

CÂNCER E ANGIOGÊNESE: PAPEL DO FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) E TERAPIAS ALVO.

CANCER AND ANGIOGENESIS: THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) AND TARGET THERAPY.

Samya Hamad **MEHANNA**¹, Laura Block **GURTAT**²,
Luana Strapasson **SPRADA**², Maria Paula Miranda **MATTEI**².

Rev. Méd. Paraná/1604

Mehanna SH, Gurtat LB, Sprada LS, Mattei MPM. Câncer e Angiogênese: Papel do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e Terapias Alvo. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):106-111.

RESUMO - Introdução: As demandas tumorais são supridas pela angiogênese (surgimento de vasos sanguíneos). Em hipóxia, são secretadas moléculas pró-angiogênicas, como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), ativando vias de progressão, invasão e metástase tumoral; portanto, tais substâncias tornaram-se alvo nas terapias anti-tumorais. Objetivo: Analisar produções científicas sobre câncer e angiogênese, focando em VEGF, seu mecanismo de ação e vias terapêuticas. Método: Revisão integrativa de literatura utilizando base de dados PubMed e Scielo, com os descritores angiogenesis, cancer, VEGF, anti-angiogenic e treatment. Resultados: O VEGF, especialmente VEGF-A, liga-se ao receptor tirosina-quinase VEGFR-2 para induzir a migração de células endoteliais e ativar vias intracelulares, promovendo a liberação de proteases destrutoras da matriz extracelular que permitem o brotamento de vasos sanguíneos. Drogas anti-angiogênicas inibem o mecanismo de VEGF/VEGFR-2. Conclusão: Inibidores de VEGF desaceleram o crescimento neoplásico e melhoram a distribuição sistêmica de fármacos associados, sendo ampla a recomendação da administração conjunta de fármacos anti-angiogênicos e quimioterápicos tradicionais.

DESCRITORES - Angiogênese, Câncer, VEGF, Terapia antiangiogênica.

INTRODUÇÃO^{1,2,3}

O câncer é uma doença causada pela expressão descontrolada de genes que subvertem a capacidade de estabilidade genômica do organismo³. Para a sobrevivência e multiplicação dessas células mutadas é necessário aporte sanguíneo, que oferta oxigênio, nutrientes e remove os produtos do metabolismo celular. Como as células tumorais quase sempre estão em rápida e intensa proliferação, o aporte sanguíneo natural do tecido logo se torna insuficiente. Inicialmente, o tumor é pequeno (cerca de 2 mm), dormente e avascular, e para que se desenvolva com êxito é necessária a formação de novos vasos sanguíneos que, posteriormente forma uma microvasculatura tumoral complexa a partir da vasculatura pré-existente, um processo denominado angiogênese⁵. Esta ocorre em condições fisiológicas,

como a cicatrização de feridas⁶, e também em situações patológicas, como as neoplasias.

A angiogênese pode transcorrer de duas formas: brotamento ou intussuscepção. No primeiro caso, a matriz extracelular é degradada e os fatores endoteliais são atraídos por quimiotaxia, assim como as células endoteliais circulantes. Essas células se organizam para formar o novo vaso. No de intussuscepção, um único vaso se divide em dois por meio de um septo de forma mais rápida¹⁰. Independente do mecanismo, alguns fenômenos são fundamentais para o evento da angiogênese: produção de proteases, migração de células endoteliais e sua proliferação, formação de vasos imaturos com subsequente anastomose, síntese de nova membrana basal, incorporação de pericitos e células da musculatura lisa⁶.

Há vários aspectos responsáveis pela promo-

Trabalho realizado nas Faculdades Pequeno Príncipe.

1 - Médica - UFPR - CRM/PR; Médica Patologista - HUEM - RQE/PR; Professora de Patologia das Faculdades Pequeno Príncipe (FPP); Mestranda em Ensino de Ciências da Saúde na FPP.

2 - Acadêmica de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe.

