

**Vias de sinalização da angiogênese e sua relação na progressão tumoral:
Uma revisão sistemática****Signaling ways of angiogenesis and their relationship in tumoral
progression: A systematic review**

DOI:10.34119/bjhrv3n6-078

Recebimento dos originais: 16/10/2020

Aceitação para publicação: 18/11/2020

Rodrigo Alves Faria

Mestre em Ciências da Saúde

Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Professor do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), São Mateus, ES, Brasil

Endereço: Avenida Marechal Campos, nº1468, CEP 29.047-105, Bonfim, Vitória-ES

E-mail: rodrigo.ufes@hotmail.com

Maira Dorighetto Ardisson

Acadêmica de Enfermagem

Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Aula de iniciação científica do Laboratório de Oncologia Clínica e Experimental da
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória-ES, Brasil

Endereço: Avenida Marechal Campos, nº1468, CEP 29.047-105, Bonfim, Vitória-ES

E-mail: maira-sgp@hotmail.com

Wilson Denadai

Doutor em Enfermagem

Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Professor do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito
Santo (UFES), São Mateus, ES, BrasilEndereço: Rodovia Governador Mário Covas, Km 60 - Bairro Litorâneo, São Mateus –
ES, CEP 29932-540

E-mail: wilsondenadai@bol.com.br

Débora Freitas Miranda

Graduação em Medicina

Universidade de Vila Velha – UVV

Residência Médica em Ginecologista e Obstetrícia pela Universidade de Vila Velha-UVV no
Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV), ES, Brasil

Endereço: Rua Vênus, S/N, CEP 29.118-060, Industrial do Alecrim, Vila Velha-ES

E-mail: deborafreitasmiranda@gmail.com

Emanuella Vieira de Siqueira Botelho

Graduação em Medicina

Hospital Evangélico de Vila Velha - HEVV

Residência Médica em Ginecologista e Obstetrícia pela Universidade de Vila Velha-UVV no
Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV), ES, Brasil

Endereço: Rua Vênus, S/N, CEP 29.118-060, Industrial do Alecrim, Vila Velha-ES

E-mail: emanuella.botelho@hotmail.com

Georgia Maciel da Silva Brito

Graduação em Medicina

Hospital Evangélico de Vila Velha - HEVV

Residência Médica em Ginecologista e Obstetrícia pela Universidade de Vila Velha-UVV no
Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV), ES, Brasil

Endereço: Rua Vênus, S/N, CEP 29.118-060, Industrial do Alecrim, Vila Velha-ES

E-mail: georgia.msb@gmail.com

Nicole Kuster Porpino Ferreira

Graduação em Medicina

Hospital Evangélico de Vila Velha - HEVV

Residência Médica em Ginecologista e Obstetrícia pela Universidade de Vila Velha-UVV no
Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV), ES, Brasil

Endereço: Rua Vênus, S/N, CEP 29.118-060, Industrial do Alecrim, Vila Velha-ES

E-mail: nicoleporpino@gmail.com

Fábio da Silva MattosEspecialista em Saúde Coletiva e Enfermagem do
Trabalho

Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Mestrando em Ciências Fisiológicas pelo programa de Pós Graduação em Ciências
Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Professor do
Departamento de Enfermagem da Faculdade MULTIVIX, Vitória, ES Brasil

Endereço: Avenida Marechal Campos, nº1468, CEP 29.047-105, Bonfim, Vitória-ES

E-mail: fabiomattos2001@yahoo.com.br

Neuzimar Rodolfo Serafim

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Universidade de Vila Velha - UVV

Médica Especialista em Ginecologista e Obstetrícia, Mastologista do Hospital Evangélico de
Vila Velha (HEVV), Professora da Universidade Vila Velha (UVV) do Curso de Graduação
em Medicina, Vila Velha, ES, Brasil

Endereço: Rua Vênus, S/N, CEP 29.118-060, Industrial do Alecrim, Vila Velha-ES

E-mail: nrserafim@hotmail.com

Sônia Alves Gouvêa

Doutor em Ciências Fisiológicas

Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Professora do Departamento de Ciências Fisiológicas e Coordenadora do Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES),
Maruípe, ES, Brasil

Endereço: Avenida Marechal Campos, nº1468, CEP 29.047-105, Bonfim, Vitória-ES

E-mail: gouveasa@yahoo.com

RESUMO

Introdução: A formação dos novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes é denominado angiogênese. Na progressão do câncer, esse processo é impulsionado pela superexpressão de fatores pró-angiogênicos, criando um desequilíbrio local em relação aos antiangiogênicos, portanto, embora os tumores tenham a capacidade de crescimento e progressão, mesmo associados ao suprimento ineficiente e da condição de hipóxia, a distribuição de drogas e sua eficácia local também são reduzidas. Os fatores de crescimento exercem funções na regulação juntamente com seus receptores expressos em células endoteliais e em algumas neoplasias mantendo a regularização do fluxo sanguíneo e aporte de oxigênio.

