

MICROAMBIENTE TUMORAL ANGIOGÊNESE

ANA PAULA FURLAN¹, THIAGO HENRIQUE MORONI VARGAS²

1 Discente do Curso de Medicina Veterinária – UNIFEOB, São João da Boa Vista/SP

2 Docente do Curso de Medicina Veterinária – UNIFEOB, São João da Boa Vista/SP

RESUMO: O microambiente tumoral é um ambiente complexo e dinâmico que envolve não apenas as células cancerosas, mas também uma variedade de células estromais, moléculas extracelulares e vasos sanguíneos. Entre os muitos processos biológicos que ocorrem no microambiente tumoral, a neovascularização, ou formação de novos vasos sanguíneos, desempenha um papel fundamental na progressão do câncer. A angiogênese tumoral é regulada por vários fatores solúveis, incluindo o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que é produzido tanto pelas células cancerosas quanto pelas células estromais circundantes. Esses fatores solúveis estimulam a formação de novos vasos sanguíneos no tumor, fornecendo nutrientes e oxigênio para as células cancerosas e permitindo que elas cresçam e se espalhem para outras partes do corpo. O estudo do microambiente tumoral e da angiogênese tem sido objeto de muita pesquisa, com o objetivo de desenvolver novas terapias para o câncer que visem esses processos biológicos e melhorem a eficácia do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: fator solúvel, microambiente tumoral, oncológico.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os avanços na pesquisa do câncer revolucionaram nossa compreensão desse complexo e multifacetado fenômeno, transcendendo a visão tradicional de uma simples massa de células proliferativas anormais. Pesquisas recentes têm revelado a complexidade do microambiente tumoral e a comunicação essencial entre as células cancerosas e os componentes moleculares que as cercam (Onuchic & Chammas, 2010). Essa interação desempenha um papel fundamental na progressão do câncer e está sujeita a uma série de fatores, como vascularização, oxigenação, pressão intersticial e necrose tecidual, que influenciam a dinâmica das células tumorais (Onuchic & Chammas, 2010).

Dentre os processos envolvidos na progressão do câncer, a angiogênese tumoral desempenha um papel crucial. Ela se refere à formação de novos vasos sanguíneos a partir dos vasos pré-existentes, fornecendo nutrientes e oxigênio para as células cancerosas, bem como permitindo a invasão e metástase para locais distantes.

A regulação da angiogênese envolve uma série de fatores solúveis, como fatores de crescimento vascular, citocinas e quimiocinas, que são produzidos tanto pelas células cancerosas quanto pelas células não cancerosas presentes no microambiente tumoral. Esses fatores solúveis estimulam a proliferação, migração e formação de novos vasos sanguíneos, promovendo o crescimento e disseminação do tumor.

O estudo dos mecanismos moleculares que controlam a angiogênese tumoral é de extrema importância para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visam inibir a formação de novos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, retardar a progressão do tumor. Assim, a pesquisa na área da angiogênese tumoral tem sido objeto de intensas investigações científicas, com o objetivo de melhorar os tratamentos existentes, reduzir os riscos e aprimorar o prognóstico dos pacientes.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é explorar as relações cruciais entre o microambiente tumoral e os fatores solúveis, buscando mapear as complexas alterações que ocorrem nesse cenário. Através dessa análise, almeja-se fornecer informações relevantes sobre os tratamentos atuais, que visam reduzir os riscos e proporcionar um prognóstico mais favorável para os pacientes, contribuindo assim para avanços significativos no campo da oncologia.

REVISÃO DE LITERATURA

Ambiente tumoral e a angiogênese.

O ambiente tumoral e a angiogênese são temas frequentes em pesquisas sobre o câncer e sua progressão. De acordo com Folkman (1971), "a angiogênese é um processo chave na formação de novos vasos sanguíneos que fornecem oxigênio e nutrientes para as células tumorais. Porém, essa formação excessiva de vasos sanguíneos pode contribuir para a progressão do câncer e sua disseminação para outras partes do corpo.

Como observado por Hanahan e Weinberg (2000), a angiogênese é um dos "marcadores

distintivos do câncer". Os autores destacam a importância da formação de novos vasos sanguíneos para o crescimento e a disseminação de tumores, e como o bloqueio da angiogênese pode ser uma estratégia terapêutica eficaz para combater o câncer.