ção da angiogênese no câncer. O microambiente tumoral em hipóxia, como primeiro sinal de estímulo a este processo, exerce um papel relevante por intermédio de células tumorais com tensão de oxigênio abaixo de 5-10 mmHg. Estas, então, secretam moléculas pró-angiogênicas como fatores de crescimento, as citocinas, enzimas de degradação da matriz extracelular e lipídios bioativos, que se ligam a receptores localizados nas células endoteliais de vasos sanguíneos próximos e iniciam a cascata de formação de novos vasos¹⁰. Um fato a ser lembrado é que, além de receber nutrientes e oxigênio, o tumor ganha acesso à circulação sanguínea, passo inicial para o processo de metástase.

Os primeiros vasos formados são irregulares, tortuosos e fenestrados, não sendo ideais para as necessidades do tumor. Na tentativa de suprir a maior demanda de oxigênio diversos elementos são sintetizados, dentre eles podem ser citados: fator de crescimento epidermal (EGF), estrogênio, fator de crescimento fibroblástico (FGF), interleucina 8 (IL-8), prostaglandinas E1 e E2, fator de necrose tumoral (TNF- α) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Destes, a ação dos fatores de crescimento fibroblástico e endotelial vascular são as mais importantes. A existência de múltiplos fatores pró-angiogênicos ajuda a explicar a atual efetividade subótima do tratamento farmacológico para inibidores endógenos de um único agente angiogênico¹⁰.

Os VEGFs são moléculas que constituem uma família de glicoproteínas solúveis que se ligam a receptores VEGFR, regulando a vasculogênese e a angiogênese fisiológicas, além de estimular a proliferação celular, homeostase metabólica e tubulogênese. Dentre os cinco subtipos de VEGF, o VEGF-A é atualmente considerado o elemento central para a angiogênese tumoral por ligar-se ao receptor VEGFR-2 de forma a ativar múltiplas vias intracelulares capazes de promover a progressão, invasão e metástase tumoral¹⁰. Sendo o VEGF um dos pilares do desenvolvimento neoplásico, torna-se importante o estudo de VEGFR como alvo de terapias para o câncer.

Este estudo tem como objetivo revisar as produções científicas nacionais e internacionais acerca do tema câncer e angiogênese, focando no funcionamento do VEGF, seu mecanismo de ação e as possibilidades terapêuticas.

METODOLOGIA

Trata-se de revisão integrativa de literatura conforme as seguintes etapas: 1) elaboração da questão de pesquisa; 2) busca na literatura; 3) avaliação dos dados – foco na qualidade; 4) análise dos dados – divisão, exposição e comparação; 5) apresentação dos resultados¹³.

A pesquisa construída resultou na seguinte questão norteadora: “qual o papel do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) na angiogênese do câncer e suas possibilidades terapêuticas?”. As bases de dados utilizadas para a consulta foram: *PubMed* e *Scielo*, com busca realizada no período de 01 a 30 de abril 2020. Os descritores utilizados foram: *angiogenesis* (angiogênese), *cancer* (câncer), *VEGF*, *anti-angiogenic* (antiangiogênese), *treatment* (tratamento). Para o cruzamento dos descritores foi utilizado o operador booleano “AND”, em diferentes combinações demonstradas na Tabela 1. Em todos os cruzamentos foi selecionado o campo de busca “title”, ou seja, descritores presentes no título do artigo.

TABELA 1: COMBINAÇÕES DE DESCRITORES UTILIZADOS NA PESQUISA

Combinações de descritores	Nº de artigos encontrados
<i>angiogenesis AND cancer AND VEGF</i>	150
<i>angiogenesis AND cancer AND treatment</i>	55
<i>cancer AND VEGF AND treatment</i>	57
<i>VEGF AND anti-angiogenic AND cancer</i>	14

Os critérios de inclusão dos estudos analisados foram: responder a questão pesquisada, serem artigos de revisão e terem sido publicados nos últimos dez anos (2010-2020), para garantir informações mais atualizadas sobre o assunto. Foram excluídos artigos com temática específica sobre um tipo de câncer ou terapia, aqueles que fossem experimentais, os que tratassem de espécies não humanas, e por fim os redundantes entre as combinações.

