)</b>	. Promotor da maturação vascular . Promotor da matriz de produção extravascular
<b>Ang1</b>	. Envolvimento na manutenção da estabilidade vascular . Produz novos vasos insensíveis ao VEGF
<b>Ang2</b>	. Destabilização da maturação vascular . Produz novos vasos sensíveis ao VEGF
<b>Angiostatina</b>	. Inibe imigração da célula endotelial . Induz regressão vascular tumoral
<b>Endostatina</b>	. Inibe migração endotelial celular . Induz migração tumoral vascular
<b>Trombopoietina - 1</b>	. Promotor da apoptose celular
<b>Ephrin-B2</b>	. Envolvida na maturação vascular . Envolvida na diferenciação vascular . Expressa especificidade nos vasos arteriais

células endoteliais normais. No quadro I, estão indicadas as várias proteínas reguladoras conhecidas e as suas principais actividades celulares.

Embora exista um conjunto de factores identificados que interferem e contribuem para o aumento da promoção e inibição da angiogénese, o factor principal, a chave deste processo, é proteína VEGF, e como tal este alvo é tratado pelos cientistas como o mais importante no processo angiogénico.

### A Família do VEGF e suas Funções

Os VEGF têm quatro actividades biológicas:

- Sobrevivência das células endoteliais através da prevenção da apoptose;
- Crescimento e proliferação vascular das células endoteliais;
- Migração vascular das células endoteliais;
- Aumento da permeabilidade vascular dos capilares, resultando num aumento da pressão sanguínea.

Todos os receptores dos VEGF estudados até ao momento são capazes de regular a angiogénese, tendo um papel biológico importante na formação de estruturas vasculares durante o desenvolvimento celular. O termo abrange uma família de péptidos VEGF intimamente relacionados, envolvendo o VEGF em si, o VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C e o VEGF-D.

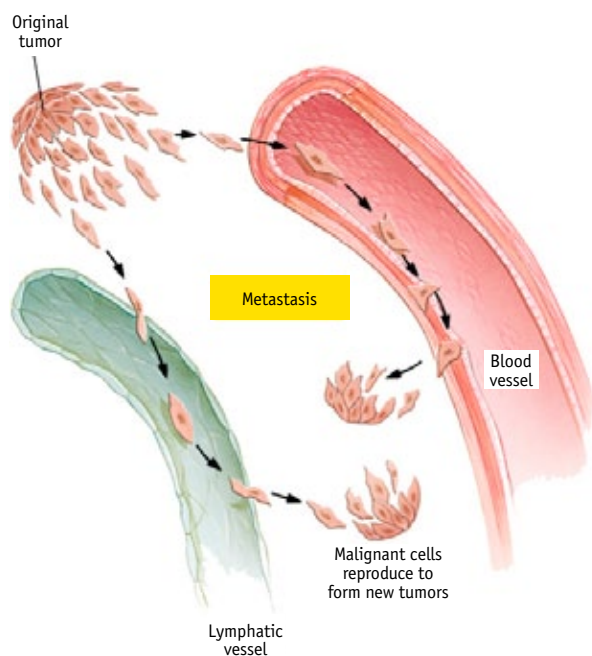
O VEGF-A tem um papel importante no desenvolvimento vascular embrionário e no desenvolvimento dos órgãos<sup>19</sup>. O reconhecimento da importância do gene VEGF-A no desenvolvimento do tumor deu origem ao aparecimento da aprovação do Avastin<sup>(R)</sup>, um anticorpo monoclonal humanizado, utilizado no tratamento do cancro colo-rectal metastático<sup>20</sup>. Este VEGF-A foi originalmente identificado como o factor de permeabilidade vascular (VPF), como resultado da sua potente capacidade para aumentar a permeabilidade vascular resultando na “saída” de proteínas e outras moléculas para fora dos vasos sanguíneos<sup>21</sup>. O significado fisiológico do crescente efeito da permeabilidade do VEGF-A ainda não é claro mas sabe-se que é importante na mediação de alguns efeitos patogénicos da doença neoplásica<sup>19</sup>.

