



## MARCADORES PARA O ESTUDO DA ANGIOGÊNESE EM TUMORES DE OVÁRIO: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

*MARKERS FOR THE STUDY OF ANGIOGENESIS IN OVARIAN TUMORS: A NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE*

### *Autores*

Isabela de Lima Félix<sup>1</sup>  
 Mateus Harmad Char<sup>1</sup>  
 Fernanda Oliveira Giacometo<sup>1</sup>  
 Vitor Fernandes Sousa<sup>1</sup>  
 Hebert Susumu Okano Júnior<sup>2</sup>  
 Natália Venancio de Senne<sup>1</sup>  
 Douglas Reis Abdalla<sup>3</sup>

### *Resumo*

Este trabalho procura rever o processo de angiogênese e crescimento tumoral, tendo grande ênfase nos marcadores tumorais relacionados ao câncer ginecológico. Para compreender a progressão tumoral, é importante entender a angiogênese e os marcadores envolvidos neste processo, tais como VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular), MMP (Matrix Metalloproteinase), CD105 (endoglin), TIMP (inibidores teciduais de metaloproteinasas) e VASH (vasohibina), que são mais expressos em casos de câncer ginecológico avançado, quando comparados a pessoas saudáveis. Neste estudo, é apresentada uma descrição mais detalhada desses marcadores. É crucial compreender o processo de angiogênese, especialmente os biomarcadores, a fim de melhorar a gama de tratamento, trazendo melhores chances de sobrevivência às pessoas que lidam com o câncer.

Palavras Chaves: Angiogênese; VEGF; Tumor de Ovário.

### *Filiação*

1 Médica (o) pela Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, Brasil  
 2 Acadêmico de Medicina, Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, Brasil  
 3 Doutor em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba (MG), Brasil

### *Autor Correspondente*

Douglas Reis Abdalla  
 End: Avenida Tônico dos Santos 333,  
 Uberaba/MG CEP 38100-000  
 Tel: (34) 3311-7400  
 E-mail: profdouglasabdalla@gmail.com

### *Abstract*

This work seeks to review the angiogenesis process and tumor growth, having great emphasis on tumor markers related to gynecological cancer. In order to comprehend the tumoral progression, it is important to understand angiogenesis and the markers involved in this process, such as VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), MMP (Matrix Metalloproteinase), CD105 (endoglin), TIMP (tissue inhibitors of metalloproteinases) and VASH (vasohibin), which are more expressed in cases of advanced gynecological cancer, when compared to healthy people. In this study, a more detailed description of those markers is presented. It is crucial to comprehend angiogenesis process, especially the biomarkers, in order to improve the treatment range, bringing better chances of survival to people dealing with cancer.

Key Words: Angiogenesis; VEGF; Ovarian tumor.

## INTRODUÇÃO

O processo de angiogênese possui um papel crucial no desenvolvimento do câncer, já que os tumores necessitam de um aporte sanguíneo para poderem desenvolver-se. Durante sua formação, a angiogênese é estimulada por marcadores liberados pelo próprio tumor, os quais podem envolver a participação de células não-endothelias, tais como células tronco de câncer. Esse processo é importante para que o tumor possa ser provido com oxigênio e nutrientes, permitindo que ele cresça e invada tecidos vizinhos (Jiang et al. 2020).

Para que se compreenda a progressão tumoral até a geração de metástase, é importante compreender a formação de novos vasos através do processo de angiogênese e todos os fatores de sinalização que são liberados, tais como VEGF, o qual se liga ao seu receptor na célula endotelial, promovendo o crescimento de novos vasos (Lugano et al. 2019).

Além do VEGF, alguns outros marcadores são importantes para o processo de angiogênese, tais como MMPS; CD105, o qual está disponível para a proliferação endotelial e quantificação da densidade microvascular; TIMP e VASH, os quais são inibidores da angiogênese (Abdalla et al. 2015).

Levando em consideração o papel crucial que a angiogênese possui no crescimento tumoral, algumas drogas têm sido desenvolvidas com o objetivo de agir inibindo a angiogênese, impedindo, desta forma, o crescimento tumoral (Jiang et al. 2020).

## ANGIOGÊNESE TUMORAL

De acordo com Jiang et al (2020), a angiogênese tumoral é necessária para a sobrevivência e desenvolvimento de células tumorais, e tem um papel importante em seu crescimento, invasão e metástase.

O crescimento tumoral é acompanhado pelo crescimento de vasos sanguíneos, os quais levam oxigênio e nutrientes para que o tumor possa crescer. Em estágios mais avançados, o tumor torna-se sistêmico através da metástase, utilizando-se dos vasos sanguíneos para disseminar-se pelo organismo. Os tumores podem ser nutridos tanto por vasos sanguíneos já existentes, quanto pela indução da angiogênese, formando, assim, novos vasos, e isso ocorre através da liberação de fatores de indução (Lugano et al. 2019).

Segundo Jiang et al. (2020), o processo de angiogênese é dividido em alguns passos: fatores pró-angiogênicos são secretados no meio extracelular para ativar células endoteliais, após isso, essas células endoteliais migram e ligam-se aos vasos sanguíneos, para assim formarem uma rede vascular funcional. O tecido tumoral possui grande capacidade de angiogênese, e os vasos sanguíneos tumorais são, em sua maior parte, formados por células endoteliais. Os fatores de angiogênese induzem a proliferação dessas células endoteliais, as quais formam as estruturas tubulares que darão origem aos vasos sanguíneos.