A busca dos artigos foi realizada de forma independente pelos assistentes e pela pesquisadora principal. Primeiro foi feita a leitura dos títulos e resumos, com a seleção dos artigos conforme os critérios de elegibilidade anteriormente descritos. Em seguida, os trabalhos foram lidos na íntegra, e então, selecionados para compor a amostra final. Em relação ao nível de evidência, os estudos foram avaliados seguindo a Oxford Centre for Evidence Based Medicine¹¹, constando artigos de revisão sistemática (nível 1) e revisões livres de literatura (nível 5).

RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 276 publicações que, depois de selecionadas pelos critérios de elegibilidade, resultaram em uma amostra final de 13 artigos. Para facilitar a compreensão dos artigos selecionados, foi construída uma tabela sinóptica dos que foram incluídos na amostra final (Tabela 2).

TABELA 2: SUMARIZAÇÃO DOS ARTIGOS QUE CONSTITUEM A AMOSTRA FINAL DA REVISÃO INTEGRATIVA

	Autor/Ano/País	Revista	Título
1	Rajabi e Mousa, 2017, USA	Biomedicines	The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment
2	Teleanu et al, 2019, Romênia	Journal of Clinical Medicine	Tumor Angiogenesis and Anti-Angiogenic Strategies for Cancer Treatment
3	Oklu et al, 2010, USA	Journal of Vascular and Interventional Radiology	Angiogenesis and Current Antiangiogenic Strategies for the Treatment of Cancer
4	Saman et al, 2020, UK	Cancers	Inducing Angiogenesis, a Key Step in Cancer Vascularization, and Treatment Approaches
5	Huang et al, 2015, China	International Journal of clinical and experimental medicine	Anti-angiogenesis or pro-angiogenesis for cancer treatment: focus on drug distribution
6	Kenawi e El-Remessy, 2013, USA	British Journal of Pharmacology	Angiogenesis inhibitors in cancer therapy: mechanistic perspective on classification and treatment rationales
7	Somani e Bhanushali, 2013, India	Indian journal of pharmaceutical sciences	Targeting Angiogenesis for Treatment of Human Cancer
8	Sia et al, 2014, Espanha	Current Pharmaceutical Design	VEGF Signaling in Cancer Treatment
9	Itatani et al, 2018, Japão	International Journal of Molecular Sciences	Resistance to Anti-Angiogenic Therapy in Cancer—Alterations to Anti-VEGF Pathway
10	Biselli-Chicote et al, 2011, Brasil	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	VEGF gene alternative splicing: pro- and anti-angiogenic isoforms in cancer
11	Bertolini et al, 2011, Itália	Drug Discovery Today	Anti-VEGF and beyond: shaping a new generation of anti-angiogenic therapies for cancer
12	Caporarello et al, 2017, Itália	Molecular Medicine Reports	Classical VEGF, Notch and Ang signalling in cancer angiogenesis, alternative approaches and future directions
13	Prager et al, 2012, Austria	Translational lung cancer research	Angiogenesis in cancer: anti-VEGF escape mechanisms

DISCUSSÃO

VEGF e angiogênese tumoral

Essencialmente, a angiogênese tumoral é um desequilíbrio entre moduladores pró e anti-angiogênicos no microambiente tumoral em favor dos fatores estimulantes, característica denominada “*angiogenesis switch*”⁸. Contudo, os vasos sanguíneos tumorais são tortuosos, com diâmetros irregulares devido à compressão,

altamente desorganizados e imaturos, conectando-se uns aos outros de maneira aleatória, fazendo com que muitas vezes terminem seus trajetos em extremidades fechadas⁴. Além disso, são altamente permeáveis, resultando em um fluxo sanguíneo intermitentemente alterado, facilitando a difusão de células cancerosas para o espaço intersticial¹⁰.