O papel biológico do VEGF-D ainda não está claramente definido. O VEGF-C e o seu receptor estão fortemente envolvidos na formação do endotélio linfático (linfangiogénese), nomeadamente induzindo a sobrevivência de células endoteliais linfáticas<sup>22</sup>. Os VEGF-E virais codificados parecem ser importantes na infecção viral e na sua patologia associada. Este induz a vascularização dérmica e proliferação epidérmica<sup>23</sup>.

### Angiogénese e Metástases

Existem fortes evidências de que a angiogénese esteja relacionada não apenas ao crescimento tumoral, desempenhando ainda uma importante acção no processo de formação e desenvolvimento de metástases. Estudos experimentais demonstram ser bastante infrequente a formação de metástases a partir de tumores primários antes do desenvolvimento de neovascularização, ocorrendo no entanto após esta uma “facilitação” da migração de células neoplásicas através da circulação sanguínea. Suportando estas evidências, diversos autores referem uma correlação positiva entre a micro-densidade vascular e o risco de desenvolvimento de metástases em diversos tumores.

A proliferação vascular gerando uma rede de capilares com paredes endoteliais fragmentadas num tecido formado por células neoplásicas com baixa adesividade entre si



**Figura 5: Metastização.** (fonte: Thibodeau G & Patton K, Anatomy and Physiology, 5<sup>th</sup> Edition, Mosby, Missouri, USA, 2003)

representa um factor favorável à penetração e migração celular através da corrente sanguínea. Além disso, existem evidências de que a capacidade destas células neoplásicas de liberar factores angiogénicos contribui para a formação de metástases através da activação de plasminogénio e colagenases, contribuindo para a degradação da membrana basal endotelial.

### 3. ANGIOGÉNESE COMO ALVO TERAPÊUTICO

A angiogénese pode ser um alvo para combater doenças caracterizadas por uma vascularização deficiente ou vascularização anormal. A aplicação de moléculas que podem inibir ou induzir a criação de novos vasos sanguíneos nos tecidos celulares podem ajudar a combater essas doenças.

A presença de vasos sanguíneos num local onde não deveriam existir pode afectar as propriedades mecânicas de um tecido, aumentando a probabilidade de alteração do seu funcionamento. A ausência de vasos sanguíneos num tecido

de reparação ou metabolicamente activo pode inibir essa reparação, entre outras funções essenciais. Várias doenças, como as feridas isquémicas crónicas, são o resultado da falha ou insuficiente formação de vasos sanguíneos e podem ser tratadas por uma expansão dos vasos sanguíneos locais, trazendo nutrientes para o novo local, facilitando a reparação. Outras doenças, como a degeneração macular relacionada com a idade, pode ser criada por uma expansão local dos vasos sanguíneos, interferindo com processos fisiológicos normais.

A aplicação clínica do princípio da angiogénese pode ser dividida em duas áreas distintas: as terapias anti-angiogénicas e pró-angiogénicas. Enquanto as terapias **anti-angiogénicas** estão a ser utilizadas para combater o cancro e as doenças malignas<sup>24</sup>, exigindo uma abundância de oxigénio e nutrientes para proliferar, as terapias **pró-angiogénicas** são utilizadas como opções para o tratamento de doenças cardiovasculares, a principal causa de morte no mundo ocidental. A investigação clínica na angiogénese terapêutica está em curso para uma variedade de doenças arterioscleróticas, como doença cardíaca, doença arterial periférica, distúrbios de cicatrização de feridas, etc.

Relativamente ao mecanismo de acção, os métodos pró-angiogénicos podem ser diferenciados em três categorias principais: *geneterapia*, tendo como alvo os genes de interesse para amplificação ou inibição; terapia baseada na *proteína*, o que basicamente manipula factores de crescimento angiogénicos como o FGF-1 ou o factor de crescimento do endotélio vascular VEGF, e as terapias *celulares*, que envolvem a implantação de tipos de células específicas.