Objetivo: Descrever sobre a dependência tumoral aos mecanismos angiogênicos e sua relação molecular. **Métodos:** Trata-se de um estudo baseado na revisão sistemática da literatura. Utilizou-se as bases de dados da PubMed, Google Scholar, dentre outros. Os artigos foram publicados durante o período de 2011 a 2020. Como resultado obtivemos 72 artigos, sendo 46 selecionados para a construção. **Resultados:** O crescimento tumoral requer a presença de vasos sanguíneos para suprir as necessidades de nutrientes e oxigênio por meio da secreção de substâncias que estimulam a angiogênese. Entretanto, estes vasos apresentam anormalidades estruturais e funcionais, comprometendo o crescimento tumoral. A angiogênese possui relação com a inflamação mostrando-se mostram-se como pró-inflamatórios, e os inibidores angiogênicos inibindo a inflamação. **Conclusão:** De acordo com a literatura as vias envolvidas na angiogênese tumoral ainda são complexas. O entendimento atual sobre o microambiente do tumor ainda é limitado, porém, consiste em vários fatores pró-angiogênicos, que são secretados por células tumorais, linfócitos ou macrófagos que ativam estas vias de sinalização juntamente com as citocinas pró-inflamatórias promovendo angiogênese tumoral, assim, reduzir a inflamação neste microambiente pode produzir um efeito anti-angiogênico.

Palavras-chave: Agentes Indutores da Angiogênese, Fatores Angiogênicos, Angiogênese Patológica, Microambiente tumoral

ABSTRACT

Introduction: The formation of new blood vessels from pre-existing vessels is called angiogenesis. In the progression of cancer, this process is driven by the overexpression of pro-angiogenic factors, creating a local imbalance in relation to antiangiogenics, therefore, although tumors have the capacity for growth and progression, even when associated with inefficient supply and the condition of hypoxia, the distribution of drugs and their local effectiveness are also reduced. Growth factors play a role in regulation together with their receptors expressed in endothelial cells and in some neoplasms, maintaining the regularization of blood flow and oxygen supply. **Objective:** To describe tumor dependence on angiogenic mechanisms and their molecular relationship. **Methods:** This is a study based on a systematic literature review. The databases of PubMed, Google Scholar, among others, were used. The articles were published during the period from 2011 to 2020. As a result, we obtained 72 articles, 46 of which were

selected for the construction. **Results:** Tumor growth requires the presence of blood vessels to supply nutrient and oxygen needs through the secretion of substances that stimulate angiogenesis. However, these vessels have structural and functional abnormalities, compromising tumor growth. Angiogenesis is related to inflammation, showing itself to be pro-inflammatory, and angiogenic inhibitors inhibiting inflammation. **Conclusion:** According to the literature, the pathways involved in tumor angiogenesis are still complex. The current understanding of the tumor microenvironment is still limited, however, it consists of several pro-angiogenic factors, which are secreted by tumor cells, lymphocytes or macrophages that activate these signaling pathways along with pro-inflammatory cytokines promoting tumor angiogenesis, as well, reducing inflammation in this microenvironment can produce an anti-angiogenic effect.

Keywords: Angiogenesis-Inducing Agents, Angiogenic Factors, Pathological Angiogenesis, Tumor Microenvironment

1 INTRODUÇÃO

Os vasos sanguíneos desempenham um importante papel no crescimento e no desenvolvimento do corpo e seus órgãos, devido a necessidade de suprimento adequado de oxigênio, nutrientes, mediadores químicos e resíduos metabólicos, proporcionando o adequado funcionamento homeostático, imunológico e do potencial hidrogeniônico (pH) (GOEL et al, 2011; CARMELIET e JAIN, 2011). Fisiologicamente a formação dos novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes é denominado angiogênese, podendo ocorrer por diferentes processos, por isso, esse termo deve ser distinguido dos mecanismos semelhantes, como por exemplo, a vasculogênese, que está interligada ao desenvolvimento embrionário e da arteriogênese que se caracteriza pela formação de novas artérias a partir de ramos colaterais pré-existentes (TELEANU et al, 2020; MARTIN et al, 2019).

Esta ação angiogênica ocorre geralmente durante o período embrionário, permanecendo quiescente ao longo da vida, porém, pode ser observada nos processos fisiológicos como na cicatrização e no ciclo ovariano, bem como, em algumas doenças como a psoríase, diabetes, câncer e nas doenças inflamatórias. Para a consolidação desse processo inicialmente fatores pró-angiogênicos são secretados no líquido extracelular ativando as células endoteliais que migram ao longo do seu gradiente de concentração e se fixam aos vasos sanguíneos formando uma rede vascular funcional (QIAN, 2013; ZHAO et al, 2015). Para a realização desta etapa ocorre estímulos por meio de lesões teciduais, hipóxia ou isquemia. O seu controle no processo *in vivo* é feito pelo balanço entre fatores endógenos promotores e inibidores, como as proteínas da matriz. Ao ocorrer as falhas destes mecanismos causando o excesso ou a deficiência

angiogênica, torna-se então um processo patológico (AGRAWAL et al, 2014; LUGANO et al, 2019; WILSON et al, 2013).

Diante deste contexto patológico, ocorre a multiplicação vascular descontrolada e contínua, cujo aporte nutricional às células em proliferação estabelece condições favoráveis para sua disseminação, por isso, possuem estágios envolvendo a remodelação da matriz extracelular, migração, proliferação das células endoteliais, diferenciação capilar e anastomose (WEI et al, 2020; JIANG et al, 2019). Sua constituição se dá por meio de vasos tumorais sólidos, tortuosos e desorganizados anatomicamente, proporcionando elevada permeabilidade associada com a alta pressão do fluido intersticial e redução na perfusão sanguínea e oxigenação. Esta condição é caracterizada por neovascularização, como ocorre também na retinopatia proliferativa, regeneração macular relacionada com a idade, artrite reumatóide, no crescimento tumoral ou na disseminação metastática (KRISHNA et al, 2016; ELSHABRAWY et al, 2015; VIALARD e LARRÍVEE, 2017).