Para que a angiogênese ocorra, existe uma grande variedade de indutores da neovascularização, sendo conhecidos como fatores de angiogênese. Esses fatores possuem um papel importante em regular tanto a angiogênese normal quanto a anormal. Dentre esses fatores de angiogênese, os mais importantes são as famílias de peptídeos VEGF, FGF e o PDGF. Associado ao VEGF na indução da angiogênese, existe o ANG, o qual possui duas isoformas (ANG-1 e ANG-2), contudo, esse fator ainda não é completamente compreendido. Outro fator ainda não totalmente compreendido na angiogênese de tumores ginecológicos é o PDGF. (Abdalla et al. 2015).

Segundo Al-ostoot et al (2021), a inibição da angiogênese é uma estratégia importante para a prevenção de múltiplos tumores sólidos, o que depende do corte, ou pelo menos da

redução do suprimento sanguíneo a micro-regiões do tumor, resultando em hipoxia e necrose dentro de tecidos tumorais.

## FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR - VEGF

Nas últimas décadas, o papel do VEGF vem sendo um dos mais estudados no processo de angiogênese e crescimento tumoral, tendo esse marcador uma importância fundamental no entendimento da carcinogênese e na consequente proposta de novas terapias para atuar no controle da malignidade (FERRARA; DAVIS-SMYTH, 1997).

O VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) pertence a uma família de glicoproteínas diméricas que inclui VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F e fator de crescimento de placenta (SENGER et al., 1983), sendo o VEGF-A, entre esses, o fator mais bem estudado e compreendido (Roy et al., 2006). E é justamente a ligação do VEGF-A com VEGFR 2 (encontrado tipicamente no epitélio celular dos vasos sanguíneos) que leva ao processo de angiogênese em si (KUBO et al., 2000).

A sinalização para o início da angiogênese ocorre por meio da ligação desse VEGF a 3 receptores específicos de atividade tirosina quinase (expressos no endotélio celular vascular), os quais são denominados VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 (VEIKKOLA et al., 2000).

Sabe-se que uma grande variedade de tecidos humanos e animais expressam VEGF em pequenas quantidades. No entanto, foi observado que, em ambientes onde a angiogênese está presente, bem como na maioria dos tumores humanos, esse marcador é produzido em grandes quantidades (DVORAK et al., 1995), sendo que a regulação desse VEGF ocorre por meio de vários estímulos, tendo como destaque a hipóxia ou isquemia (GRAÇA et al., 2004). Nessas condições, o VEGF é produzido por células endoteliais com posterior invasão de células da linhagem mieloide, como os macrófagos associados a tumores (TAMs), culminando na formação de tumores que surgem em ambientes de hipóxia relativa.

## VEGF NO CÂNCER DE OVÁRIO

O VEGF é uma molécula cuja expressão está negativamente relacionada ao câncer de ovário. Isso porque, no carcinoma celular claro ovariano, sua expressão está significativamente correlacionada com a densidade vascular e, de acordo com Orre et al., foi descoberto que a densidade vascular em tumores malignos é significativamente maior do que em tumores limítrofes e benignos. Sabe-se ainda que esse tumor possui uma superexpressão de VEGF em 94% dos tumores ovarianos e o seu receptor VEGFR2 uma superexpressão em 82% dos casos de cânceres primários de ovário e outros casos recorrentes. O estudo de Lawicki et al. (2013), mostrou que o VEGF como alvo terapêutico é muito promissor. Isso porque exemplificou a relação entre VEGF e os tumores ovarianos, observando uma elevação nos níveis desse marcador nos tumores observados em comparação com o grupo controle composto por amostras de tumores benignos de ovário e ovários sem nenhuma alteração. Essa descoberta foi corroborada por outro estudo, o estudo de Tsoi et al.(2013), no qual observou-se que o uso de terapias anti-VEGF em tumores ovarianos experimentalmente induzidos promoveu uma redução do crescimento tumoral e redução da densidade microvascular e proliferação celular induzida através de VEGFR2-MAPK.

## PERSPECTIVAS FUTURAS ACERCA DO VEGF

Uma terapia promissora e de grande relevância que vem sendo estudada nos últimos anos é a análise de alguns inibidores da angiogênese para tratamento de diversos tipos de câncer. Dentre essa classe, destaca-se o bevacizumab que se trata de um anticorpo monoclonal que neutraliza o VEGF após sua secreção de células tumorais, realizando uma ação de inibidor indireto da angiogênese, pois inibe a expressão de fatores angiogênicos como VEGF (LEE et al., 2020), já que reconhece esse marcador, liga-se a ele e promove a inibição e redução da atividade deste. Esses medicamentos são baseados no conceito de reduzir ou prevenir o crescimento do tumor em vez de destruir células tumorais e por isso são fornecidos por um longo período de tempo.

No entanto, embora eficazes na redução da progressão tumoral, as terapias anti-angiogênicas não podem ser utilizadas sozinhas na erradicação do tumor. Observa-se que a associação destas com a imunoterapia ou quimioterapia poderia fornecer um tratamento significativamente eficaz (RAMJIWAN et al., 2017). Em estudos clínicos, foi visto que a associação entre bevacizumabe com quimioterapia convencional promoveu melhora em questão de sobrevivência e resposta. Ademais, a combinação de bevacizumab e topotecan para o tratamento do câncer de ovário mostrou uma superioridade em relação à terapia contendo apenas a quimioterapia, com um maior aumento da sobrevida em meses mediante o seu uso (BAMIAS et al., 2017).