Existem ainda graves problemas relacionadas com a terapia génica, especificamente: a integração efectiva dos genes terapêuticos no genoma das células-alvo, reduzindo o risco de uma resposta imune indesejada, potencial de toxicidade grave, de imunogenicidade e de respostas inflamatórias. Os distúrbios mais comuns são as doenças cardíacas, hipertensão, diabetes e doença de Alzheimer, provavelmente causados pelos efeitos combinados de variações em muitos genes e, assim, injectar um único gene pode não ser muito benéfico em tais doenças.

Um dos obstáculos da terapêutica da proteína é o modo de administração. A via oral, intravenosa, intra-arterial ou intramuscular são vias de administração de proteínas que nem sempre são eficazes, pelo facto de se

desconhecer a metaforização e a libertação antes de poder entrar no tecido-alvo. Estas terapêuticas celulares ainda estão em fases iniciais da investigação, com muitas questões em aberto quanto ao tipo de célula e as melhores dosagens a utilizar.

### **Terapêuticas Anti-Angiogénicas**

A elevada consistência dos conhecimentos acumulados até o momento sobre a importância da angiogénese como factor primordial no desenvolvimento tumoral levou à definição de uma estratégia terapêutica anti-neoplásica baseada no desenvolvimento de medicamentos capazes de a inibir, proporcionando uma redução do crescimento tumoral.

Diversas substâncias se têm mostrado como possíveis antagonistas à angiogénese, actuando sobre as várias moléculas que funcionam como seus mediadores.

Baseado no sucesso de dados pré-clínicos, vários agentes anti-angiogénicos isolados ou em combinação com terapêutica convencional têm trazido novos avanços. As estratégias incidem sobre: interferir com os ligantes (receptores de sinalização) angiogénicos, introduzir inibidores endógenos e, em terceiro lugar, visar directamente a vascularização tumoral. Uma das proteínas mais importantes para o crescimento de novos vasos sanguíneos é o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF). Esta proteína não é produzida em grandes quantidades pelas células normais mas sim pelas células tumorais. Este VEGF liga-se, em seguida, a uma outra proteína, chamada receptor de VEGF ou VEGFR, na superfície endotelial da célula, como sinalizador, responsável pelo controlo do crescimento e formação de novos vasos. Muitas das drogas utilizadas actualmente têm a função de atacar este VEGF. O bevacizumab (Avastin®) foi o primeiro medicamento dirigido a novos vasos sanguíneos no combate ao tumor – é um anticorpo monoclonal em versão sintética de uma proteína do sistema imunológico – que se liga ao VEGF e que o impede de atingir o seu receptor. Outros fármacos, como o sunitinib (Sutent®) e o soratinib são pequenas moléculas que se ligam ao receptor do VEGF evitando a formação de novos vasos sanguíneos. Existem outras substâncias com esta mesma função que estão a ser testadas e estudadas ainda em ensaio clínico.

Devido aos seus resultados positivos bastante consistentes, o bevacizumab (Avastin®) é a primeira terapia

aprovada com acção específica na inibição da angiogénese tumoral. Utilizada correntemente já na prática clínica, é hoje considerada como um fármaco de primeira linha na quimioterapia do cancro colo-rectal metastático por apresentar benefícios significativos na sobrevida e intervalo livre de doença, quando associada a outros medicamentos como o 5-FU e leucovorin, irinotecan ou oxaliplatina<sup>24,25</sup>.

Estas abordagens oferecem uma nova esperança para o sucesso do tratamento do cancro. Consoante os tumores crescem, existe uma ampla produção de moléculas angiogénicas e, portanto, se apenas uma molécula (por exemplo o VEGF) é bloqueada, os tumores podem mudar para outra molécula (por exemplo o  $\beta$ -FGF ou a interleucina-8). Desta forma, existe uma necessidade de se utilizar mais que um anticorpo/inibidor.