Durante a angiogênese as células da parede endotelial se proliferam e adquirem características especializadas como a contratilidade¹⁰. Seu fenótipo é definido por mecanismos pró-angiogênicos que podem ser ambientais (hipóxia e aumento dos níveis de NO), mecânicos (estresse hemodinâmico) ou químicos (VEGF, FGF, PDGF, Ang, HGF, HIF, IGF, TGF β , MMP e TNF)¹⁰.

Em um processo patológico, tal qual nas células cancerígenas, a angiogênese ocorre em especial no estado de hipóxia, circunstância que aumenta a ação das células endoteliais no que diz respeito à secreção dos estímulos químicos pró-angiogênicos: EGF, FGF, IL-8, TNF-alfa e VEGF. Portanto, considera-se a hipóxia como o estímulo de maior importância para a expressão de VEGF, se consideradas as demais formas de estresse celular - baixo nível de glicose, baixo pH, acúmulo de produtos tóxicos do metabolismo¹⁰. Nesse estado de estresse, as células - tanto normais como tumorais - induzem uma resposta fenotípica que é indiretamente controlada por isoformas de enzimas prolil-hidroxilase (PHD), as quais regulam o fator induzível por hipóxia 1 (HIF1). Esse fator nada mais é que um dímero constituído por HIF1 α e HIF1 β ⁷.

Em condições normais, o domínio proil da subunidade HIF1 α é hidroxilado pelas PHDs em uma reação dependente de O₂. Essa reação permite que HIF1 α seja marcado para ubiquitinação pela proteína supressora tumoral Von Hippel-Lindau (VHL). Ou seja, em normoxia, à medida que PDH aumenta, a concentração de HIF1 α diminui. Todavia, na hipóxia tumoral essa reação não ocorre, permitindo que as concentrações de HIF1 não sejam degradadas⁷. No núcleo, o HIF1 α realizará o papel de fator de transcrição, pois irá ligar-se a regiões promotoras específicas do gene que codifica VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3, estimulando a produção de suas proteínas².

O VEGF é comprovado cientificamente como integrante principal no processo de angiogênese tumoral. Sabe-se que existem diversas isoformas dessa molécula, sendo mais relevante a proteína VEGF-A, essencial para a promoção da multiplicação e migração celular, além de participar do controle da permeabilidade dos vasos e inibir a proliferação do endotélio onde ocorre a ativação da via Notch⁷.

A ligação de VEGF-A com seu receptor VEGFR2, presente nas células endoteliais dos vasos, faz com que a célula estimulada se transforme em uma “*tip-cell*” (célula ponta), que será responsável pela secreção de enzimas proteolíticas que lisam tecidos adjacentes, permitindo assim o processo de brotamento de novos vasos em direção às células em hipóxia¹⁰.

Mecanismo de funcionamento dos receptores VEGF

Para que o VEGF cumpra seus efeitos intracelulares ele depende dos receptores tirosina cinases (TK) para essa molécula, denominados receptores de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGFRs). Também encontrados em várias isoformas, os VEGFRs têm como representante na interação com VEGF-A o VEGFR-2, receptor encontrado em células do endotélio vascular, progenitoras do endotélio e nos megacariócitos¹⁰.

Uma vez que ocorra a ligação de VEGF em seu receptor, estímulos são gerados para a formação de uma vasculatura tumoral. Esses estímulos desencadeiam a ativação de inúmeras vias de sinalização intracelular, incluindo com destaque a Ras/mTOR/AKT¹⁰. Sabe-se que a ligação de VEGF-A em VEGFR2 - e também das outras isoformas de VEGF e VEGFR - induz uma mudança conformacional no receptor, resultando em rotação do domínio intracelular para que ocorra a dimerização e o reposicionamento do domínio de quinase deste dímero formado, resultando na autofosforilação responsável pela ativação das diversas vias intracelulares⁹. Os VEGFRs são capazes de formar tanto heterodímeros como homodímeros para promover a autofosforilação. Na forma fosforilada os receptores podem recrutar proteínas que induzem a sinalização - principalmente pelas vias PI3K e MAPK².

