

## ANGIOGÊNESE E TUMORIGÊNESE: ONDE OCORRE A INTERSECÇÃO E AS POSSIBILIDADES DE TERAPIAS

LAURA BEATRIZ OLIVEIRA DE OLIVEIRA\*  
CAROLINA FERREIRA GOMES\*\*  
VINICIUS BAMPI\*\*\*  
MARIA GABRIELA RHEINGANTZ\*\*\*\*  
MARIA ANTONIETA LOPES DE SOUZA\*\*\*\*\*

### RESUMO

Todas as células necessitam de um aporte de nutrientes e de um sistema de eliminação de seus catabólitos. Para garantir isso, durante o crescimento e a regeneração tecidual ocorre angiogênese fisiológica. Contudo em algumas doenças, como no câncer, esse mecanismo de crescimento vascular também é acionado. Para que haja o estabelecimento, a expansão e a metastatização de neoplasias é fundamental que tumores estimulem a produção de seus próprios vasos sanguíneos, processo conhecido como angiogênese tumoral. Um melhor entendimento da interação entre o tumor e suas estruturas vasculares ajudará a melhorar os tratamentos antiangiogênicos não apenas para tratar o câncer, mas para prevenir sua instalação e recorrência.

**PALAVRAS-CHAVE:** Angiogênese, Inibidores, Tumores.

### ABSTRACT

#### ANGIOGENESIS AND TUMORIGENESIS: WHERE THE INTERSECTION AND THE POSSIBILITIES OF THERAPIES OCCUR

All cells need to get nutrients and to eliminate their metabolic products. Therefore, during tissue growth and regeneration, physiological angiogenesis occurs. However, in some diseases, such as cancer, this vascular growth mechanism is also triggered. Tumors must stimulate the production of their own blood vessels, a process known as tumor angiogenesis, so that neoplasias may form, grow and metastasize. Understanding the interaction among tumors and their vascular structures helps to improve antiangiogenic treatments, not only to treat cancer, but also to prevent its formation and recurrence.

**KEYWORDS:** Angiogenesis, Inhibitors, Tumors.

---

\* Professora do Instituto de Biologia - UFPel; Farmacêutica-bioquímica; doutora em Biologia Celular e Molecular – PUCRS. E-mail: botafogooliveira@uol.com.br

\*\* Acadêmica da Faculdade de Medicina. E-mail: carol\_ferreira\_gomes@hotmail.com

\*\*\* Acadêmico da Faculdade de Medicina. E-mail: vini\_bampi@terra.com.br

\*\*\*\* Professora do Instituto de Biologia – UFPel; Médica veterinária; doutora em Biotecnologia – UFPel. Email: mgrheing@yahoo.com.br

\*\*\*\*\* Professora da Faculdade de Biociências - PUCRS; doutora em Odontologia – PUCRS. E-mail: maria.antonietta@puccrs.br

## INTRODUÇÃO

Todas as células dependem de oxigênio e nutrientes para a sua sobrevivência, assim como necessitam eliminar de um modo efetivo seus restos catabólicos<sup>1</sup>. Essa necessidade implica em que as células se encontrem próximas a capilares sanguíneos, a uma distância que permita a troca de gases, nutrientes e catabólitos<sup>2</sup>.

A rede vascular basal é insuficiente em situações de aumento de consumo de oxigênio e nutrientes, como por exemplo, no crescimento e na regeneração tecidual. Para eliminar o déficit nestas situações, o aumento do fluxo sanguíneo decorrente a vasodilatação muitas vezes não é suficiente, sendo necessária a formação de novos vasos sanguíneos a partir de pré-existentes. Este processo denomina-se, genericamente, angiogênese<sup>2,3</sup>.

Sob circunstâncias fisiológicas controladas, a angiogênese é um processo normal e essencial. Está presente no desenvolvimento embrionário e no crescimento ao longo dos primeiros anos. Na idade adulta, a angiogênese pode ser observada no aparelho reprodutor feminino a cada ciclo menstrual, na gravidez, na cicatrização de feridas e na seqüência de processos inflamatórios<sup>4,5</sup>.

Entretanto, durante o processo de estabelecimento e propagação do câncer, a angiogênese permite que o tumor tenha sua própria rede vascular. Portanto, ganhar acesso ao sistema

vascular do hospedeiro e regenerar o suprimento de sangue tumoral são passos limitantes na progressão tumoral<sup>1</sup>. Assim, o resultado é uma rede de vasos que viabiliza o crescimento e o desenvolvimento de metástases<sup>6</sup>.