Alguns estudos têm demonstrado resultados encorajadores através do uso da angiostatina e endostatina como bloqueadores da angiogénese e conseqüente redução do crescimento tumoral. Embora ainda na sua maioria em fase experimental, estes estudos têm reforçado uma interessante hipótese formulada por Folkman<sup>7</sup>, através da qual tumores primários, ao produzir estes factores, poderiam contribuir para a inibição do desenvolvimento de metástases à distância. Desta forma, a ressecção destes tumores iria levar a uma redução dos níveis circulantes de angiostatina e endostatina, causando uma libertação da proliferação celular nos tecidos metastáticos e seu conseqüente crescimento.

Assim sendo, existem fortes evidências de que a determinação dos níveis de VEGF tornar-se-á uma importante ferramenta na caracterização do comportamento biológico tumoral. Além de fornecer uma informação prognóstica para o doente, este procedimento representa o início de uma nova e revolucionária etapa na história do tratamento oncológico na qual a terapêutica será estabelecida de forma individualizada, baseada na identificação do perfil de proteínas expressas em cada tumor, possibilitando a utilização de tratamento específicos mais eficientes e provavelmente menos tóxicos.

### **Conclusão**

Sabemos que a angiogénese é essencial para desenvolvimento normal do tumor. Este complexo processo de produção de novos vasos, responsável pelo crescimento das células e tecidos, ao ser responsável pela sua alimentação

e oxigenação, é controlado por factores pró-angiogénicos e anti-angiogénicos. A interacção e o balanço entre estas duas classes de factores são essenciais no crescimento angiogénico da morfologia e função celular tumoral. A hipoxia conduz a variedade patológica tumoral, sendo a sua função principal estimular a angiogénese através da indução dos factores pró-angiogénicos, especialmente o VEGF, a chave desta mediação. Também se destacou que o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) é o mais importante na angiogénese das neoplasias.

A determinação imunohistoquímica do VEGF em todos os carcinomas parece importante para prever o prognóstico, independentemente do tipo histológico, uma vez que se associa ao desenvolvimento de metástases ganglionares.