Na progressão do câncer, esse processo é impulsionado pela superexpressão de fatores pró-angiogênicos, criando um desequilíbrio local em relação aos anti-angiogênicos, portanto, embora os tumores tenham a capacidade de crescimento e progressão, mesmo associados ao suprimento ineficiente e da condição de hipóxia, a distribuição de drogas e sua eficácia local também são reduzidas (JAIN et al, 2014; ZHANG et al, 2016; BULLEN et al, 2016; CHOUDHRY e HARRIS, 2018). Nas últimas décadas diversos estudos descreveram sobre o mecanismo molecular de desenvolvimento tumoral concentrando-se nas suas alterações genéticas ou epigenéticas. No entanto, a elucidação da relação desse microambiente e sua influência no crescimento e na progressão do tumor consolidou-se nos últimos anos (TELEANU et al, 2019; TÁVORA et al, 2016). Estima-se que 4 % da superfície interna do vaso angiogênico intratumoral seja ocupado por células neoplásicas, e que metade dessas células se desprenderia para a circulação resultando em uma descamação aproximada de um milhão de células por grama de tumor por dia (WEI et al, 2020; WANG et al, 2020).

Um dos pesquisadores pioneiros neste contexto foi Judah Folkman, que, em meados da década de setenta sugeriu que o crescimento dos tumores seria dependente da angiogênese, e que o próprio tumor iria induzir este processo devido a produção de fatores pró-angiogênicos (WILSON et al, 2013; MARTIN et al, 2019; LIN et al, 2017). No ano de 1971, outra teoria fornecida por Folkman e seus colaboradores afirmou que todas as fases do crescimento do tumor são dependentes da angiogênese, conceitos estes utilizados até os dias atuais. O conceito da ativação angiogênica "*Angiogenic switch*", surgiram novamente a partir das teorias descritas

por Folkman, agora, no ano de 1991, descrevendo o processo dinâmico e complexo regulado pela interação de moléculas de ação angiogênicas e anti-angiogênicas que resulta na aquisição de um fenótipo angiogênico a partir do qual o desenvolvimento tumoral é viável (KRISHNA et al, 2016; LEONE et al, 2019; CARMELIET e JAIN, 2011).

Essa relação entre angiogênese e infiltração leucocitária no crescimento tumoral, nas doenças cardiovasculares, inflamações crônicas e na cicatrização de feridas têm despertado a atenção de vários centros de estudos nos últimos anos (KWON et al, 2014; WU et al, 2016). No entanto, pode ser explicada pela habilidade das células endoteliais e dos leucócitos em responderem a um estímulo comum, tal como das quimiocinas (YANG et al, 2015; SUN et al, 2020). Durante o processo da cicatrização, várias quimiocinas de forma organizada são expressas por plaquetas, células endoteliais, queratinócitos e leucócitos no intuito de coordenar o recrutamento de células inflamatórias específicas para o sítio da inflamação, induzindo a neovascularização do tecido de granulação (PAN et al, 2018; HUANG et al, 2016).

Diversas moléculas que estimulam a angiogênese já foram caracterizadas, entre elas, o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), fatores de crescimento ligados à heparina, o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fatores de necrose tumoral (TNF α e TNF β) e o fator de transformação de crescimento (TGF α). Entretanto, dentre estas moléculas, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus receptores (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, neuropilina (NRP-1 e NRP-2), desempenham funções na iniciação e promoção da angiogênese tumoral. O VEGF por sua vez, é um potente mitógeno atuando na regulação endógena através de sua ligação aos receptores específicos de tirosina quinase (RTK), promovendo a proliferação, invasão, atividade quimiotática endotelial, bem como, a regulação positiva à expressão do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) desempenhando um papel crítico na ação angiogênica desse fator (PRIVRATSKY e NEWMAN, 2014; KIM et al, 2017; PETERSON et al, 2016).

Este estímulo é acompanhado pela supressão dos inibidores locais da angiogênese, denominados fatores anti-angiogênicos, que protegem o endotélio vascular do estímulo proliferativo, sendo estes, o fator plaquetário 4 (PF4), inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMP-1, TIMP-2 e TIMP-3), prolactina (fragmento 16 kDa), fator de transformação de crescimento (TGF- β), trombospondina-1 (TSP-1), interferon alfa (IFN- α), angiostatina (fragmento 38 kDa do plasminogênio), endostatina - 9 e interleucina 10 (IL-10) (PARK et al, 2016; KIM et al, 2017; KWON et al, 2014; LARRÍVEE et al, 2012). Dentre os principais mecanismos que impulsionam a angiogênese, o processo isquêmico promove a

ativação local da expressão do VEGF devido à ativação da sinalização hipóxica por meio de uma via do fator induzível por hipóxia (HIF) ou pela inflamação que leva ao acúmulo local de VEGF via liberação de células inflamatórias infiltrantes (HU et al, 2016; YANG et al, 2015).