Atualmente outras terapias anti-angiogênicas vem sendo testadas, embora sua aprovação venha sendo prejudicada por efeitos adversos relacionados à toxicidade e indução de resistência por mecanismos moleculares pouco compreendidos. Por exemplo, no estágio pré-clínico, diversos estudos mostraram resultados satisfatórios nas potenciais aplicações de miRNAs visando a angiogênese. Alguns subtipos desses miRNA atuam na inibição de VEGF e na expressão desse marcador nos cânceres de mama por exemplo (FOEKENS et al., 2008). Já em relação ao câncer de ovário, é tido que a restauração do miR-497 (subtipo específico de miRNA) resultou em queda da angiogênese associada à supressão de VEGFA pelas vias de sinalização PI3K/AKT e MAPK/ERK (WANG et al., 2014). É indiscutível a necessidade de avanços nessa área a fim de decifrar os mecanismos moleculares de inibição da angiogênese que giram em torno dos miRNAs, principalmente para superar a resistência que vem sendo encontrada em algumas terapias atuais antiangiogênicas, oferecendo uma nova visão e um novo alvo de oportunidades terapêuticas futuras (SALINAS-VERA, et al, 2019).

## METALOPROTEINASES DE MATRIZ (MMP)

As Metaloproteinases de Matriz (MMPs) são um conjunto de enzimas proteolíticas, da família das proteinases zinco dependentes, que se tornam ativas no ambiente pericelular e realizam a degradação da matriz extracelular e membranas basais. Há nesse grupo aproximadamente 28 componentes, destacando-se a MMP-2 e MMP-9, associadas a eventos fisiológicos - como embriogênese e remodelação de tecido normal - e patológicos - como artrites, retinopatia diabética e cancer. Desses, salienta-se o desenvolvimento de tumores e metástases, relacionado principalmente ao desequilíbrio entre as MMPs e seus inibidores, os Inibidores Teciduais das MMPs (TIMPs) (NAVARRO ET AL., 2006; JOBIM ET AL., 2008; FIGUEIRA, 2006). Esse processo esta relacionado a degradação de grande parte dos componentes da matriz extracelular, como fibronectina, elastina e colágeno, e da membrana basal, que funcionam como obstaculo na migração das células e invasão vascular. Assim, como demonstrado em vários estudos, há relevância na pesquisa das

MMPs nos tumores ginecológicos, especialmente referente ao processo de crescimento e invasão tumoral.

## MMP NO CÂNCER DE OVÁRIO

Em um estudo por Vos et al. (2021), que realizou a análise de 94 trabalhos acerca dos temas MMP-14 e câncer de ovário, no banco de dados Pubmed, foi possível concluir que esse marcador apresenta papel primordial nesse tipo de tumor, colaborando na proliferação, invasão, angiogênese e metástase. Além disso, foi visto que a maioria dos tumores de pior prognostico possuem a enzima MMP-14, não sendo ela, porém, um fator preditivo isolado nesse caso. Em um trabalho realizado por Nobrega, (2010), que visa investigar a associação da expressão de MMPs e TIMPs aos genes RECK e SPARC no desenvolvimento e foliculogênese ovarianos, foi visto que o gene supressor de tumor, RECK (Reversion-inducingcysteine-rich protein with kazal motifs), é expresso em várias situações fisiológicas de remodelamento tecidual. Contudo, como visto também em um estudo realizado por Meng et al. (2008), a diminuição de sua expressão está relacionada também ao desenvolvimento de tumores agressivos e metastáticos, diretamente relacionada ao aumento das MMPs. Outra situação pesquisada nesse estudo foi a expressão do gene SPARC (Secreted protein acidic and rich in cysteine), a qual também está associada a tumores mais agressivos e metastáticos, com elevação as MMPs-1 e 9, funcionando ainda na angiogênese embrionária, inflamações e processos cicatriciais (PODHAJECER ET AL., 2008; SHANKAVARAM ET AL., 1997; PORTER ET AL., 1995). Outro estudo, desenvolvido por Su et al (2013), foram identificados níveis aumentados de MMP-2 e Id1 (inibidor de ligação/diferenciação de DNA 1) em células progenitoras endoteliais de pacientes com câncer de ovário. Ainda, nesse tipo de tumor foi identificada uma atuação primária da MMP-2 sobre a MMP-9 (SCHMALFELDT et al., 2001; KAMEL et al., 2010).

## INIBIDORES TECIDUAIS DE MMP - TIMPS

Os inibidores teciduais de MMPs (TIMPs) inibem a atividade proteolítica de MMPs dentro da matriz extracelular, ou seja, regulam as metaloproteinases responsáveis por degradar matriz extracelular e liberar moléculas da superfície celular. Além disso, os TIMPs também têm atividades biológicas independentes de metaloproteinases, sendo elas ação no crescimento e diferenciação celular, migração celular, antiangiogênese, anti e pró-apoptose e plasticidade sináptica. O desequilíbrio entre MMPs e TIMPs está relacionado na fisiopatologia e progressão de várias doenças (BREW K, 2010; CABRAL-PACHECO ET AL.,2020).