Células endoteliais, que normalmente permanecem quiescentes, com *turnover* entre 1000 e 5000 dias, em determinadas circunstâncias, emergem para estados de rápida proliferação, viabilizando a formação de novos vasos<sup>2,3</sup>.

Portanto, nas situações em que há aumento das necessidades de oxigênio e nutrientes, existe uma resposta fisiológica do organismo que aumenta a densidade da rede capilar. Essa resposta é minuciosamente regulada e tem uma duração limitada<sup>4,5</sup> [Fig. 1].

Existem, porém, inúmeras situações patológicas em que o processo persiste descontroladamente durante meses ou anos. O exemplo mais conhecido é o tumor, em que a angiogênese é fundamental para sustentar o seu crescimento e assim permitir a metastatização<sup>4</sup>.

Outros exemplos de desregulação da angiogênese são citados, tais como as doenças inflamatórias intestinais, as doenças de neovascularização ocular, a destruição de cartilagens na artrite reumatóide, o desenvolvimento de placa aterosclerótica, os hemangiomas infantis, a endometriose, a obesidade, entre outras<sup>4,7,8</sup>.

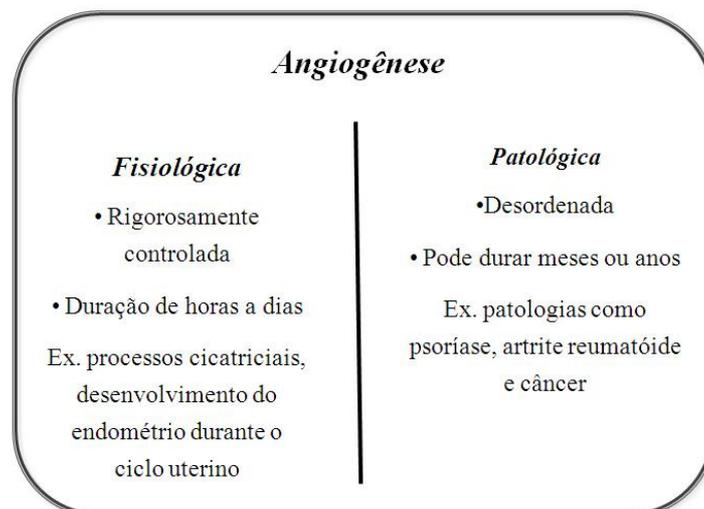


Figura 1 – Diferenças entre angiogênese fisiológica e patológica.

Ocorrem, também, múltiplas situações de processos isquêmicos onde é útil a formação de novos vasos que possam suprir o déficit de oxigênio. Porém, muitas vezes, a proliferação vascular não é suficiente perante as necessidades, como no caso da doença arterial periférica, na coronariopatia, em patologias neurodegenerativas e em fraturas ósseas<sup>4,7,8</sup>.

### **VASCULOGÊNESE VERSUS ANGIOGÊNESE**

A vasculogênese é o processo iniciado precocemente na vida embrionária, que origina os vasos de grande calibre, a partir de precursores mesodérmicos, os

angioblastos<sup>9</sup>. Estas células surgem do compartimento mesodermal e de seus derivados, onde se agregam e, finalmente, se alinham para formar uma rede de tubos<sup>10</sup>. A vasculogênese pode desempenhar um papel fundamental na organogênese<sup>11</sup>.

Já o termo angiogênese é muitas vezes empregado no seu sentido mais *lato*, como o mecanismo de proliferação de células endoteliais e musculares lisas para formar novos vasos sanguíneos [Fig.2]. Em 1787, Hunter foi o pioneiro a usar o termo angiogênese para descrever o crescimento de vasos sanguíneos semelhantes a galhos de árvore.

<i>Vasculogênese</i>	<i>Angiogênese</i>
Formação de vasos sanguíneos a partir de precursores mesodérmicos (angioblastos)	Formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes pela proliferação de células endoteliais e musculares lisas
<b>Dois períodos:</b> Pré-natal (ex. saco vitelínico e pulmão fetal) e Pós-natal (células endoteliais e precursoras endoteliais circulantes e em tumores)	<b>Dois mecanismos:</b> Brotamento ( <i>Sprouting</i> ) e Intussuscepção ( <i>No-sprouting</i> ).