Com o objetivo de aumentar a sobrevida global e livre de recidiva pela terapêutica padrão, a utilização de agentes farmacológicos tem sido buscado inicialmente no intuito de promover a interrupção do suprimento do vaso, levando ao declínio e morte tumoral. No entanto, essa interrupção elucidou o aumento da hipóxia, promovendo a rápida progressão do tumor por meio de outros múltiplos mecanismos, incluindo aumento da migração, inflamação, fenótipo de células-tronco, entre outros. Além disso, os tumores hipóxicos são mais resistentes aos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos (PAN et al, 2018; TÁVORA et al, 2016; QIAN et al, 2013; TELEANU et al, 2019).

No entanto, por mais que as recentes descobertas tenha o potencial de indicar novos alvos terapêuticos e estratégias de tratamento, esclarecer o mecanismo angiogênico e suas vias pode possibilitar melhores intervenções clínicas por períodos prolongados. Portanto, devido às projeções elevadas nos casos de câncer no Brasil e no mundo e a escassez de revisões que promova discussões sobre o assunto, neste estudo, iremos fornecer uma revisão sistemática sobre o processo angiogênico e seus mecanismos, explorando a relação da regulação molecular e seus desfechos na progressão tumoral.

2 OBJETIVOS

Descrever sobre a dependência tumoral aos mecanismos angiogênicos e sua relação molecular.

3 MÉTODO

Trata-se de um estudo baseado na revisão sistemática da literatura, sendo desenvolvido por meio de etapas desde a concepção da pergunta norteadora, a busca ou amostragem da literatura, coleta de dados com posterior análise crítica e por fim, discussão dos resultados e a conclusão da revisão. Utilizou-se as bases de dados da PubMed, Google Scholar, MEDLINE, UpToDate, Embase, Web of Science, LILACS, SCIELO e Portal Periódico Capes Os artigos foram selecionados de acordo com o critério de inclusão visando a disponibilidade na íntegra, sendo, de forma original, meta-análise ou revisão sistemática. Todos os artigos foram publicados em inglês, português ou espanhol durante o período de 2011 a 2020. Utilizou-se a busca com os seguintes descritores “angiogenesis”, “angiogenesis and câncer”, “tumor

microenvironment”, “angiogenic factor” e “new blood vessels”. Os artigos que não se enquadraram foram excluídos. As buscas, a triagem e a seleção dos estudos foram realizadas pelos pesquisadores de forma independente no primeiro momento. No segundo momento, realizou-se conferências em plataforma on-line para o alinhamento da proposta, debates e a consolidação dos artigos que foram usados para a construção do texto. Utilizou-se como critério de exclusão, todos os estudos que não foram direcionados aos objetivos propostos, portanto, Como resultado obtivemos 72 artigos, sendo 46 selecionados para a construção

4 RESULTADOS

O crescimento tumoral requer a presença de vasos sanguíneos para suprir as necessidades de nutrientes e oxigênio por meio da secreção de substâncias que estimulam a angiogênese. Entretanto, estes vasos apresentam anormalidades estruturais e funcionais, além de, não estarem organizados de forma semelhante aos vasos normais em arteríolas, capilares e vênulas, comprometendo o crescimento tumoral, que varia de acordo com a região, no entanto, constata-se que sua proliferação ocorra entre 50 a 200 vezes mais rápido do que as células endoteliais normais (KRISHNA et al, 2016; MARTIN et al, 2019; HU et al, 2016).

Os estudos sobre a angiogênese concentravam-se apenas nos componentes endoteliais, principalmente quando o primeiro fator foi descoberto, contudo, os capilares sanguíneos são constituídos por dois tipos celulares, os endoteliais e os pericitos. Os pericitos tem despertado interesse dos pesquisadores, devido ao seu fator contribuinte funcional da angiogênese tumoral. Na última etapa, ocorre o envelopamento dos vasos com as estruturas da membrana basal e o recrutamento dos pericitos levando à formação do lúmen (LEONE et al, 2019; WEI et al, 2020; CHEN et al, 2017). Por serem células perivasculares contidas na membrana basal dos microvasos, os pericitos estão em contato com as células endoteliais, compartilhando pequenas moléculas e íons. Estudos recentes propõem sua participação no processo fibroso, pela capacidade de transformação em miofibroblasto, formando uma camada única de células musculares lisas que contornam as endoteliais oferecendo suporte mecânico e estabilidade à parede dos vasos além de, regular sua função vascular (RIBATTI e CRIVELLATO, 2012; HUANG et al, 2016; PAN et al, 2018).

A relação entre inflamação e angiogênese é evidenciada quando fatores angiogênicos mostram-se como pró-inflamatórios, e os inibidores angiogênicos inibem a inflamação (JAIN et al, 2014). Fatores de crescimento pró-angiogênicos são produzidos e liberados pelas células tumorais degradando a matriz extracelular pela indução da síntese de MMPs permitindo a

remodelação do citoesqueleto, e, conseqüentemente o aumento da permeabilidade das células endoteliais desencadeando a proliferação e migração até a formação completa da nova vascularização (LUGANO et al, 2019; ELSHABRAWY et al, 2015; LEONE et al, 2019; JIANG et al, 2019). A maior parte dos carcinomas se desenvolvem a partir de pequenos nódulos sem vascularização equilibrados entre a expressão de fatores pró e anti-angiogênicos (ROSTAMA et al, 2015; CHOI et al, 2014; WEI et al, 2020). O déficit na tensão tecidual de oxigênio e a conseqüente liberação de óxido nítrico suscitam a ativação de genes para a transcrição de VEGF. O microambiente tumoral consiste nestes fatores que são secretados por células tumorais, linfócitos ou macrófagos infiltrantes de tumor ativando estas vias de sinalização e promovendo crescimento, invasão e metástase tumoral (JAYSON et al, 2016; ZHAO E ADJEI, 2015; HU et al, 2016).