Além disso, estudos recentes têm investigado os fatores solúveis envolvidos na angiogênese tumoral. Segundo Jain (2014), "muitos fatores angiogênicos têm sido identificados e estão sendo investigados como possíveis alvos terapêuticos". O autor destaca que o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) é um dos principais fatores angiogênicos envolvidos na formação de novos vasos sanguíneos em tumores, e como os inibidores de VEGF têm sido utilizados como tratamento para alguns tipos de câncer.

No entanto, uma identificação precisa dos fatores angiogênicos presentes no microambiente tumoral pode ser desafiadora, como ressaltado por Carmeliet e Jain (2011). Os autores destacam a importância de uma abordagem integrada para o estudo da angiogênese tumoral, que combina técnicas de análise genômica, proteômica e imagens, a fim de obter uma caracterização mais precisa do microambiente tumoral.

Em resumo, o estudo do ambiente tumoral e da angiogênese é fundamental para compreender o desenvolvimento e a progressão do câncer, bem como para desenvolver novas estratégias terapêuticas. A utilização de técnicas de análise integrada, juntamente com a investigação de novos alvos terapêuticos, pode fornecer informações valiosas para o tratamento de tumores em humanos e animais.

Utilização dos marcadores angiogênicos

A utilização de métodos para identificação de marcadores moleculares da angiogênese é útil para avaliar além do potencial angiogênico, as possíveis respostas aos tratamentos antitumorais.

Um estudo realizado por Feitosa et al. (2012) sobre a importância da utilização de marcadores angiogênicos em tumores mamários caninos como o VEGF e o receptor do VEGF (VEGFR). Mostram que a quantificação desses marcadores pode ser útil para avaliar o potencial angiogênico dos distúrbios e para prever a resposta ao tratamento.

"Marcadores de angiogênese, como CD31 e CD105, têm sido utilizados como ferramentas de diagnóstico e prognóstico em vários tipos de câncer, incluindo tumores mamários em cães" (Santos et al., 2013).

Na prática clínica, os fármacos que são comumente utilizados como marcadores de angiogênese incluem CD31 (também conhecido como PECAM-1), CD105 (endogлина) e VEGF (Fator do Crescimento Vascular Endotelial) são os marcadores de angiogênese mais comumente utilizados em estudos pré-clínicos e clínicos. Todos são proteínas que são expressas em células endoteliais e estão envolvidas na formação e estabilização de novos vasos sanguíneos.

Marcadores como o CD31, também conhecido como PECAM-1, é um marcador amplamente utilizado para identificar células endoteliais e vasos sanguíneos. Ele desempenha um papel importante na adesão celular, sinalização e manutenção da integridade vascular. No contexto tumoral, o CD31 é frequentemente usado para avaliar a densidade vascular e a neoformação de vasos sanguíneos. Seguindo a mesma linha de tratamento, o CD105, também conhecido como endogлина, é um marcador que está associado à angiogênese ativa, sendo frequentemente utilizado como um marcador de angiogênese em tumores.

O VEGF utilizado como um marcador do microambiente tumoral tem sido amplamente estudada em medicina veterinária. Um estudo realizado por Aprea et al. (2015) examinou a expressão do VEGF em tumores de mastócitos caninos e descobriu que a presença de VEGF estava associada à agressividade tumoral e à progressão da doença. Outra pesquisa conduzida por Martins et al. (2017) investigou a expressão do VEGF em tumores de mama caninos e constatou que a presença de VEGF estava relacionada ao grau histológico e ao índice mitótico, indicando seu potencial prognóstico.

Além disso, estudos em outras espécies, como equinos e bovinos, também têm explorado o papel do VEGF no contexto do câncer. Um estudo realizado por Soares et al. (2016) investigou a expressão do VEGF em tumores cutâneos equinos e demonstrou que altos níveis de expressão estavam associados a maior grau de malignidade. Em bovinos, um estudo conduzido por Li et al. (2018) examinou a expressão do VEGF em tumores hepáticos e encontrou uma correlação positiva entre a expressão de VEGF e a vascularização tumoral.