Figura 2 – Principais características da vasculogênese e angiogênese.

Sendo assim, na angiogênese, após a formação dos grandes troncos vasculares, os vasos ramificam-se e distribuem-se numa rede vascular complexa<sup>12</sup>. Os vasos neoformados surgem a partir de vasos preexistentes e este processo mantém-se durante toda a vida do indivíduo, respondendo sempre que necessário a alterações na demanda de oxigenação tecidual<sup>13</sup>.

Podem ser descritos dois mecanismos distintos de angiogênese: a angiogênese por brotamento (RISAW, 1997) e a angiogênese por intussuscepção<sup>14</sup>.

A angiogênese por brotamento consiste na degradação proteolítica da matriz extracelular, seguida pela atração quimiotática e proliferação de progenitores endoteliais e células endoteliais circulantes. As

células epiteliais, então, se reorganizam formando luz no vaso e terminam sua maturação funcional<sup>15</sup>.

Outro mecanismo de angiogênese é a intussuscepção, e refere-se ao processo pelo qual um único capilar se divide longitudinalmente em dois pela formação de um septo. Neste caso, as células endoteliais de lados opostos do vaso se estendem intraluminalmente até entrarem em contato formando um septo, levando ao surgimento de dois vasos<sup>14</sup> [Fig.3]. Ela ocorre quando o sistema capilar se expande “dentro dele mesmo” como, por exemplo, no crescimento do tipo intersticial no tecido cartilaginoso<sup>14</sup>. Este tipo de angiogênese está envolvido na remodelagem vascular<sup>10</sup>.

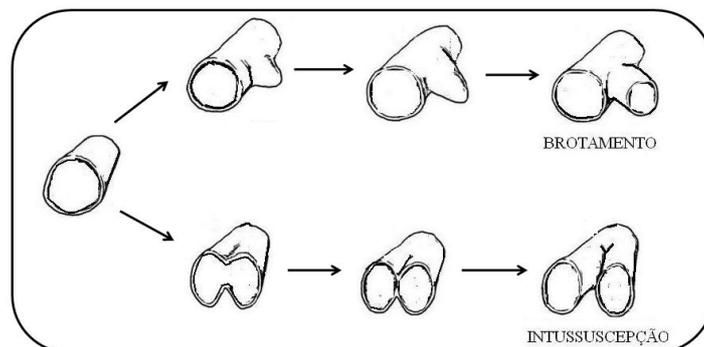


Figura 3 – Esquema da angiogênese por brotamento e da angiogênese por intussuscepção.

Comparando os dois mecanismos, considera-se a angiogênese por brotamento um processo invasivo que conta com a proliferação celular, sendo, portanto, relativamente lenta. Entretanto, a angiogênese intussusceptiva não possui essa necessidade primária de proliferação celular, sendo um processo mais rápido, podendo levar minutos ou horas para ocorrer à formação de novos vasos<sup>10</sup>.

### REGULAÇÃO DA ANGIOGÊNESE

Tão importante quanto a proliferação vascular, quando há aumento das necessidades de oxigênio e nutrientes, é a involução deste processo que ocorre após a resolução dessa demanda adicional, com a regressão dos vasos neoformados. Desta forma, evita-se que haja um aporte excessivo de oxigênio que, além de desnecessário, poderia conduzir a estresse oxidativo e formação de radicais livres de oxigênio, nefastos para os tecidos<sup>16</sup>.

Nesse contexto inconstante, o mecanismo angiogênico parece atuar como uma balança, em que, de um lado estão os ativadores (pró-

angiogênicos) e do outro, os inibidores (angiostáticos). É do resultado deste balanço que leva a um maior ou menor estímulo para a proliferação vascular. Por exemplo, uma maior necessidade de oxigenação pelo organismo, induz a um estado de hipóxia, o que desencadeia a formação de novos vasos sanguíneos para atender a essa demanda. Já o excesso de oxigênio faz o corpo entrar em hiperóxia e desencadear a involução de vasos. Em muitas patologias há desregulação desse balanço, o que justifica a identificação de uma resposta em cascata visando ao restabelecimento da homeostasia<sup>1</sup>.