Os fatores de crescimento como o VEGF, são citocinas que exercem funções na regulação da angiogênese, entretanto, há outras moléculas nesta família, como o fator de crescimento endotelial vascular - B (VEGF-B) que associa-se à vasculogênese, além de, ativar enzimas nas células endoteliais, o fator de crescimento endotelial vascular – C (VEGF-C) que participa dos processos de linfangiogênese e angiogênese tumoral, o fator de crescimento endotelial vascular – D (VEGF-D) participando na estimulação da angiogênese e o fator de crescimento endotelial vascular – E (VEGF-E) que participa da mitose endotelial, juntamente com seus receptores VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3 que são expressos em células endoteliais e em algumas neoplasias (ROSTAMA et al, 2015; LIN et al, 2016; PAN et al, 2018; SUN et al, 2020; WU et al, 2016).

Esses resultados indicam o papel diversificado das citocinas na formação do tumor e seu desenvolvimento, como, a sinalização de interleucina-1 (IL-1) que promove angiogênese pela regulação positiva de VEGF e moléculas relacionadas à ativação de JNK, proteína que atua na regulação do processo de auto-destruição celular ou pelas proteínas quinases ativadas por mitogênio p38, ambas da classe de proteínas quinases ativadas por mitogênio (MAPK), a sinalização do factor nuclear kappa B (NF- κ B), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e interleucina-22 (IL-22) que também podem promover a angiogênese tumoral por meio da regulação da expressão de seus fatores (PRIVRATSKY e NEWMAN, 2014; KIM et al, 2017; CHEN et al, 2017; MARTIN et al, 2019; LUGANO et al, 2019; CHOI et al, 2014).

Aproximadamente no final da década de 80, já havia a definição de que o VEGF era um potente fator nesta proliferação conduzindo à hipótese de que seu desempenho estava interligado na regulação do crescimento vascular, fisiológico ou patológico, por meio de rotas

de sinalização intracelular que resultariam na proliferação, sobrevivência, mitogênese, migração e diferenciação ao se ligar e ativar os RTK que são proteínas essenciais na manutenção da homeostase celular. Essa ativação no sítio específico do domínio extracelular induz sua dimerização e autofosforilação dentro do domínio citoplasmático (PETERSON et al, 2016; MACLAUHLAN et al, 2017).

Os mecanismos moleculares pelos quais o VEGF promove angiogênese ainda não foram totalmente esclarecidos, contudo, também conduz à ativação da transdução de sinais moleculares como fosfatidilinositol 3'-quinase (PI3K), proteína quinase B (Akt/PKB), coativadoras de receptores esteroidais (Src), Ras, tirosina-quinases, proteína quinase, MAPK e da fosfolipase Cy (PLCY), sendo esta última, quando ativada, promove a liberação de cálcio (Ca²⁺) e a ativação da proteína quinase C (PKC), estimulando as vias Raf/MAPK/quinase regulada por meio do sinal extracelular (ERK) possibilitando o aumento da proliferação celular. A mobilização de Ca²⁺ e a ativação da PKC promovem a sinalização permitindo a permeabilidade vascular induzida pelo VEGF através da ativação endotelial da síntese do óxido nítrico (PRIVRATSKY e NEWMAN, 2014; KIM et al, 2017; MARTIN et al, 2019; LUGANO et al, 2019; CHOI et al, 2014).

Portanto, a progressão caracterizada por alterações cumulativas no material genético das células em transformação, seria dependente da neovascularização devido a perda do controle sobre a divisão celular, na imortalização e aquisição da capacidade invasiva. Já em meados da década de 60, experimentos demonstraram que apesar das anormalidades genéticas na promoção do crescimento tumoral, a sobrevivência das células neoplásicas nos tumores sólidos não seria possível sem ativação angiogênica a partir de 2 a 3 mm de diâmetro, por receberem oxigênio e nutrientes por difusão simples dispensando a irrigação por vasos próprios (CHEN et al, 2017; LUGANO et al, 2019; SUN et al, 2020). A expressão do fenótipo angiogênico consolida duas fases do desenvolvimento neoplásico, a pré-vascular e a vascular. A fase pré-vascular possui diâmetro restrito do tumor entre 2 a 3 mm com limitação da população celular sendo, < 10⁶ células, que é mantida por difusão e nutrientes através do espaço extracelular. A ausência de angiogênese impede a expansão do carcinoma *in situ* ou das micrometástases assintomáticas e clinicamente indetectáveis independente da capacidade de replicação celular. A fase vascular consolida-se pela neovascularização e rápida proliferação neoplásica, requerendo um mecanismo de aporte de oxigênio, nutrientes e via de eliminação de metabólitos (PRIVRATSKY e NEWMAN, 2014; KIM et al, 2017).