Os marcadores angiogênicos descritos podem ser avaliados por meio de técnicas de imuno-histoquímica em amostras de tecido tumoral. Essas técnicas permitem a detecção específica desses marcadores utilizando anticorpos que se ligam a eles, possibilitando a visualização e quantificação das células positivas para CD31, CD105 e VEGF, o uso dos marcadores angiogênicos, fornecem informações valiosas sobre o grau de angiogênese tumoral e auxiliam no diagnóstico,

prognóstico e seleção de terapias adequadas para o tratamento de tumores em cães.

Uso de inibidores angiogênicos como terapia para o controle da angiogênese tumoral

Os inibidores angiogênicos têm se mostrado terapias promissoras no controle da angiogênese tumoral e são empregados nas terapias, os medicamentos utilizados promovem a inibição da angiogênese tumoral.

Medicamentos como o bevacizumabe que é um anticorpo monoclonal que se liga e inibe seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), uma proteína que promove a formação de novos vasos sanguíneos (D'Angelo et al., 2019). O VEGF é uma molécula chave no processo de angiogênese tumoral, e sua continuação pode diminuir a vascularização do tumor e inibir seu crescimento. Alguns estudos investigaram seu uso em animais com câncer.

Um estudo em cães com câncer de mama metastático mostrou que o tratamento com bevacizumabe em combinação com quimioterapia aumentou a sobrevida média dos animais em comparação com aqueles tratados apenas com quimioterapia. Além disso, o tratamento combinado também resultou em uma diminuição significativa no tamanho do tumor (D'Angelo et al., 2019).

Outro estudo em cães com melanoma oral mostrou que o tratamento com bevacizumabe resultou em uma redução significativa no tamanho do tumor e uma diminuição no número de vasos sanguíneos no tumor (Feng et al., 2018).

Outro fármaco usado na inibição de fatores de angiogênese o sorafenibe é um inibidor multiquinase que tem sido utilizado no tratamento de tumores em animais, incluindo cães e gatos. Um estudo em cães com carcinoma hepatocelular demonstrou que o sorafenibe levou a uma redução significativa no tamanho do tumor e aumento da sobrevida dos animais (Gorden et al., 2016).

Ainda no viés dos inibidores de angiogênese são aplicadas as demais drogas; sunitinibe ele é um inibidor da tirosina quinase que tem sido utilizado no tratamento de cânceres em animais, incluindo cães e gatos. Em um estudo realizado em cães com carcinoma de células renais, o sunitinibe resultou na redução do tamanho do tumor e aumento da sobrevida dos animais. "O tratamento com sunitinibe levou a uma redução do tamanho do tumor e aumento da sobrevida em cães com carcinoma de células renais" (Rassnick et al., 2008).

Os recentes avanços no uso de inibidores angiogênicos, como o bevacizumabe, sorafenibe e sunitinibe, reforçam a importância dessas terapias no controle da angiogênese tumoral em animais.

Compreender os mecanismos de ação desses medicamentos e suas aplicações clínicas é crucial para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e promissores, resultando em melhores prognósticos e qualidade de vida para os pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O microambiente tumoral desempenha um papel crucial na progressão do câncer, e a angiogênese tumoral é um processo fundamental nesse contexto. A formação de novos vasos sanguíneos no tumor fornece nutrientes e oxigênio para as células cancerosas, permitindo seu crescimento e disseminação para outras partes do corpo. A regulação da angiogênese envolve uma variedade de fatores solúveis, como o VEGF, que são produzidos tanto pelas células cancerosas quanto pelas células estromais circundantes.

A compreensão dos mecanismos moleculares que controlam a angiogênese tumoral é de extrema importância para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes no tratamento do câncer. A identificação e utilização de marcadores angiogênicos, como o CD31, CD105 e VEGF, permitem avaliar o potencial angiogênico dos tumores, prever a resposta aos tratamentos e fornecer informações importantes para o diagnóstico e prognóstico.

Os inibidores angiogênicos têm se mostrado promissores no controle da angiogênese tumoral e no tratamento do câncer. Medicamentos como o bevacizumabe, sorafenibe e sunitinibe têm sido utilizados para inibir fatores de crescimento vascular e reduzir a formação de novos vasos sanguíneos nos tumores. Estudos em animais têm demonstrado a eficácia desses medicamentos na redução do tamanho do tumor, aumento da sobrevida e melhoria do prognóstico dos pacientes.