### PROMOTORES ENDÓGENOS DA ANGIOGÊNESE

Citam-se como promotores endógenos da angiogênese o fator de crescimento fibroblástico (*Fibroblastic growth factors -FGF*); o fator de crescimento vascular endotelial (*Vascular endothelial growth factors -VEGF*); o fator de crescimento da célula endotelial derivado de plaqueta (*Platelet-derived endothelial cell growth factor- PD-ECGF*), os fatores de

crescimento derivados de plaquetas, como as prostaglandina, angiotensina e a heparina, e o fator de necrose tumoral alfa (*Tumor necrosis factor  $\alpha$  - TNF  $\alpha$* )<sup>17</sup>. Devido à ação harmoniosa, complementar e coordenada destas moléculas, é que se formam vasos funcionais<sup>2</sup>.

Dentre as inúmeras moléculas indutoras da angiogênese, se destaca o VEGF<sup>18</sup>. Embora tendo ação predominante na estimulação da angiogênese, o VEGF forma apenas vasos imaturos, não funcionais e instáveis<sup>19</sup>.

O VEGF foi primeiramente descrito como fator de permeabilidade vascular e se constitui em uma família de moléculas mitogênicas endoteliais, indutoras da angiogênese *in vivo*<sup>20</sup>.

O VEGF tem participação central na regulação da proliferação vascular, podendo ter sua expressão induzida ou reprimida conforme a oxigenação tecidual. Por exemplo, caso exista uma lesão na pele, o organismo promove uma resposta imunitária local e inicia o processo de cicatrização. Esses fenômenos aumentam as necessidades de oxigênio e, conseqüentemente, a expressão do fator indutor de hipóxia (*Hypoxia Inducible Factor*), o que aumenta a expressão do VEGF e estabiliza o seu RNA mensageiro (RNAm). Quando a ferida é cicatrizada e existe um excesso de aporte de oxigênio, a expressão do VEGF é inibida, o seu respectivo RNAm se instabiliza pela expressão do fator indutor de hiperóxia (*Hyperoxia Inducible Factor*)<sup>16</sup>.

Existem quatro isoformas principais do VEGF (VEGF-A), cada

uma codificada por uma porção diferente do gene VEGF. São estas suas isoformas: VEGF121, VEGF165, VEGF189, e VEGF206. Embora se comportem identicamente em solução, diferem na sua capacidade de ligação à heparina e à matriz extracelular<sup>21</sup>.

As Angiopietinas (Ang) são uma família de duas moléculas (Ang1, Ang2) que se ligam ao mesmo receptor: o receptor tirosina-quinase (TK) que controla a fosforilação reversível e, conseqüentemente, sinaliza a transdução entre células e estímulo extracelular<sup>22</sup>. A Ang1 induz as células endoteliais a liberarem fatores de crescimento que promovem a associação aos pericitos e às células musculares lisas, incorporando-se aos vasos<sup>23</sup>.

A Ang2, ao ligar-se ao TK, inibe a ação da Ang1, resultando em uma instabilidade vascular que leva ao afastamento dos pericitos e células musculares lisas. Por ação da Ang2, é obtido um "tubo endotelial" (estrutura tubular revestida por células endoteliais que ainda não formam um vaso maduro) que, na presença de VEGF, desenvolve-se, por indução da angiogênese e, na sua ausência, conduz a apoptose das células endoteliais e à regressão vascular<sup>23</sup>.

A Efirina-B2 e a Ang1 são essenciais na maturação vascular, sabendo-se hoje que a Efirina-B2 é particularmente importante na diferenciação arterial ou venosa dos vasos imaturos<sup>24</sup>. A Ang1 é essencial para a estabilidade vascular. A interrupção desse sinal estabilizador coincide com o reinício

da angiogênese, mediada por um antagonista da Ang1, a Ang2, que é uma secreção autócrina do endotélio. Esse processo ocorre primariamente no desenvolvimento estrutural, sendo reativado na angiogênese do adulto (aparelho reprodutor feminino, na cicatrização de feridas, em tumores, entre outros)<sup>25</sup>.

Já os fatores de crescimento fibroblástico (*Fibroblast Growth Factors* - aFGF e bFGF), potentes moduladores da proliferação, motilidade e diferenciação celular, não são específicos quanto a sua atuação sobre as células endoteliais pois atuam também em fibroblastos, células musculares lisas e neurônios<sup>26</sup>. Portanto, desempenham o papel central na iniciação do processo angiogênico<sup>27</sup>.