Os tumores podem ser clinicamente detectáveis devido a liberação dos fatores pró-angiogênicos pelas células tumorais alcançando os vasos e promovendo a vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular em resposta ao óxido nítrico e ao VEGF, degradação da membrana basal por metaloproteinases, perda das junções entre as células endoteliais pela ação do fator ativador do plasminogênio, migração e proliferação das células endoteliais, formação de cordões endoteliais, formação de membrana basal, maturação e remodelamento (EBOS e KERBEL, 2011; KLEIBEUKER et al, 2016; HUANG et al, 2016; WU et al, 2016; PAN et al, 2018).

Todos os fatores descritos são capazes de desencadear eventos envolvendo a formação de uma rede capilar peritumoral. Entretanto, o VEGF se configura como o mais eficaz, visto que, o primeiro sinal da iniciação angiogênica é a superexpressão de receptores específicos para VEGF seguido de sua síntese, e do estímulo à secreção de integrinas α e β , portanto, associa-se à progressão tumoral e pior prognóstico em diversos tumores, como, gastrintestinal, mama, próstata, cabeça e pescoço, renal, pulmão dentre outros (RIBATTI e CRIVELLATO, 2012; JIANG et al, 2019; WANG et al, 2020; SUN et al, 2020).

No intuito de suportar as altas taxas proliferativas de células neoplásicas, os tumores desenvolvem neoangiogênese, entretanto, devido aos vasos sanguíneos do tumor serem caracterizados pela imaturidade, esse fator prejudica sua função (WANG et al, 2020; PARK et al, 2016), tornando uma etapa limitadora para vários processos patológicos, incluindo o crescimento do câncer. As células do sistema imune e inflamatórias quando associadas ao tumor podem controlar a proliferação e metástase em diferentes condições, podendo induzir a disfunção das células imunológicas, bem como, a liberação de citocinas pró-inflamatórias (MARTIN et al, 2019; VIALARD e LARRIVÉE, 2017; WILSON et al, 2013).

Mecanicamente, o desenvolvimento da vasculatura sanguínea do tumor é complexo, portanto, a desestabilização dessa microvasculatura acarreta elevada permeabilidade vascular, remodelamento da matriz extracelular e ativação da célula endotelial na proliferação, migração e ativação do recrutamento de pericitos que estabilizam o desenvolvimento vascular (JIANG et al, 2019; WANG et al, 2020; PARK et al, 2016). Um dos principais mecanismos é a hipóxia tumoral que desencadeia a angiogênese ativando a expressão do fator-1 indutível por hipóxia (HIF-1), que então induz a expressão de vários fatores pró-angiogênicos, incluindo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento endotelial vascular receptor (VEGFR) (KIM et al, 2017; PAN et al, 2018), dentre outros conforme a figura 1 em células cancerosas.

Figura 1: Ativadores e inibidores endógenos da ação angiogênica

ATIVADORES	INIBIDORES
VEGF-A,-B,-C,-D	VEGFR-1
PLGF	Angiotensina-2
Ang 1, Tie2	PAI-1,-2
PDGF-BB	TIMP-1,-2,-3,-4
TGF- β 1	Angiostatina
Receptor TGF- β	Endostatina
FGF, HGF, MCP-1	Vasostatina
Integrinas $\alpha v\beta_3$, $\alpha v\beta_5$, $\alpha 5\beta_1$	Tumstatina
VE-Caderina	Arresten
PECAM (CD31)	Canstatina
Efrinas	Trombospondina-1,-2
Ativador de Plasminogênio	Inibidor de Metaloproteinases
Metaloproteinases	PF-4
Óxido Nítrico Sintase (NOS)	Prolactina
COX-2	INF- α ,- β ,- γ
G-CSF	IP-10
GM-CSF	IL-4, IL-12, IL-18

Fonte: Figura extraída e adaptada de MUNDEL, TM. KALLURI, R. Type IV collagen-derived angiogenesis inhibitors. *Microvascular Research*, p.86. 2007.

Considerando que o VEGF seja o principal mediador da angiogênese tumoral, é possível que a proliferação celular decorra da capacidade de expressar abundantemente o VEGF e garantir o aporte de O_2 e nutrientes necessários ao desenvolvimento tumoral, visto que, o câncer, é uma patologia angiogênese-dependente e a ação do VEGF aumenta a densidade de microvasos, ampliando a superfície em torno do tumor. Os diversos tipos de células envolvidas nesta etapa devem assimilar e responder continuamente aos sinais do meio extracelular, as quais regulam fenômenos como, recrutamento, migração, sobrevivência e diferenciação celular (WANG et al, 2020; CHOI et al, 2014; MCLAICHLAN et al, 2017).

Esse processo é complexo e possui várias etapas, porém, em geral, o conhecimento disponível indica que as vias pró-angiogênicas e pró-oncogênicas estejam ligadas entre si, assim, a angiogênese tumoral ocorre em diferentes estágios da progressão, incluindo o

crescimento do tumor e seus desfechos, visto que, são alvos fundamentais para o controle terapêutico do câncer (WANG et al, 2017; BULLEN et al, 2016; CHOUDHRY e HARRIS, 2018; JIANG et al, 2019; ZHANG et al, 2016). Por isso, o microambiente hipóxico criado pela perfusão tumoral prejudicada pode promover a seleção de células tumorais mais invasivas e agressivas e também pode impedir a ação de matar o tumor das células do sistema imunológico (TELEANU et al, 2019).