O estudo exaustivo da angiogénese carcinomatosa permite apurar o papel dos vários factores implicados, independentemente dos métodos usados na avaliação da neovascularização.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Brown JM, Giaccia AJ. Enzyme eliminated by cancer cells holds promise for cancer treatment. April 1, 1998. *The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy*. *Cancer Research* 58: 1408–16. PMID 9537241
2. Bergers G, Benjamin LE (June 2003). "Tumorigenesis and the angiogenic switch". *Nature Reviews. Cancer* 3 (6): 401–10. doi:10.1038/nrc1093. PMID 12778130
3. Rafii S, Heissig B, Hattori K (May 2002). Efficient mobilization and recruitment of marrow-derived endothelial and hematopoietic stem cells by adenoviral vectors expressing angiogenic factors. *Gene Therapy* 9 (10): 631–41. doi:10.1038/sj.gt.3301723. PMID 12032709
4. Ozer E, Ozkal S, Karademir S, et al: *Angiogenesis and p53 and H-ras mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma*. *Analytical & Quantitative Cytology & Histology* 1999; 21(6):473–476
5. Maclean Ab, Reid Wm, Rolfe KJ, et al: Role of angiogenesis in benign, premalignant and malignant vulvar lesions. *Journal of Reproductive Medicine*. 2000; 45(8):609–612.
6. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology*. 2005; 69 Supply 3:25–33.
7. Folkman J, Klagsbrun M (January 1987). Angiogenic factors. *Science (New York, N.Y.)*, 235 (4787):442–7. <http://www.sciencemag.org>. 2009 – 06 – 18.
8. Sezer O, Jakob C, Eucker J, Niemoller K, Gatz F, Wernecke K, Possinger K. Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *J Haematol* 2001; 66: 83–88.
9. Akbulut H, Altuntas F, Akbulut KG, Ozturk G, Cindoruk M, Unal E, Icli F. Prognostic role of serum vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and nitric oxide in patients with colorectal carcinoma. 2002 Nov 24; 20(4):184–90.
10. Broll R, Erdmann H, Duchrow M, Oevermann E, Schwandner O, Markert U, Bruch HP, Windhovel U. Vascular endothelial growth factor (VEGF)—a valuable serum tumors marker in patients with colorectal cancer? *Eur J Surg Oncol*. 2001 Feb; 27(1):37–42.
11. Xiong B, Sun TJ, Hu WD, Cheng FL, Mao M, Zhou YF. "Expression of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer and its clinical significance". *World J Gastroenterology*. 2005 Feb 28; 11(8):1105–8.
12. Wu AW, Gu J, Li ZF, Ji JF, Xu GW. "COX - 2 expression and tumor angiogenesis in colorectal cancer". *World J Gastroenterology*. 2004 Aug 15; 10(16):2323–6.
13. Peeters CF, de Geus LF, Westphal JR, de Waal RM, Ruiter DJ, Wobbes T, Oyen WJ, Ruers TJ. Decrease in circulating anti-angiogenic factors (angiostatin and endostatin) after surgical removal of primary colorectal carcinoma coincides with increased metabolic activity of liver metastases. *Surgery*. 2005 Feb; 137 (2):246–9.
14. Velde EA, Vogten JM, Gebbink MF, van Gorp JM, Voest EE, Borel Rinkes IH. Enhanced antitumor efficacy by combining conventional chemotherapy with angiostatin or endostatin in a liver metastasis model. *Br J Surg*. 2002 Oct; 89(10):1302–9.
15. Zondor SD, Medina PJ. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor with efficacy in colorectal and other malignancies. *Ann Pharmacotherapy*. 2004 Jul-Aug; 38(7-8):1258–64.
16. Sledge GW Jr, Miller KD. Angiogenesis and antiangiogenic Therapy. *Curr Probl Cancer* 2002; 26:1–60.
17. Jain RK. Molecular Regulation of Vessel maturation. *Nat Med* 2003; 9:685–93
18. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in Cancer. *Oncology* 2005; 69 (suppl.3): 4–10
19. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003; 9: 669–676. doi: 10.1038/nm0603-669. A concise review of the role of VEGF-A and its receptors in biology and disease.
20. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3: 391 – 400. doi: 10.1038/nrd1381. Inhibition of VEGF-A with humanized anti-VEGF-A antibody is effective in treating human cancer.
21. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983; 219: 983 – 985. The initial discovery of a secreted VPF with the characteristics of VEGF-A.
22. Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, Thornton GE, Williams RA, Prevo R, Jackson DG, Nishikawa S, Kubo H, Achen MG. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med*. 2001; 7: 186–191. doi: 10.1038/84635. VEGF-D-stimulated lymphangiogenesis mediates tumor metastasis.
23. Savory LJ, Stacker SA, Fleming SB, Niven BE, Mercer AA. Viral vascular endothelial growth factor plays a critical role in orf virus infection. *J Virol*. 2000; 74: 10699–10706. doi: 10.1128/JVI.74.22.10699-10706.2000. Disruption of the VEGF-E gene results in reduced vascularization of lesions produced by Orf virus infection.
24. Pinho MSL. Angiogenesis: O Gatilho Proliferativo. *Ver. Brás. Coloproct*. 2005; 25(4): 396–402.
25. Diaz-Rubio E, Schmoll HJ. The future development of bevacizumab in colorectal cancer. *Oncology*. 2005; 69 Supply 3:34–45.
26. Gordon MS, Cunningham D. Managing Patients Treated with bvacizumab in colorectal cancer. *Oncology*. 2005; 69 Supply 3:25–33.