Os fatores aFGF1 e bFGF2, devido à sua potente ação mitogênica e atividade pró-migratória, têm a capacidade de induzir alterações metabólicas e fenotípicas na célula endotelial, que são necessárias para estimular a angiogênese<sup>27</sup>. São fatores que merecem destaque, já que são proteínas angiogênicas mais potentes *in vivo*. Em conjunto com a Ang2, tornam-se mais específicos: a Ang2, ao repelir as células musculares, potencializa a sua ação nas células endoteliais. Estes fatores têm duas origens principais: a matriz extracelular, onde estão armazenados, sendo mobilizados por proteinases e heparinases e, os macrófagos ativados<sup>26</sup>.

Existem níveis anormalmente elevados de bFGF no soro e na urina de indivíduos com diversos

tipos de tumor, e no líquido céfalo-raquidiano de doentes com vários tipos de tumores cerebrais<sup>28</sup>.

Há ainda um fator que, pela sua síntese muito específica por parte da placenta ao longo da gravidez, adquiriu o nome de fator de crescimento da placenta (*placental inducible growth factor-PIGF*). Suas ações são semelhantes às do VEGF, porém mais potentes, sendo importante na gravidez<sup>29</sup>.

Os principais receptores que parecem envolvidos nas cascatas de transdução de sinal em resposta ao VEGF são uma família de receptores tirosina-quinase com três membros: VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Paralelamente, estão identificados alguns receptores acessórios, as neurofilinas, que modulam a ligação aos receptores principais. O VEGFR-2 é o principal mediador nos efeitos do VEGF no crescimento e permeabilidade dos vasos. Já o VEGFR-1 pode ter um papel negativo, suprimindo a sinalização pelo VEGFR-2<sup>30</sup>. O VEGFR-3, que está presente essencialmente nos vasos linfáticos e parece levar à proliferação destes, tem grande afinidade pelo VEGF-C<sup>31</sup>.

## INIBIDORES ENDÓGENOS DA ANGIOGÊNESE

Inibidores endógenos da angiogênese são moléculas cuja síntese laboratorial está em franca expansão, estando identificadas inúmeras aplicações terapêuticas<sup>32</sup>.

A angiostatina, endostatina, fator plaquetário<sup>4</sup>, prolactina, trombospondina, os inibidores teciduais de metaloproteinase 1, 2, 3

(*tissue inhibitor of metalloprotenase 1-TIMP-1, tissue inhibitor of metalloprotenase 2-TIMP-2, tissue inhibitor of metalloprotenase 3-TIMP-3*) são proteínas inibidoras da angiogênese<sup>17</sup>.

Entre as moléculas mais importantes salientam-se a angiostatina, a endostatina e a antitrombina III<sup>28</sup>.

Vários ensaios clínicos demonstraram que certos tumores poderiam produzir inibidores angiogênicos<sup>18</sup>. Esse fenômeno explicaria porque, em certas cirurgias, após a remoção do tumor principal (carcinomas do cólon e da mama e sarcomas osteogênicos), haveria rápido desenvolvimento de metástases à distância<sup>33</sup>.

Há relatos de que os fatores inibidores provêm da ação enzimática de metaloproteinas em proteínas comuns. Assim, a angiostatina resulta da degradação do plasminogênio e a endostatina, do colágeno XVIII. Assim, ambas as moléculas, reconhecidamente importantes na inibição do processo

angiogênico, estão sendo usadas em múltiplos ensaios clínicos na área da oncologia<sup>34</sup>.

## ANGIOGÊNESE NO TUMOR

A existência de hiperemia tumoral tornou-se conhecida há cerca de dois séculos, durante as intervenções cirúrgicas<sup>33</sup>. Contudo, até 1970 o fato era explicado pela dilatação dos vasos sanguíneos preexistentes, como resultado do processo inflamatório que acompanhava o tumor. No início da década de 70, o Dr. Judah Folkman criou a hipótese de que os tumores poderiam recrutar o seu próprio aporte sanguíneo através da produção e liberação de moléculas estimuladoras da formação de novos vasos sanguíneos. Essa hipótese foi aceita gradativamente, pois, sua confirmação somente foi possível após a introdução da cultura de células endoteliais, da purificação de proteínas angiogênicas e, do advento da biologia molecular<sup>35</sup> [Fig.4].