O genoma humano possui 4 genes parálogos que codificam TIMPs: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 e TIMP-4. Todos os quatro TIMPs inibem MMPs, mas com afinidades que variam para diferentes pares inibidor-protease. No contexto dos cânceres, os quatro TIMPs supra citados agem regulando as atividades de protease de MMPs no microambiente tumoral. (ESCALONA, 2022)

Entre os quatro TIMPs, TIMP-3 tem o espectro de inibição mais amplo. Além disso, os TIMPs têm expressão, de acordo com tecidos específicos, como mama, cérebro, pulmões, fígado, rins, cólon, pele, ovários e coração. Nesses tecidos, TIMP-1 é superexpresso, TIMP-3 é subexpresso e TIMP-2 e TIMP-4 podem ser subexpressos ou superexpressos. (BREW, 2010; CABRAL-PACHECO ET AL.,2020)

## **TIMPS NO CÂNCER DE OVÁRIO**

Em relação aos carcinomas ovarianos, de acordo com Escalona et al (2022), observou-se uma menor expressão de TIMP-4, quando comparado com os demais TIMPs. A maior expressão identificada foi de TIMP-1, seguido por TIMP 2 e TIMP-3. Isso relaciona-se com o fato de que o TIMP-4 é encontrado em menor quantidade no tecido ovariano, enquanto que é mais expresso no coração, cérebro e testículos. Além disso, o mesmo estudo evidenciou que nos genes do TIMP-1 e TIMP-2 há uma maior incidência de alterações, tais como amplificações e mutações gênicas, enquanto os genes TIMP-3 e TIMP-4 sofreram menos alterações genéticas.

Segundo Zhang et al. (2017) a expressão de MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-2 e TIMP-3 no câncer de ovário é maior quando comparada com tecidos ovarianos normais e tumores ovarianos benignos. Além disso, a dimensão dos tumores primários de ovário está diretamente relacionada com os níveis séricos de MMP-7, MMP-9 e TIMP-1.

Apesar de grandes avanços na área, ainda há muito a ser descoberto sobre o mecanismo de ação e o comportamento dos TIMPs. Porém, algo muito bem estabelecido é a relação dos TIMPs com o desenvolvimento de cânceres e invasões metastáticas. Logo, pode-se inferir que o estudo deles está diretamente relacionado com benefícios de diagnóstico e tratamento precoces, redução de mortalidade, melhores taxas de sobrevida dos cânceres e, provavelmente, desenvolvimento de terapias futuras promissoras para tal doença.

## **VASOHIBINAS - VASH**

As vasohibinas (VASH) são novos reguladores da angiogênese. Elas consistem em dois subtipos: Vasohibina-1 (VASH-1) e Vasohibina-2 (VASH-2). A vasohibina-1 (VASH-1), proteína derivada de células endoteliais, é um inibidor endógeno da angiogênese. Ela é estimulada por VEGF e fator de crescimento de fibroblastos-2 (FGF-2). Tal proteína age regulando o feedback negativo da angiogênese tanto em condições fisiológicas quanto patológicas, podendo inibir a migração e proliferação de células endoteliais. O efeito inibitório da VASH-1 varia de acordo com a diversidade das células endoteliais. A VASH-1 foi o primeiro regulador de feedback negativo da angiogênese a ser descoberto. A VASH-2 é um fator pró-angiogênico endógeno, expressa principalmente em células cancerosas e em células mononucleares. Ou seja, VASH-1 e VASH-2 atuam de maneira aparentemente contrária. (ZHANG B et al., 2017; TAKAHASHI Y et al., 2016; YAMAMOTO M et al., 2020; TAKAHASHI Y et al., 2012)

A VASH-1 tem ação importante em diversos tumores malignos, como no câncer de mama e de ovário, sendo que seu comportamento é diferente em diferentes tipos de cânceres. Segundo Tamaki et al (2008), em relação ao câncer de mama, foi avaliada a imunodensidade da VASH-1 em diferentes acometimentos envolvendo a mama, dentre eles o carcinoma ductal invasivo, o carcinoma ductal in situ, o fibroadenoma, as lesões inflamatórias, as alteração fibrocística e, inclusive, o tecido mamário não patológico. Concluiu-se que a imunodensidade da VASH-1 foi consideravelmente maior no carcinoma ductal invasivo do que no carcinoma ductal in situ. Além disso, os casos de câncer de mama com maior positividade de VASH-1 foram associados à melhora significativa da sobrevida global.

Em relação ao câncer de ovário, de acordo com Takahashi et al (2016) a VASH-1 inibe o crescimento tumoral e a vascularização anormal induzida por diversos fatores angiogênicos, como o VEGF, crescimento fator de de fibroblastos (FGF) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF).

Além de inibir o crescimento do câncer de ovário, inibe a disseminação peritoneal, o desenvolvimento de ascite, resultando em maior sobrevida do paciente.

De acordo com Takahashi et al (2012), em que foi evidenciada pela primeira vez a expressão de VASH-2 em cânceres de ovário, VASH-2 foi expresso em certos cânceres de ovário, aparentemente de forma preferencial no adenocarcinoma seroso de ovário, e estimulou a angiogênese tumoral, promovendo o crescimento do mesmo e a disseminação peritoneal de células tumorais. Além disso, a redução da expressão de VASH-2 reduziu de forma importante o crescimento tumoral e a disseminação peritoneal. Nos cânceres de colo de útero, Wang et al (2022) obtiveram um resultado semelhante em relação a expressão de VASH-2: ela foi consideravelmente maior nos cânceres de colo de útero com metástase para linfonodo do que naqueles sem metástase em linfonodo. Além disso, testaram os efeitos da superexpressão exógena de VASH2 e concluíram que houve o aumento significativo da proliferação, migração, invasão e formação de vasos linfáticos das células de câncer cervical.