5 CONCLUSÃO

De acordo com a literatura consultada as vias envolvidas na angiogênese tumoral ainda são complexas. O entendimento atual sobre o microambiente do tumor ainda é limitado, porém, consiste em vários fatores pró-angiogênicos, que são secretados por células tumorais, linfócitos ou macrófagos que ativam estas vias de sinalização juntamente com as citocinas pró-inflamatórias promovendo angiogênese tumoral, assim, reduzir a inflamação neste microambiente pode produzir um efeito anti-angiogênico. Embora várias vias envolvidas na formação e maturação vascular estejam sendo investigadas, mais estudos sobre os mecanismos devem ser explorados na clínica afim de proporcionar o desenvolvimento de terapias eficazes e sua combinação menos citotóxica.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo - FAPES pelo auxílio financeiro concedido e pelo apoio. Também pelo apoio do Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital Evangélico de Vila Velha - HEVV e do Laboratório de Oncologia Clínica e Experimental do Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo – LOCE/PPGCF/UFES.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, V. MAHARJAN, S. KIM, K et al (2014) A restauração direta da junção endotelial resulta em normalização vascular tumoral significativa e inibição de metástase em camundongos. *Oncotarget* 5: 2761-2777
- BULLEN, JW. TCHERNYSHYOV, I. HOLEWINSKI, RJ et al (2016) A fosforilação dependente da proteína quinase A estimula a atividade transcricional do fator 1 indutível por hipóxia. *Sci Signal* 9: ra56.

CHOI, SH. KWON, OJ. PARK, JY et al (2014) Inibição da angiogênese tumoral e crescimento por pequenos HIF-1 α e IL-8 em grampo de cabelo no carcinoma hepatocelular. *Liver Int* 34: 632–642.

CHOUDHRY, H. HARRIS, AL. *Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology. Cell Metab.* 2018; 27 (2): 281–98.

CHEN, J. YUAN, W. WU, L et al. PDGF-D promove o crescimento celular, agressividade, angiogênese e transformação EMT do câncer colorretal pela ativação da via Notch1 / Twist1. *Oncotarget.* 2017; 8 (6): 9961–73.

CARMELIET, P. JAIN, RK. (2011) Princípios e mecanismos de normalização de vasos para câncer e outras doenças angiogênicas. *Nat Rev Drug Discov* 10: 417–427.

EBOS, JML. KERBEL, RS. (2011) Terapia antiangiogênica: impacto na invasão, progressão da doença e metástase. *Nat Rev Clin Oncol* 8: 210–221.

ELSHABRAWY, H. A. et al. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*, v. 18, n. 4, p. 433–448, 2015.

GOEL, S. DUDA, DG. XU, L et al (2011) Normalização da vasculatura para tratamento de câncer e outras doenças. *Physiol Rev* 91: 1071–1121.

HU, K. BABAPOOR-FARROKHRAN, S. RODRIGUES, M et al. A regulação positiva do fator 1 induzível por hipóxia de VEGF e ANGPTL4 é necessária para promover o fenótipo angiogênico no melanoma uveal. *Oncotarget.* 2016; 7 (7): 7816–28.

JIANG, X. WANG, J. DENG, X et al. Papel do microambiente tumoral no escape imunológico de tumor mediado por PD-L1 / PD-1. *Mol Cancer.* 2019; 18 (1): 10.

HUANG, Q. DUAN, L. QIAN, X et al. IL-17 promove fatores angiogênicos IL-6, IL-8 e produção de Vegf via Stat1 em adenocarcinoma de pulmão. *Sci Rep.* 2016; 6: 36551.

JAIN, RK. MARTIN, JD. STYLIANOPOULOS, T. (2014) O papel das forças mecânicas no crescimento e terapia tumoral. *Annu Rev Biomed Eng* 16: 321–346.

JAYSON, GC. KERBEL, R. ELLIS, LM et al. (2016) Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future direction. *Lancet Lond Engl* 388: 518-529.

KIM, BG. GAO, MQ. KANG, S et al (2017) A compressão mecânica induz a superexpressão de VEGFA no câncer de mama por meio de regulação negativa de miR-9 dependente de DNMT3A. *Cell Death Dis* 8: e2646.

KLEIBEUKER, EA. FOKAS, E. ALLEN, PD et al (2016) O tratamento angiostático de baixa dosagem neutraliza a perfusão tumoral induzida por radioterapia e aumenta o efeito antitumoral. *Oncotarget*.

KRISHNA, OS. NAGARE, RP. SNEHA, VS et al. Angiogênese tumoral - Origem dos vasos sanguíneos. *Int J Cancer*. 2016;139 (4): 729–35.

KWON, SJ. LEE, GT. LEE, JH. Mecanismo de efeito pró-tumorigênico de BMP-6: neovascularização envolvendo macrófagos associados a tumor e IL-1a. *Próstata*. 2014; 74 (2): 121–33.

LARRIVÉE, B. PRAHST, C. GORDON, E et al (2012) A sinalização de ALK1 inibe a angiogênese ao cooperar com a via Notch. *Dev Cell* 22: 489–500.

LUGANO, R. RAMACHANDRAN, M. DIMBERG, A. Angiogênese tumoral: causas, consequências, desafios e oportunidades. *Cell Mol Life Sei*. 2019; 77 (9): 1745–70.

