

TÓPICOS EM MECANISMOS MICROAMBIENTAIS E INTERCELULARES ENVOLVIDOS NA ANGIOGÊNESE E LINFANGIOGÊNESE TUMORAIS: UMA BREVE REVISÃO

GOMES, Fausto Gueths¹; NEDEL, Fernanda²; ALVES, Alessandro Menna³; TARQUINIO, Sandra Beatriz Chaves³

¹Instituto de Biologia, campus Capão do Leão, UFPEL

²Centro de Biotecnologia (CENBiot), campus Capão do Leão, UFPEL

³Centro de Diagnóstico das Doenças de Boca (CDDDB), Faculdade de Odontologia, UFPEL
faustogomes@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Para que um tumor possa se desenvolver, sabe-se que é necessário o desequilíbrio entre fatores pró- e anti-angiogênicos, pendendo a favor da neovascularização tumoral, a partir, principalmente, da proliferação de células endoteliais de vasos pré-existentes. A linfangiogênese, por sua vez, se dá através da proliferação de células endoteliais linfáticas e, junto com a angiogênese, constituem ambos processos facilitadores da metástase e disseminação tumorais.

Os receptores e fatores de crescimento envolvidos na angiogênese podem, por vezes, ser os mesmos da linfangiogênese (SCAVELLI et al., 2004). As vias de sinalizações entre células tumorais e endoteliais tem também sido amplamente discutidas. Alguns estudos têm abordado como as células endoteliais, vasculares e linfáticas, podem estimular também as células tumorais (ex: NEIVA et al., 2009; ISSA et al., 2009) em mecanismos denominados sinalização cruzada, ou *cross-talk* celulares. Vários outros tipos celulares também podem interagir com células endoteliais vasculares e linfáticas, e ainda com as células malignas.

As drogas e estratégias terapêuticas anti-angiogênicas buscam interceptar a comunicação celular neste processo, inibindo a ação de fatores como VEGF (KNIES-BAMFORTH & WATSON, 2005). O bloqueio da via de VEGF-C e D e seu receptor VEGFR-3 é estudado na terapia anti-linfangiogênica (ACHEN et al., 2006). O intuito deste resumo é, a partir de uma revisão da literatura ampla sobre o tema, buscar o melhor entendimento dos mecanismos microambientais da matriz extracelular e celulares envolvidos nas diferentes vias da angiogênese e linfangiogênese tumorais, tendo como finalidade maior uma terapêutica antitumoral mais abrangente,.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

A presente pesquisa bibliográfica foi desenvolvida através da busca de artigos em bases de dados como o Pubmed, muito acionado na área da saúde. Foram também realizadas buscas no Portal Periódicos da CAPES ou em sites mais amplos, como o Google e Google Scholar.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Angiogênese tumoral, matriz extracelular e mecanismos de sinalização entre células endoteliais vasculares e diferentes tipos celulares

. A matriz extracelular pode influenciar a angiogênese, agindo tanto de uma forma supressora, através de inibidores angiogênicos endógenos (*arresten*,

canstatina, fragmentos de colágeno, EFC-XV, endorepelinina, endostatina, fragmentos de fibronectina, fibulina, tumstatina e trombospondina 1 e 2) (NYBERG et al., 2005), quanto de maneira a estimulá-la, através de fatores como o próprio VEGF, FGF-2, PDGF, IL-8, TGF- β e angiopoietinas, os quais estão presentes de forma constitutiva na matriz, podendo todos esses fatores serem mobilizados e atuarem na angiogênese tumoral (CRIVELLATO et al., 2008). Com relação a mecanismos de crosstalk endotelial vascular/tumoral, tem sido demonstrado que graças a um aumento na expressão de Bcl-2, um gene de sobrevivência celular, células endoteliais vasculares podem secretar diferentes fatores de crescimento e citocinas, sendo tal processo responsável por um aumento na expressão de Bcl-2 nas próprias células tumorais, bem como uma maior secreção de VEGF e citocinas pró-angiogênicas por ambas as células (NEIVA et al., 2009).

Células dendríticas imaturas podem responder a mediadores pró e anti-angiogênicos, além de apresentarem a capacidade de secretar, em um microambiente tumoral, diferentes fatores pró-angiogênicos como TNF- α , TGF- β e GM-CSF (SOZZANI et al., 2007). Também os fibroblastos associados ao estroma neoplásico podem auxiliar na angiogênese tumoral através da produção de VEGF e metaloproteinasas (MMPs) (KALURI & ZEISBERG, 2006). Os macrófagos presentes no microambiente tumoral podem exercer duas funções importantes. Em um primeiro momento, associados a outras células do sistema imune, podem exercer um efeito supressor tumoral, mas à medida em que, a neoplasia consegue escapar da vigilância imunológica, esses fagócitos, podem atuar promovendo a angiogênese e degradação de membrana basal, permitindo assim um maior potencial de migração das células tumorais em direção aos vasos, através da produção de VEGF, TNF- α , bFGF, MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-12 e cyclo-oxygenase-2 (COX-2) (LEWIS & POLLARD, 2006). Pericitos também podem participar deste processo de estimulação da angiogênese, através da secreção de VEGF, em conjunto com células tumorais, sendo estimulados pelo fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), produzido pelas células endoteliais e tumorais (REINMUTH et al., 2001). Foi visto também que linfócitos T ativados apresentaram uma maior expressão do receptor VEGFR-1 em suas membranas e que, na presença de VEGF, estas células aumentaram a produção de interleucina-10 (IL-10), sendo reduzida a secreção de interferon-gama, uma citocina anti-angiogênica, (SHIN et al., 2009).