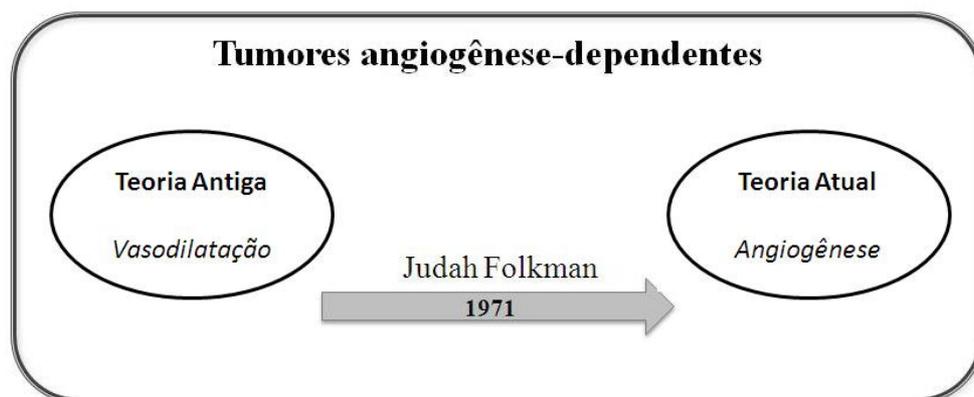


Figura 4 – Antes das pesquisas de Judah Folkman, acreditava-se que o aumento na necessidade nutritiva ocasionada pelo crescimento tumoral era suprido por vasodilatação. Atualmente, sabe-se que a teoria afirmando que os tumores induzem a produção de novos vasos está correta, sendo um dos alvos das novas terapias antitumorais.

Sabe-se, atualmente, que os tumores sólidos humanos surgem sem atividade angiogênica, mantendo-se, microscopicamente, como neoplasias *in situ* durante meses e anos<sup>8</sup>. Ao longo deste tempo, somente uma pequena porcentagem adquire fenótipo angiogênico<sup>35,36</sup>. Clinicamente, a migração para a condição angiogênica é reconhecida pela rápida expansão da massa tumoral para dimensões detectáveis, hemorragias locais e metastatização. No caso da metastatização, a angiogênese é necessária no início e ao final<sup>36,37</sup>.

Em animais experimentais, foi observado que antes da neovascularização raramente eram encontradas células tumorais em circulação, sendo as metástases virtualmente inexistentes<sup>37</sup>. Quando ocorre a neovascularização, a metastatização surge de imediato e de maneira proporcional à vascularização. Por outro lado, as metástases que subsistem à distância, tornam-se detectáveis após desenvolverem vascularização própria, pois de outra forma, mantêm-se indefinidamente quiescentes<sup>36,37</sup>.

## MEDICINA TRANSLACIONAL

As pesquisas translacionais têm o propósito de testar, em humanos, estratégias terapêuticas desenvolvidas através de experimentos em não humanos<sup>38</sup>, e fornecer as bases científicas para o desenvolvimento de novas ou melhoradas terapias<sup>39</sup>. Sendo assim, comprovada a importância da angiogênese no desenvolvimento tumoral, particularmente no processo de metastatização, os fármacos inibidores da angiogênese apresentam-se como uma arma terapêutica no tratamento de várias neoplasias<sup>18</sup>.

Contudo, os primeiros testes clínicos com antiangiogênicos mostraram que seus efeitos são passageiros e que os tumores continuam vascularizados<sup>40</sup>. Não se trata de um resultado surpreendente, pois, os tumores avançados ativam vários caminhos para permitir fácil ultrapassagem das restrições angiogênicas de um inibidor. Mesmo inibindo um dos promotores da angiogênese, ainda existem outros que as células cancerígenas são capazes de sintetizar<sup>1</sup>. Para ultrapassar esse obstáculo, foram projetados os fármacos com ação dupla, os antiangiogênicos multifocados<sup>1</sup>.

Como a interação entre os ativadores pró-angiogênicos pode ser testada antes da clínica médica, existe um otimismo em relação a essas drogas multifocadas<sup>40</sup>. Elas podem ser inibidoras de ambos os receptores de PD-ECGF e VEGF, como a SU11248, usada em câncer resistente a tratamentos, a PTK787 e a AG013736, drogas que estão em estudo. Outras podem atuar nos receptores de FGF e VEGF, como a talidomida<sup>1,41</sup>.