Esses estudos sugerem que VASH-1 e VASH-2 são biomarcadores que podem ser usados como estratégias de tratamento de diversos tipos de cânceres.

## **MEDINDO A DENSIDADE DE MICROVASOS (POR CD34 E CD31) E ENDOGLINA (CD 105)**

A endogлина (CD105) é uma glicoproteína transmembrana de 180 kDa, que atua como correceptor para o complexo de TGF beta, o qual faz parte de processos celulares, como proliferação, diferenciação, apoptose, adesão, remodelação da matriz extracelular e plasticidade fenotípica. Ademais, conforme o estudo desenvolvido por Peres (2015), percebe-se uma expressão aumentada de CD105 no tecido vascular ativo, assim como na angiogênese tumoral, pois é importante para a proliferação de células endoteliais e estimula a fase ativa angiogênica, sugerindo que a endogлина possa ser útil como um marcador da densidade microvascular dos tumores.

O CD31 é um membro da família das imunoglobulinas de 130 kDa, sendo uma glicoproteína transmembrana também chamada de molécula de adesão celular endotelial plaquetária 1 (PECAM-1). Localiza-se na superfície de monócitos, plaquetas, macrófagos e neutrófilos, e integra a junção endotelial intercelular. Além disso, como visto na pesquisa realizada por Pusztaszeri et al. (2006), apresenta uma importante função na cascata de adesão entre células endoteliais e células inflamatórias durante a inflamação, facilitando a migração de leucócitos durante a angiogênese. Já o CD34 é uma glicoproteína transmembrana de 110 kDa, a qual está localizada em células leucêmicas, células endoteliais e células-tronco, além de ser usada para diagnóstico e subclassificação de leucemia e diagnóstico de tumores vasculares.

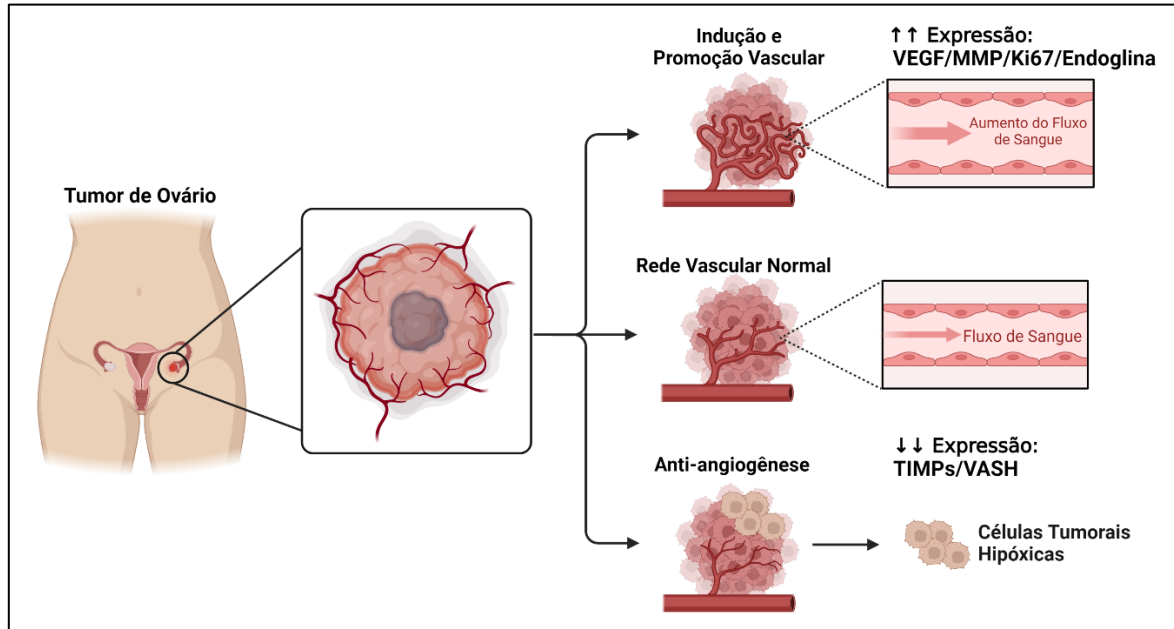
## **CD105 NO CÂNCER DE OVÁRIO**

A presença do marcador CD105 em carcinomas ovarianos seguiu o mesmo padrão observado no câncer de mama, estando relacionado à progressão das lesões, geração de metástases e pior prognóstico. Isso pode ser evidenciado no estudo de Bock et al. (2011), em que eles sugerem que o bloqueio de CD105 poderia ser usado para terapia antiangiogênica. Nesse mesmo contexto, os estudos de Rosen et al. (2012) e Ziebarth et al. (2012) demonstraram também que a terapia anti-CD105 tem bons resultados em carcinomas.