Foi sugerido, então, que a presença de VEGF no microambiente tumoral pode ser responsável pelo recrutamento de linfócitos T e consequente favorecimento angiogênico e escape do sistema imune via IL-10 (SHIN et al., 2009). Mastócitos também podem secretar fatores pró-angiogênicos como VEGF, FGF-2, IL-8 e TGF- β (CRIVELLATO et al., 2008).

3.2. Linfangiogênese tumoral, matriz extracelular e mecanismos de sinalização entre células endoteliais linfáticas e diferentes tipos celulares

A síntese desregulada de ácido hialurônico, molécula componente da matriz extracelular, é descrita como um potente estimulador de desenvolvimento tumoral, principalmente através do recrutamento de células do estroma e pelo aumento da linfangiogênese, podendo estar associado inclusive com o estímulo à angiogênese (ITANO et al., 2008). Mishima e colaboradores (2007) mostraram que o fator de transcrição Prox-1, induzindo uma maior expressão de integrina α_9 , desencadeou aumento no potencial de migração de células endoteliais linfáticas em direção a células que expressassem VEGF-C. Ademais, interações entre integrinas como a

5 1 e a fibronectina de matriz foram relacionadas a um aumento na linfangiogênese (DIETRICH et al., 2007).

Nessa mesma linha de pensamento, Issa e colaboradores (2009) verificaram que a secreção de VEGF-C por parte das células tumorais estimulou um aumento na produção de CCL21 nas células endoteliais linfáticas. Esta citocina por sua vez, ao se ligar aos receptores CXCR7 presentes nas células malignas, favoreceu a migração destas, em uma matriz tridimensional, em direção às células endoteliais linfáticas (ISSA et al., 2009). Também tem sido sugerido que fibroblastos, recrutados a um microambiente tumoral rico em ácido hialurônico, podem passar a produzir VEGF-D, estimulando a linfangiogênese em câncer (KOYAMA et al., 2008). Schoppmann e colaboradores (2002) isolaram uma subpopulação de monócitos da circulação expressando VEGFR-3, bem como, em tumores de cérvix, os chamados macrófagos associados a tumores malignos (TAMs), os quais secretavam VEGF-C e -D. Foi inferido, então, que a presença de VEGF-C no microambiente tumoral pode ser responsável pelo recrutamento de monócitos VEGFR-3+ circulantes com posterior diferenciação em TAMs secretores de VEGF-C e -D e consequente incremento na linfangiogênese tumoral (SCHOPPMANN et al., 2002). Mastócitos também foram observados como importantes participantes na linfangiogênese, sendo também secretores de VEGF-C (CRIVELLATO et al., 2008).

4 CONCLUSÃO

A partir de uma revisão recente da literatura, realizada de forma concisa, pode-se concluir que diversos mecanismos moleculares tem sido implicados no desenvolvimento do câncer. Estes englobam as interações relativas ao microambiente tumoral, envolvendo a matriz extracelular e vários tipos celulares presentes no mesmo, bem como as sinalizações referentes aos *crosstalk* intercelulares que podem estar presentes tanto na angiogênese como na linfangiogênese tumorais. É de grande importância o contínuo aporte de estudos nessa área do conhecimento, visando um entendimento amplo dos fatores que podem participar do desenvolvimento e progressão das neoplasias. A partir da compreensão dos eventos celulares e moleculares interconectantes ocorrentes, então, é possível buscar estratégias terapêuticas cada vez mais completas, as quais podem ser direcionadas a interferir em diferentes mecanismos presentes em um mesmo processo da biologia tumoral.

5 REFERÊNCIAS

- ACHEN M.G., MANN G.B., STACKER S.A. Targeting lymphangiogenesis to prevent tumour metastasis. *British Journal of Cancer*, v. 94, p.1355-1360, 2006.
- BROWN L.F., GUIDI A.J., SCHNITT S.J., WATER L.V.D., IRUELA-ARISPE M.L., YEO T.K., TOGNAZZI K., DVORAK H.F. Vascular Stroma Formation in Carcinoma in Situ, Invasive Carcinoma, and Metastatic Carcinoma of the Breast. **American Association for Cancer Research**. v. 5, p. 1041–1056, p. 1041-1056, 1999.
- CRIVELLATO E., NICO B., RIBATTI D. Mast cells and tumour angiogenesis: New insight from experimental carcinogenesis. **Cancer Letters**. v.269, p.1-6, 2008.
- DIETRICH T., ONDERKA J., BOCK F., KRUSE F.E., VOSSMEYER D., STRAGIES R., ZAHN G., CURSIEFEN C. Inhibition of Inflammatory Lymphangiogenesis by Integrin 5 Blockade. **The American Journal of Pathology**. v. 171, n. 1, 2007.