No aspecto molecular, a angiogênese também é controlada por pequenos RNAs não-codantes (miRNAs) capazes de regular a expressão gênica de pró e anti-angiogênicos. Um dos angiomiRNAs mais estudado é o mi-R200b, que proporciona efeitos inibitórios. Sempre que há necessidade de um novo vaso sanguíneo, o miRNA é temporariamente suprimido, e quando a demanda fisiológica é esgotada a expressão do RNA retorna ao normal. Nos tumores, observa-se uma desregulação na expressão desse miRNA que contribui para a oncogênese e as metástases em alguns cânceres, como o câncer de mama⁸.

Um dos resultados da ação de VEGF-A sobre as células do microambiente tumoral é denominado "Transição Epitelial Mesenquimal" (TEM), processo que leva à perda de polaridade celular e causa mudanças na estrutura do citoesqueleto, promovendo mobilidade celular e perda de adesão - uma vez que ocorre privação de caderina-E e ZO-1. Além desses aspectos, também é responsável por estimular a produção de enzimas proteolíticas, incluindo metaloproteases de matriz extracelular e proteases de serina, fatores fundamentais para a mobilidade celular em meio à matriz extracelular do microambiente tumoral⁸.

Drogas anti-VEGF e terapia alvo no câncer

Com o avanço das pesquisas e as descobertas a respeito dos elementos centrais no processo de angiogênese tumoral, iniciou-se o desenvolvimento de terapias antiangiogênicas. A expressão aumentada de VEGF em tumores humanos está associada à progres-

são, invasão e metástase tumoral, bem como controle da densidade da microvasculatura, redução na taxa de sobrevida e pior prognóstico. Por este motivo, a inibição de VEGF tem sido largamente estudada como terapia para cânceres⁹. Embora a teoria indique resultados ótimos, na prática essas novas terapias têm se mostrado insuficientes se não combinadas com quimioterapia convencional.

As principais estratégias para o desenvolvimento da terapia antiangiogênica consistem em inibir os fatores endógenos que promovem angiogênese, identificar e aplicar inibidores naturais da formação de vasos sanguíneos tumorais, inibir moléculas que circundam a vasculatura tumoral e são responsáveis pela invasão, bem como incapacitar a proliferação das células endoteliais. Assim, as terapias antiangiogênicas podem ser divididas em dois grupos principais de inibidores: aqueles destinados às células do endotélio dos vasos de crescimento, e os inibidores indiretos, os quais são direcionados às células estromais e demais células relacionadas aos tumores⁶. Uma grande vantagem deste tratamento diz respeito à alta seletividade das células de vasos sanguíneos recém-formados para os agentes antiangiogênicos, o que permite redução dos efeitos adversos na terapia anticâncer¹². Existem dois grandes grupos de fármacos inibidores da via VEGF: os anticorpos monoclonais e os inibidores de tirosina-quinase¹². Os detalhes e indicações dos inibidores de VEGF estão listados na Tabela 3¹.

Bevacizumab (Avastin®) é uma das drogas mais relevantes nas terapias antiangiogênicas. É um anticorpo monoclonal que se liga à proteína VEGF-A proveniente do tumor para inibir a ativação dos receptores TK VEGFR1 e VEGFR2 e tem meia-vida longa (21 dias), demonstrando efeitos clínicos significativos mediante associação com quimioterápicos convencionais. A administração do fármaco causa aumento dos níveis séricos de VEGF, estando esse em sua maioria ligado ao anticorpo monoclonal e, portanto, inativo. Atualmente a droga é considerada primeira linha de tratamento de câncer colorretal metastático em combinação com quimioterápicos⁷, entre outras indicações listadas na Tabela 3. Adicionalmente, efeitos adversos são conhecidos, tais como o risco de maiores complicações pós-cirúrgicas⁶, casos de hipertensão, proteinúria, perfuração e hemorragia gastrointestinal¹⁰. Outro anticorpo monoclonal aprovado e que tem como alvo a via VEGF/VEGFR2 é o Ramucirumab¹.