## **CD34 NO CÂNCER DE OVÁRIO**

A angiogênese, etapa primordial para o crescimento tumoral e o surgimento de metástases, pode ser estimada a partir da avaliação da densidade média de microvasos e a intensidade média de CD34. Diante disso, o estudo feito por Arjunan A. (2019), observou que a densidade média de microvasos e o índice médio de intensidade de CD34 foram estatisticamente maiores no carcinoma epitelial ovariano de alto grau em comparação com o

carcinoma epitelial ovariano de baixo grau, indicando que os de alto grau estão associados a uma maior proliferação vascular. Da mesma forma, o estudo Sehgal (2013), feito a partir das células endoteliais de vasos sanguíneos de tumores ovarianos, também demonstrou que a intensidade do CD34 em vasos de tumores malignos foi significativamente maior comparado aos tumores benignos.



**Figura 1** – Sumarização do comportamento dos marcadores de angiogênese nos tumores de ovário. Ilustração criada com BioRender.com

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Compreender a angiogênese e os principais fatores e marcadores envolvidos neste processo, figura 1, é de crucial importância para que se possa entender como o crescimento tumoral acontece e, dessa forma, poder desenvolver novas opções de terapia, tendo tais marcadores como alvo, buscando melhor sobrevida aos pacientes oncológicos. Neste trabalho, enfatizando os tumores de ovário, foi possível desenvolver um estudo mais aprofundado com relação a esses principais fatores relacionados à angiogênese, como os fatores de indução (VEGF e MMPs) e inibição (TIMP e VASH), e também fatores que quantificam a neovascularização (CD105). É importante o desenvolvimento de mais estudos e pesquisas para que, futuramente, possam surgir opções terapêuticas mais avançadas no combate ao câncer.

**REFERÊNCIAS**

Abdalla DR et al. (2015). Angiogenesis Markers in Gynecological Tumors and Patents for Anti- Angiogenic Approach: Review. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery. 10. 298. 10.2174/1574892810999150827153642.

Al-Ostoot, Fares Hezam et al. Tumor angiogenesis: Current challenges and therapeutic opportunities. Cancer Treatment and Research Communications, [s. l.], 12 jun. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246829422101209#cebib11>. Acesso em: 5 set. 2022.

Arjunan A, Thiriveni G.S.B, Mani R, Sudha B, Narmadha C, Malaichamy V. Expression of p53 and CD34 in Surface Epithelial

Tumors of Ovary. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS).Volume 18, Issue 1 Ver. 3 (2019).

Bamias, E. Gibbs, C.K. Lee, L. Davies, M. Dimopoulos, F. Zagouri, A.S. Veillard, J. Kosse, A. Santaballa, M.R. Mirza, G. Tabaro Bevacizumab com ou após quimioterapia para câncer de ovário recorrente resistente à platina: análises exploratórias do ensaio AURELIA Ann Oncol., 28 (8) (2017), pp. 1842-1848)

Bock AJ, Stavnes HT, Kærn J, Berner A, Staff AC, Davidson B. Endoglin (CD105) expression in ovarian serous carcinoma effusions is related to chemotherapy status. Tumor Biol 2011; 32(3): 589-96.

Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. Biochim Biophys Acta. 2010 Jan;1803(1):55-71. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.01.003. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20080133; PMCID: PMC2853873.

Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, Martinez-Avila N, Martinez-Fierro ML. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. Int J Mol Sci. 2020 Dec 20;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739. PMID: 33419373; PMCID: PMC7767220.

Cimpean AM, Mazuru V, Saptefrati L, Ceausu R, Raica M. Prox 1, VEGF-C and VEGFR3 expression during cervical neoplasia progression as evidence of an early lymphangiogenic switch. Histol Histopathol 2012; 27(12): 1543-50.

Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, and Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor,

- microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 146: 1029–1039, 1995)
- Escalona RM, Kannourakis G, Findlay JK, Ahmed N. Expression of TIMPs and MMPs in Ovarian Tumors, Ascites, Ascites-Derived Cells, and Cancer Cell Lines: Characteristic Modulatory Response Before and After Chemotherapy Treatment. *Front Oncol.* 2022 Jan 3;11:796588. doi: 10.3389/fonc.2021.796588. PMID: 35047406; PMCID: PMC8762252.
- Ferrara, N. & Davis-Smyth, T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev.* 18, 4–25 (1997).
- Figueira, Rita de Cássia Savio. Expressão de metaloproteinases de matriz (MMPS) e de seus inibidores (TIMPS e RECK) em modelo de progressão tumoral de Câncer de mama e sua correlação com dados clínicos-patológicos. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. Disponível em: . doi:10.11606/D.46.2016.tde-31052016-184027. Acesso em: 11 jul. 2022.
- Figueira RC, Gomes LR, Neto JS, Silva FC, Silva ID, Sogayar MC. Correlation between MMPs and their inhibitors in breast cancer tumor tissue specimens and in cell lines with different metastatic potential. *BMC Cancer.* 2009 Jan 14;9:20. doi: 10.1186/1471-2407-9-20. PMID: 19144199; PMCID: PMC2631003.
- Foekens J, Siewewerts A, Smid M, Look M, de Weerd V, Boersma A, Klijn J, Wiemer E and Martens J: Four miRNAs associated with aggressiveness of lymph node-negative, estrogen receptor-positive human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 105:13021–13026. 2008. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
- Graça B, Lunet C, Coelho AS, Monteiro G, Freire P, Speidel A, Carvalho L. Angiogênese e cancro, da fisiopatologia à terapêutica. *Acta Med Port*, v.17, p.76-93, 2004.
- Jiang, Xianjie et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. The role of microenvironment in tumor angiogenesis, [s. l.], 30 set. 2020. Disponível em: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-020-01709-5>. Acesso em: 11 jul. 2022.
- Jobim, Flavio Cabreira et al. Expressão da MMP-9 e do VEGF no câncer de mama: correlação com outros indicadores de prognóstico. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]*. 2008, v. 30, n. 6, pp. 287-293. Disponível em: . Epub 04 Set 2008. ISSN 1806-9339. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000600004>. Acesso em: 11 jul. 2022. <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/8MZ9NhkMpQP8VjXm6Sy5W3z/?lang=pt>
- Kamel H, Abdelazim I, Habib SM, El Shourbagy MAA, Ahmed NS. Immunoexpression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in malignant ovarian epithelial tumours. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32(6): 580-6.
- Kubo, H.; Fujiwara, T.; Jussila, L.; Hashi, H.; Ogawa, M.; Shimizu, K.; Awane, M.; Sakai, Y.; Takabayashi, A.; Alitalo, K.; et al. Involvement of vascular endothelial growth factor receptor-3 in maintenance of integrity of endothelial cell lining during tumor angiogenesis. *Blood* 2000, 96, 546–553. [CrossRef] [PubMed]
- Lawicki S, Będkowska GE, Gacuta-Szumarska E, Szmitkowski M. The plasma concentration of VEGF, HE4 and CA125 as a new biomarkers panel in different stages and sub-types of epithelial ovarian tumors. *J Ovarian Res.* 2013; 6(1): 45.
- Lee, B.Y. Ryoo, C.H. Hsu, K. Numata, S. Stein, W. Verret, S.P. Hack, J. Spahn, B. Liu, H. Abdullah, Y. Wang Atezolizumabe com ou sem bevacizumab em carcinoma hepatocelular irrealizável (GO30140): um estudo de marca aberta, multicentro, fase 1b *Lancet Oncol.*, 21 (6) (2020), pp. 808-820
- Lizarraga F, Espinosa M, Ceballos-Cancino G, Vazquez-Santillan K, Bahena-Ocampo I, Schwarz-Cruz Y Celis A, Vega-Gordillo M, Garcia Lopez P, Maldonado V, Melendez-Zajgla J. Tissue inhibitor of metalloproteinases-4 (TIMP-4) regulates stemness in cervical cancer cells. *Mol Carcinog.* 2016 Dec;55(12):1952-1961. doi: 10.1002/mc.22442. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26618609.
- Lugano, Roberta et al. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities*, [s. l.], 6 nov. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190605/>. Acesso em: 11 jul. 2022.
- Meng N., Li Y., Zhang H. and Sun X-F. RECK, a novel matrix metalloproteinase regulator. *Histol Histopathol* 2008; 23: 1003-1010.
- Podhajcer O.L., Benedetti L., Girotti M.R., Prada F., Salvatierra E., Llera A.S. The role of the matricellular protein SPARC in the dynamic interaction between the tumor and the host. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27:523–537.
- Navarro, V.P., Nelson Filho, P., Silva, L.A.B, Freitas, A.C. A participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. *Rev. odontol. UNESP*, vol.35, n4, p.233-238, 2006. Disponível em: . Acesso em: 11 jul. 2022.
- Nobrega, Nathali Guimarães. Avaliação da expressão gênica de MMPs e TIMPs modulados por RECK e SPARC durante o desenvolvimento ovariano e a foliculogênese em ratas. Monografia (Bacharelado em Ciências Biológicas) - Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo e Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2010. Disponível em: . Acesso em: 11 Jul. 2022.
- Olivares-Urbano MA, Griñán-Lisón C, Zurita M, Del Moral R, Ríos-Arrabal S, Artacho-Cordón F, Arrebola JP, González AR, León J, Antonio Marchal J, Núñez MI. Matrix metalloproteases and TIMPs as prognostic biomarkers in breast cancer patients treated with radiotherapy: A pilot study. *J Cell Mol Med.* 2020 Jan;24(1):139-148. doi: 10.1111/jcmm.14671. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31568637; PMCID: PMC6933337.
- Orre M, Rogers PA. VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2, densidade de microvessel e proliferação de células endoteliais em tumores do ovário. *Câncer Int J.* 1999; 84(2):101-108. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19990420)84:2<101::AID-IJC2>3.0.CO;2-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Peres, Gustavo Filipov. Investigação da evolução dos pólipos endometriais em câncer de endométrio. Dissertação (título de mestre em Ginecologia, Obstetrícia e Matologia), Campus de Botucatu, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/35917295-Investigacao-da-evolucao-dos-polipos-endometriais-em-cancer-de-endometrio.html>>. Acesso em: 11 jul. 2022.