MARTIN, JD. SEANO, G. JAIN, RK. Função de normalização dos vasos tumorais: progresso, oportunidades e desafios. *Annu Rev Physiol*. 2019; 81: 505–34.

MUNDEL, TM. Inibidores da angiogênese derivados do colágeno tipo IV Kalluri R. *Microvasc Res*. Set-Nov 2007; 74 (2-3): 85-9.

LEONE, P. BUONAVOGLIA, A. FASANO, R et al. Insights sobre a regulação da angiogênese tumoral por Micro-RNAs. *J Clin Med*. 2019; 8 (12): 2030.

LIN, Z. ZHANG, Q. LUO, W. Inibidores angiogênicos como agentes terapêuticos em câncer: desafios e direções futuras. *Eur J Pharmacol*. 2016; 793 : 76–81.

MACLAUHLAN, SC. CALABRO, NE. HUANG, Y et al. O HIF-1alfa reprime a expressão do inibidor da angiogênese trombospondina-2. *Matrix Biol.* 2018; 65 : 45–58.

PAN, L. XIAO, H. LIAO, R et al. A proteína 5 de ligação aos ácidos graxos promove a angiogênese tumoral e ativa a via IL6 / STAT3 / VEGFA no carcinoma hepatocelular. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106 : 68–76.

PRIVRATSKY, JR. NEWMAN, PJ (2014) PECAM-1: regulador da integridade juncional endotelial. *Cell Tissue Res* 355: 607–619.

PETERSON, TE. KIRKPATRICK, ND. HUANG, Y et al (2016) A inibição dupla dos receptores Ang-2 e VEGF normaliza a vasculatura do tumor e prolonga a sobrevivência no glioblastoma por meio da alteração dos macrófagos. *Proc Natl Acad Sci USA* 113: 4470–4475.

PARK, JS. KIM, IK. HAN, S et al (2016) A normalização de vasos tumorais por ativação de Tie2 e inibição de Ang2 aumenta a distribuição de drogas e produz um microambiente tumoral favorável. *Cancer Cell* 30: 953–967.

QIAN, CN. (2013) Sequestrando a vasculatura em ccRCC - cooptação, remodelação e angiogênese. *Nat Rev Urol* 10: 300–304.

RIBATTI, D. CRIVELLATO, E. (2012) Mastócitos, angiogênese e crescimento tumoral. *Biochim Biophys Acta* 1822: 2–8.

ROSTAMA, B. TURNER, JE. SEAVEY, GT et al (2015) DLL4 / Notch1 e sinalização interdependente BMP9 induz quiescência de células endoteliais humanas via P27KIP1 e trombospondina-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35: 2626–2637.

SUN, LL. LEI, FR. JIANG, XD et al. LncRNA GUSBP5-AS promove a migração de EPC e angiogênese e resolução de trombose venosa profunda, regulando FGF2 e MMP2 / 9 através da via miR-223-3p / FOXO1 / Akt. *Envelhecimento.* 2020; 12 (5): 4506–26.

TELEANU, RI. CHIRCOV, C. GRUMEZESCU, AM. Angiogênese tumoral e estratégias anti-angiogênicas para o tratamento do câncer. *J Clin Med.* 2019; 9 (1).

TELEANU, RI. CHIRCOV, C. GRUMEZESCU, AM. Tumor Angiogenesis and Anti-Angiogenic Strategies for Cancer Treatment. *J. Clin. Med.* 2020 , 9 , 84.

TÁVORA, B. BATISTA, S. REYNOLDS, LE et al. O FAK endotelial é necessário para a angiogênese do tumor. *EMBO Mol Med*. 2016; 8 (10): 1229.

VIALARD, C. LARRIVEE B. Tumor angiogênese e normalização vascular: alvos terapêuticos alternativos. *Angiogênese*. 2017; 20 (4): 409–26.

WILSON, CW. YE, W (2014) Regulação da estabilidade da junção endotelial vascular e remodelação por meio da sinalização Rap1-Rasip1. *Cell Adhes Migr* 8: 76-83.

WEI, F. WANG, D. WEI, J. et al. O crosstalk metabólico no microambiente tumoral regula a imunossupressão antitumoral e a resistência à imunoterapia. *Cell Mol Life Sei*. 2020; 8 : 284.

WANG, M. ZHAO, J. ZHANG, L. et al. Papel do microambiente tumoral na tumorigênese. *J Cancer*. 2017; 8 (5): 761–73.

WU, X. YANG, T. LIU, X et al. IL-17 promove a angiogênese tumoral através da suprarregulação mediada pela via Stat3 de VEGF no câncer gástrico. *Tumor Biol*. 2016; 37 (4): 5493–501.

WANG, X. LI, L. ZHAO, K et al. Um novo LncRNA HITT forma uma alça reguladora com HIF-1alfa para modular a angiogênese e o crescimento do tumor. A morte celular é diferente. 2020; 27 (4): 1431–46.

YANG, T. LIN, Q. ZHAO, M et al. IL-37 é um novo fator proangiogênico de angiogênese patológica e de desenvolvimento. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35 (12): 2638–46.

ZHANG, B. SHI, W. JIANG, T et al (2016) Otimização do microambiente tumoral e propriedades da nanomedicina simultaneamente para melhorar a terapia tumoral. *Oncotarget* 7: 62607–62618.

ZHAO, Y. ADJEI, A. A. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. *Oncologist*, v. 20, n. 6, p. 660–673, 2015.