As pequenas moléculas inibidoras de tirosina-quinases (TIK) constituem outra importante classe de drogas anti-angiogênicas. Nela encontramos fármacos sintéticos que se ligam a enzimas tirosina-quinase relacionadas aos receptores de fatores de crescimento, tais como VEGF, EGF e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)¹². Dependendo do alvo de ação, essa classe é subdividida em: inibidores do receptor tirosina-quinase seletivos ou específicos, como TIK de VEGFR, e inibidores de múltiplas tirosina-quinases

(Multi-TIK)¹².

Em relação aos inibidores múltiplos, o Sunitinib é um fármaco especialmente relevante, que tem como alvo as moléculas VEGFR, PDGFR, receptor de células-tronco, receptor do fator 1 estimulante de colonização, receptor tirosina-quinase fms-like e receptor do fator de neutrófilos. A inibição simultânea desses receptores demonstra eficácia em reduzir a vascularização tumoral, resultando em apoptose das células cancerígenas. Entre seus efeitos colaterais citamos a toxicidade pulmonar, dispneia e tosse¹⁰.

TABELA 3: TERAPIAS DIRECIONADAS AO FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) APROVADAS PELA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Droga	Mecanismo	Principais indicações oncológicas
Bevacizumab (Avastin®)	Anticorpo monoclonal anti-VEGF (VEGF-A)	Câncer colorretal metastático, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma recorrente, câncer epitelial ovariano, tubário ou primário peritoneal, carcinoma de células renais metastático, câncer de mama metastático (HER2-)
Ramucirumab (Cyramza®)	Anticorpo monoclonal anti-VEGFR2	Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, câncer colorretal metastático, câncer de pulmão não pequenas células metastático
Aflibercept (Zaltrap®)	Proteína VEGF de fusão recombinante (VEGF-A, VEGF-B)	Câncer colorretal metastático
Axitinib (Inlyta®)	Multi-TIK	Carcinoma de células renais avançado
Cabozantinib (Cometriq®)	Multi-TIK	Câncer medular de tireoide metastático
Levatinib (Lenvima®)	Multi-TIK	Câncer de tireoide recorrente ou metastático, carcinoma de células renais avançado, carcinoma hepatocelular, carcinoma endometrial avançado
Pazopanib (Votrient®)	Multi-TIK	Carcinoma de células renais avançado, sarcoma de tecidos moles avançado
Regorafenib (Stivarga®)	Multi-TIK	Tumor estromal gastrointestinal (GIST), câncer colorretal metastático, carcinoma hepatocelular
Sorafenib (Nexavar®)	Multi-TIK	Carcinoma de células renais avançado, carcinoma hepatocelular irreseccável, câncer de tireoide recorrente ou metastático
Sunitinib (Sutent®)	Multi-TIK	Carcinoma de células renais avançado, tumor neuroendócrino pancreático irreseccável/metastático, GIST
Vandetanib (Caprelsa®)	Multi-TIK	Câncer medular de tireoide irreseccável/metastático

Há ainda terapias anti-angiogênicas cujo alvo é a inibição da proteína quinase de ação enzimática mTOR, que regula processos de crescimento e proliferação ce-