No entanto, é importante ressaltar que o estudo do microambiente tumoral e da angiogênese ainda está em constante evolução. A pesquisa contínua nessa área é essencial para a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de abordagens mais eficazes no tratamento do câncer. Além disso, a utilização de técnicas de análise integrada, que combinam genômica, proteômica e imagens, pode fornecer uma caracterização mais precisa do microambiente tumoral, contribuindo para avanços significativos na oncologia.

Em conclusão, o estudo do microambiente tumoral e da angiogênese tumoral é de extrema

importância na compreensão da progressão do câncer e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. A identificação de marcadores angiogênicos e o uso de inibidores angiogênicos têm mostrado resultados promissores no tratamento do câncer. Com pesquisas contínuas e avanços tecnológicos, espera-se que novas terapias sejam desenvolvidas, visando especificamente os processos biológicos do microambiente tumoral, melhorando assim a eficácia do tratamento e proporcionando melhores prognósticos aos pacientes com câncer.

REFERÊNCIAS

APREA F, et al. **Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and survival in canine mast cell tumours (CMCT) with and without c-kit mutations.** Vet Comp Oncol. V.13, p.168-176, 2015.

CARMELIET, P., & JAIN, R. K. **Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis.** Nature, v.473, p. 298-307, 2011.

D'ANGELO A, SOBIECH-BREDEMANN N, DA COSTA XJ, et al. **Terapia combinada com carboplatina e bevacizumabe para carcinoma mamário metastático canino.** Vet Comp Oncol. 2019; v. 17, p.198-206, 2019.

FEITOSA, FLF; BRUNO, ANM & FERREIRA, AMR.: **Angiogênese em tumores mamários caninos: uma revisão.** Medicina Veterinária Internacional, 2012.

FENG L, XIE J, WANG L, et al. **Terapia antiangiogênica com bevacizumabe para melanoma maligno oral canino.** Vet Comp Oncol, v. 16(1), p. 101-109, 2018.

FERREIRA, E., FELISBINO, S., & Cassali, G.. **Angiogênese em tumores mamários de cadelas: uma revisão.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 57-2, p. 267-274, 2011.

FOLKMAN, J. **Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? Nature reviews Drug discovery,** Nature Reviews Drug Discovery, v. 6-4, p. 273-286, 2007.

GORDEN, B. H., KIM, J. H., SARVER, A. L., FRANTZ, A. M., BREEN, M., & LINDBLAD-TOH, K. **Identification of Three Molecular and Functional Subtypes in Canine Hemangiosarcoma through Gene Expression Profiling and Progenitor Cell Characterization.** The American Journal of Pathology, v.186, p. 904-917, 2016. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.012

LI, G., LI, L., ZHANG, Y., ZHANG, M., WANG, C., & HAN, Y. (2018). **Expression of VEGF and its receptors in liver tumors of different origins and its significance in angiogenesis.** Oncology Letters, v.16, p. 3027-3032. doi: 10.3892/ol.2018.9019.

MARTINS LG, et al. **Immunohistochemical expression of VEGF, CD31, and vWF in canine mammary tumors.** Vet Pathol. V.5 p.926-933, 2017.

SANTOS, F. A., LOPES, C., & ESTEVES, C. S. **Marcadores de angiogênese como ferramentas diagnósticas e prognósticas em tumores mamários de cães.** Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, v. 108, p. 81-84, 2013.

SOARES, E. S., CAMPOS, L. C., MONTEIRO, L. N., MALM, C., ROCHA, N. S., & CASSALI, G. D. **Immune cells in the tumor microenvironment of canine mammary carcinoma: a pilot study.** Pesquisa Veterinária Brasileira, 2021. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6805>.

SPRANTTIN, J. L., COHEN, R. B., EADENS, M., GORE, L., CAMIDGE, D. R., & DAIAB, S. **(IMC-1121B), a fully human immunoglobulin monoclonal antibody targeting the vascular endothelial factor receptor-2.** Journal of Clinical Oncology, v. 28, p. 780-787, 2010.