- Porter, P.L., Sage, E.H., Lane T.F., Funk, S.H., and Gowan, A.M. Distribution of SPARC in normal and neoplastic tissue. *J. Histochem. Cytochem* 1995; 43:791 – 800.
- Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical Expression of Endothelial Markers CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Fli-1 in Normal Human Tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2006;54(4):385-395. doi:10.1369/jhc.4A6514.2005
- Ramjiawan, A.W. Griffioen, D.G. Duda Anti-angiogênese para câncer revisitada: há um papel para combinações com a imunoterapia? *Angiogênese*, 20 (2) (2017), pp. 185-204
- Rosen LS, Hurwitz HI, Wong MK, Goldman J, Mendelson DS, Figg WD, et al. A phase I first-in-human study of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18(17): 4820-9.
- Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett*, v.580, p.2879-2887, 2006.
- Salinas-Vera YM, Marchat LA, Gallardo-Rincón D, Ruiz-García E, Astudillo-De La Vega H, Echavarría-Zepeda R and López-Camarillo C: AngiomiRs: MicroRNAs driving angiogenesis in cancer (Review). *Int J Mol Med* 43: 657-670, 2019
- Shankavaram U.T., Dewitt D.L., Funk S.E., Sage E.H., and Wahl L.M. Regulation of Human Monocyte Matrix Metalloproteinases by SPARC. *Journal Of Cellular Physiology* 1997; 173:327 – 334.
- Schmalfeldt B, Prechtel D, Härting K, Späthe K, Rutke S, Konik E, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases (MMP)-2, MMP-9, and the urokinase-type plasminogen activator is associated with progression from benign to advanced ovarian cancer. *Clinical Canc Res* 2001; 7(8): 2396-404.
- Sehgal S, Goyal P, Agarwal R, Singh S, Kumar A, Gupta R, Kumar V, Agrawal D. Differences in the angiogenesis of benign and malignant ovarian surface epithelial tumors demonstrated by microvessel density and immunohistochemistry. *Journal of Interdisciplinary Histopathology*, 2013.
- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, v.219, n.4587, p.983-985, 1983
- Su Y, Gao L, Teng L, Wang Y, Cui J, Peng S, et al. Id1 enhances human ovarian cancer endothelial progenitor cell angiogenesis via PI3K/Akt and NF-κB/MMP-2 signaling pathways. *J Translat Med* 2013; 11: 132-9.
- Takahashi Y, Saga Y, Koyanagi T, Takei Y, Machida S, Taneichi A, Mizukami H, Sato Y, Matsubara S, Fujiwara H. Vasohibin-1 expression inhibits advancement of ovarian cancer producing various angiogenic factors. *Cancer Sci*. 2016 May;107(5):629-37. doi: 10.1111/cas.12911. Epub 2016 Mar 30. PMID: 26893100; PMCID: PMC4970829.
- Takahashi Y, Koyanagi T, Suzuki Y, Saga Y, Kanomata N, Moriya T, Suzuki M, Sato Y. Vasohibin-2 expressed in human serous ovarian adenocarcinoma accelerates tumor growth by promoting angiogenesis. *Mol Cancer Res*. 2012 Sep;10(9):1135-46. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0098-T. Epub 2012 Jul 23. PMID: 22826464.
- Tamaki K, Moriya T, Sato Y, Ishida T, Maruo Y, Yoshinaga K, Ohuchi N, Sasano H. Vasohibin-1 in human breast carcinoma: a potential negative feedback regulator of angiogenesis. *Cancer Sci*. 2009 Jan;100(1):88-94. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.01015.x. Epub 2008 Nov 24. PMID: 19037993.
- Tsoi M, Laguë MN, Boyer A, Paquet M, Nadeau ME, Boerboom D. Anti-VEGFA therapy reduces tumor growth and extends survival in a murine model of ovarian granulosa. *Cell Tumor Translat Oncol* 2013; 6(3): 226-33.
- Veikkola T, Karkkainen M, Cleasson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res*, v.60, p.203-212, 2000.
- Vos, M.C., van der Wurff, A.A.M., van Kuppevelt, T.H. et al. The role of MMP-14 in ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res* 14, 101 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00852-7>. Acesso em: 11 jul. 2022. <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-021-00852-7>
- Wang W, Ren F, Wu Q, Jiang D, Li H and Shi H: MicroRNA-497 suppresses angiogenesis by targeting vascular endothelial growth factor a through the PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways in ovarian cancer. *Oncol Rep*. 32:2127–2133. 2014. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
- Wang J, Yu C, Jiang X, Wu X, Jia Y, Zhang H, Li Z. [Vasohibin-2 promotes proliferation and metastasis of cervical cancer cells by regulating epithelial-mesenchymal transition]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2022 Jul 20;42(7):966-975. Chinese. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2022.07.02. PMID: 35869758; PMCID: PMC9308866.
- Yamamoto M, Ozawa S, Ninomiya Y, Koyanagi K, Oguma J, Kazuno A, Hara H, Yatabe K, Kajiwara H, Nakamura N, Sato Y. Plasma vasohibin-1 and vasohibin-2 are useful biomarkers in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*. 2020 Jul;17(3):289-297. doi: 10.1007/s10388-020-00719-8. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31980976.
- Zhang Y, Chen Q. Relationship between matrix metalloproteinases and the occurrence and development of ovarian cancer. *Braz J Med Biol Res*. 2017 May 18;50(6):e6104. doi: 10.1590/1414-431X20176104. PMID: 28538838; PMCID: PMC5479390.
- Zhang B, Wu Z, Xie W, Tian D, Chen F, Qin C, Du Z, Tang G, Gao Q, Qiu X, Wu C, Tian J, Hu H. The expression of vasohibin-1 and its prognostic significance in bladder cancer. *Exp Ther Med*. 2017 Oct;14(4):3477-3484. doi: 10.3892/etm.2017.4969. Epub 2017 Aug 18. PMID: 29042936; PMCID: PMC5639433.
- Ziebarth AJ, Newshean S, Steg AD, Shah MM, Katre AA, Dobbin ZC, et al. Endoglin (CD105) contributes to platinum resistance and is a target for tumor-specific therapy in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(1): 170-82.