lular, através da síntese de proteínas como ciclina D e o HIF-1 α , se mostrando crucial nas vias de sinalização frequentemente desreguladas nos tumores humanos, incluindo as estimuladas pela ligação do VEGF ao seu receptor. A enzima mTOR atua através do controle do metabolismo celular, da síntese de macromoléculas e do mecanismo de autofagia⁷. Assim, a inibição dessa molécula indica efetividade na terapia anticâncer. Desde 2007, o fármaco Temsirolimus é recomendado para o tratamento de carcinoma de células renais avançado, e em combinação com o agente quimioterápico Vorrinostat, demonstra redução na sobrevida tumoral e angiogênese, consequentemente aumentando o índice de apoptose⁶. Outro medicamento com este mecanismo de ação é o Everolimus (2009), aprovado para câncer de mama avançado hormônios positivos e HER2-, tumores neuroendócrinos progressivos de origem pancreática, carcinoma de células renais avançados após falha do tratamento com Sunitinib ou Sorafenib, casos de angiomiolipoma renal, astrocitoma subependimário de células gigantes e esclerose tuberosa¹. Além da terapia isolada com os inibidores de mTOR, existem evidências de que a associação com inibidores de VEGF apresentam sinergia, podendo ser usadas para o tratamento de carcinoma hepatocelular, câncer renal, de ovário e pancreático¹.

Embora essas terapias pareçam muito promissoras, evidências têm surgido no sentido de resistência tumoral aos inibidores. Dentre elas encontramos: evasão da inibição e falta de resposta intrínseca. A primeira está ligada ao fato de que o inibidor bloqueará uma das etapas da via de regulação angiogênica, não necessariamente interrompendo a resposta sistêmica geral do processo. Ou seja, as demais etapas passam por um reequilíbrio na regulação de forma a suprir a etapa inibida pela terapia. A segunda forma de resistência, por sua vez, se vale do princípio de que alguns pacientes não respondem a determinados inibidores angiogênicos, entre eles o Bevacizumab, Sunitinib e o Sorafenib. Supõem-se que isso ocorra porque os pacientes já possuem uma evolução do processo de evasão – a primeira forma de resistência citada⁷.

CONSIDERAÇÕES

A angiogênese é uma importante fase da evolução neoplásica, permitindo e facilitando o crescimento tumoral¹⁰. Estando em hipóxia, as células tumorais expressam um fenótipo controlado pelas enzimas PHD, as quais regulam o HIF para que se inicie a transcrição genética de fatores pró-angiogênicos. O VEGF, em especial o VEGF-A, é elemento fundamental na promoção da angiogênese tumoral. Ao se ligar no receptor VEGFR-2, induz a migração das células endoteliais e ativa uma série de vias intracelulares envolvidas na proliferação, sobrevivência, rearranjo do citoesqueleto e permeabilidade vascular. Em resumo, as células estimuladas passam a secretar enzimas proteolíticas para a lise

da matriz extracelular, permitindo o brotamento de novos vasos sanguíneos⁷. Além disso, ocorre a transição epitelial mesenquimal (TEM), para que seja possível a mobilidade celular⁸.

Uma vez que VEGF-A é superexpresso em tumores, intimamente relacionado a amplificação e progressão das neoplasias, ele passa a ser alvo das terapias antiangiogênicas. As drogas desta classe apresentam como objetivo a inibição de VEGF-A ou, sumariamente, de seu receptor VEGFR-2. Com isso, buscam impedir a nutrição das células tumorais e erradicar os vasos sanguíneos, além de evitar neoangiogênese⁷. No âmbito de terapias com bons resultados neste contexto, vários fármacos têm sido notórios como Bevacizumab e Sunitinib. Atuando em diferentes etapas do processo angiogênico, além de inibir a formação de novos vasos sanguíneos, esses medicamentos podem ser associados

às terapias convencionais para que os quimioterápicos sejam difundidos de forma mais homogênea nos tumores, o que indica sinergismo farmacológico⁸. Então, mesmo diante dos casos de refratariedade intrínseca comentados, haveria indicação do uso farmacológico destes agentes, pois é possível que os inibidores do VEGF causem uma reestruturação tumoral transitória em sua vasculatura, o que altera a permeabilidade vascular e melhora a distribuição sistêmica dos quimioterápicos⁸.