- ISSA A., LE T.X., SHOUSHARI A.N., SHIELDS J.D., SWARTZ M.A. Vascular Endothelial Growth Factor-C and C-C Chemokine Receptor 7 in Tumor Cell–Lymphatic Cross-talk Promote Invasive Phenotype. **Cancer Res**, v. 69 n.1, p.349-357, 2009.
- ITANO N., ZHUO L., KIMATA K. Impact of the hyaluronan-rich tumor microenvironment on cancer initiation and progression. **Cancer Sci**. v. 99, n. 9, p.1720–1725, 2008.
- JI R.C. Lymphatic Endothelial Cells, Lymphangiogenesis, and Extracellular Matrix. **Lymphatic research and biology**. v. 4, n. 2, p. 83-100, 2006.
- KALLURI R., ZEISBERG M. Fibroblast in Cancer. **Nature Reviews/cancer**. v. 6p. 392-401, 2006.
- KNIES-BAMFORTH U., WATSON C. Napoleone Ferrara discusses Avastin™ and the future of anti-angiogenesis therapy. **DDT**. v. 10, n. 8, p. 539-541, 2005.
- KOYAMA H., KOBAYASHI N., HARADA M., TAKEOKA M., KAWAI Y., SANO K., FUJIMORI M., AMANO J., OHHASHI T., KANNAGI R., KIMATA K., TANIGUCHI S., ITANO N. Significance of Tumor-Associated Stroma in Promotion of Intratumoral Lymphangiogenesis Pivotal Role of a Hyaluronan-Rich Tumor Microenvironment. **The American Journal of Pathology**. v. 172, n. 1, p. 179-193, 2008.
- LEWIS C.E., POLLARD J.W. Distinct Role of Macrophages in Different Tumor Microenvironments. **Cancer Res**. v. 66, n. 2, p. 605-612, 2006.
- MISHIMA K., WATABE T., SAITO A., YOSHIMATSU Y., IMAIZUMI N., MASUI S., HIRASHIMA M., MORISADA T., OIKE Y., ARAIE M., NWA H., KUBO H., SUDA T., MIYAZONO K. Prox1 Induces Lymphatic Endothelial Differentiation via Integrin α_9 and Other Signaling Cascades. **Mol Biol Cell**. v. 18, p.1421–1429, 2007.
- NEIVA K.G., ZHANG Z., MIYAZAWA M., WARNER K.A., E. KARL., J.E. NÖR. Cross talk Initiated by Endothelial Cells Enhances Migration and Inhibits Anoikis of Squamous Cell Carcinoma Cells through STAT3/Akt/ERK Signaling. **Neoplasia**, v. 11, N. 6, p. 583–593, 2009.
- NYBERG P., XIE L., KALLURI R. Endogenous Inhibitors of Angiogenesis. **Cancer Res**. v.65, p.3967-3979, 2005.
- PAUPERT J., SOUNNI N.E., NOËL A. Lymphangiogenesis in post-natal tissue remodeling: Lymphatic endothelial cell connection with its environment. **Mol Aspects Med**. p. 1-13, 2011.
- REINMUTH N., LIU W., JUNG Y.D., AHMAD S.A., SHAHEEN R.M., FAN F., BUCANA C.D., MCMAHON G., GALLICK G.E., ELLIS L.M. Induction of VEGF in perivascular cells defines a potential paracrine mechanism for endothelial cell survival. **FASEB**. v. 15, n.7, p. 1239-1257, 2001.
- SCAVELLI C., VACCA A., DI PIETRO G., DAMMACCO F., RIBATTI D. Crosstalk between angiogenesis and lymphangiogenesis in tumor progression. **Leukemia**, v. 18, p. 1054–1058, 2004.
- SCHOPPMANN S.F., BIRNER P., STÖCKL J., KALT R., ULLRICH R., CAUCIG C., KRIEHLER E., NAGY K., ALITALO K., KERJASCHKI D. Tumor-Associated Macrophages Express Lymphatic Endothelial Growth Factors and Are Related to Peritumoral Lymphangiogenesis. **American Journal of Pathology**. v. 161, n. 3, p. 947-956, 2002.
- SHIN J.Y., YOON I.H., KIM J.S., KIM B., PARK C.G.. Vascular endothelial growth factor-induced chemotaxis and IL-10 from T cells. **Cellular Immunology** v. 256, p. 72–78, 2009.
- SOZZANI S., RUSNATI M., RIBOLDI E., MITOLA S., PRESTA M. Dendritic cell–endothelial cell cross-talk in angiogenesis. **TRENDS in Immunology**. v. 28, n.9, p. 385-392, 2007.