Portanto, a combinação de drogas – antiangiogênicas e quimioterapia tradicional – é uma ótima estratégia de terapia antitumoral, sendo amplamente recomendada na literatura. Diante dos conhecimentos adquiridos até o momento, fica evidente que as terapias antiangiogênicas são altamente oportunas e novas descobertas científicas relacionadas têm muito a contribuir para o combate ao câncer.

Mehanna SH, Gurtat LB, Sprada LS, Mattei MPM. Cancer and Angiogenesis: The Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Target Therapy. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):106-111.

ABSTRACT - Introduction: Tumor demands are supplied by angiogenesis (arise of blood vessels). In hypoxia, pro-angiogenic molecules are secreted, as vascular endothelial growth factor (VEGF), which activate pathways of tumor progression, invasion and metastasis. Therefore, such substances have become a target in anti-tumor therapies. Objective: Analyse scientific productions on cancer and angiogenesis, focusing on VEGF, its mechanism and therapeutics pathways. Method: Integrative literature review using the online databases PubMed and Scielo and the terms angiogenesis, cancer, VEGF, anti-angiogenic and treatment. Results: VEGF, especially VEGF-2, binds at VEGFR-2 tyrosine kinase receptor to induce endothelial cells migration and activate intracellular pathways to promote the release of destructive proteases from the extracellular matrix,, which allow blood vessels to sprout. Anti-angiogenic drugs inhibit the mechanism of VEGF/ VEGFR-2. Conclusion: VEGF inhibitors slow neoplastic growth and improve systemic distribution of associated drugs, which are widely recommended in joint administration of traditional anti-angiogenic and chemotherapeutic drugs.

KEYWORDS - Angiogenesis, Cancer; VEGF, Antiangiogenic, Treatment.

REFERÊNCIAS

- BERTOLINI F, MARIGHETTI P, MARTIN-PADURA I, MANCUSO P, HULLOWE DD, SHAKED Y, et al. Anti-VEGF and beyond: shaping a new generation of anti-angiogenic therapies for cancer. *Drug discov. today*. 2011; 16(23-24):1052-60.
 - BISELLI-CHICOTE PM, OLIVEIRA ARCP, PAVARINO EC, GOLONI-BERTOLLO EM. VEGF gene alternative splicing: pro-and anti-angiogenic isoforms in cancer. *J. cancer res. clin. oncol*. 2012; 138(3):263-70.
 - HOFF PMG. *Tratado de Oncologia*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2013.
 - HUANG D, LAN H, LIU F, WANG S, CHEN X, JIN K, et al. Anti-angiogenesis or pro-angiogenesis for cancer treatment: focus on drug distribution. *Int.j. clin. exp. med*. 2015; 8(6):8369-76.
 - OKLU R, WALKER TG, WICKY S, HESKETH R. Angiogenesis and current antiangiogenic strategies for the treatment of cancer. *J. vasc. interv. radiol*. 2010; 21(12):1791-1805.
 - RAJABI M, MOUSA SA. The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment. *Biomedicines*. 2017; 5(2):34.
 - SAI D, ALSINET C, NEWELL P, VILLANUEVA A. VEGF signaling in cancer treatment. *Curr. pharm. des*. 2014; 20(17):2834-42.
 - SAMAN H, RAZA SS, UDDIN S, RASUL K. Inducing Angiogenesis, a Key Step in Cancer Vascularization, and Treatment Approaches. *Cancers*. 2020; 12(5):1172.
 - SOMANI RR, BHANUSHALI UV. Targeting angiogenesis for treatment of human cancer. *Indian J Pharm Sci*. 2013; 75(1):3.
 - TELEANU RI, CHIRCOV C, GRUMEZESCU AM, TELEANU DM. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic strategies for cancer treatment. *J. Clin. Med*. 2020; 9(1):84.
 - University of Oxford [Internet]. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine. 2020. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocbm-levels-of-evidence>.
 - U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Development & Approval Process. Drug Approvals and Databases. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>.
 - WHITTEMORE R, KNAFL K. The integrative review: update methodology. *J. clin. nurs*. 2005; 52(5):546-53.
-