Os fármacos antiangiogênicos podem ser combinados com outras terapias, como a quimioterapia metronômica, que foi idealmente projetada com baixa toxicidade para ser combinada com outras drogas. A quimioterapia metronômica consiste no uso de citostáticos clássicos em doses menores não tóxicas ao longo de um tempo maior<sup>42</sup>. Os agentes citotóxicos usados na quimioterapia clássica não são seletivos para células neoplásicas provocando, também, a destruição de células saudáveis, fenômeno responsável pelas principais reações adversas desses fármacos<sup>43</sup>. Além disso, as células tumorais são geneticamente instáveis, o que dificulta ainda mais o tratamento específico das neoplasias.

Como as células endoteliais são geneticamente estáveis e com baixo índice de mutação, comparadas às

células tumorais e outras células somáticas, é provável que mantenham sensibilidade ao tratamento<sup>8</sup>.

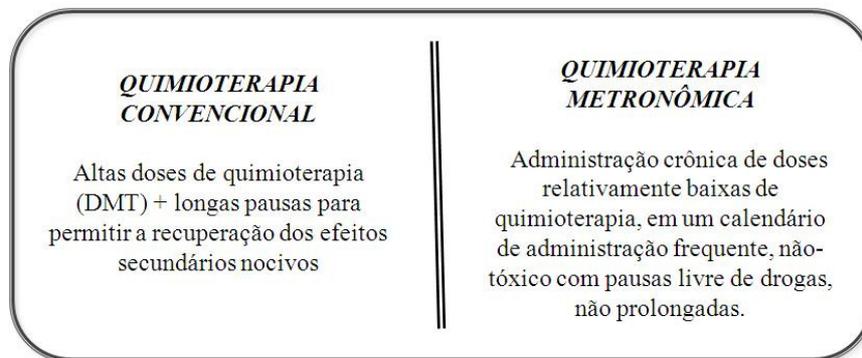


Figura 5 – Principais diferenças da quimioterapia convencional e a quimioterapia metronômica.

Desse modo, as células endoteliais do tumor são danificadas, além de serem suprimidos fatores angiogênicos, inibindo, assim, o recrutamento e a função dos progenitores endoteliais circulantes, assim como a função das células endoteliais circulantes<sup>42</sup>. Portanto, a quimioterapia metronômica consegue inibir a divisão das células endoteliais atuando como antiangiogênico, embora exerça um menor efeito no tecido tumoral<sup>32</sup> [Fig.5].

Outro enfoque promissor que deve ser explorado é a habilidade dos inibidores de angiogênese de bloquear a progressão de lesões pré-cancerígenas para cânceres agressivos ou metástases em pacientes de alto risco<sup>1</sup>. Estudos mostram que a talidomida, além de inibir a carcinogênese oral depois do estágio inicial, poderia ser usada como um tratamento preventivo em pessoas com alto risco para câncer oral, como ex-fumantes com leucoplasia e eritroplasia<sup>41</sup>.

Com o crescente número de antiangiogênicos sendo aprovados, ou sendo considerados para a aprovação<sup>40</sup>, a medicina translacional ganha

importância. O progresso científico existe, afinal de contas, para aliviar o sofrimento humano e, esse objetivo final pode ser facilitado conectando cientistas de base à realidade da doença humana, e clínicos de tempo integral aos aspectos científicos. Faz-se, assim, da pesquisa translacional mais do que um conceito interessante. Uma maior aproximação entre esses profissionais pode manter o foco no objetivo final: tratar efetivamente mulheres, homens e crianças<sup>38</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. BERGERS, G., BENJAMIN, L.E. "Tumorigenesis and the angiogenic switch". *Nature Reviews Cancer*. London. 3(6):401-410, Junho/2003.
2. DANIEL, O.T., ABRAHAMSON, D. "Endothelial signal integration in vascular assembly". *Annual review of physiology*. Palo Alto. 62:649-671, Março/2000.
3. BECK, L. JR., D'AMORE, P. "Vascular development: cellular and molecular regulation". *The FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. Bethesda. 11(5):365-372, Abril/1997.

4. POLVERINI, P.J. "Angiogenesis in health and disease: insights into basic mechanisms and therapeutic opportunities". *Journal of dental education*. Washington. 66(8):962-975, Agosto/2002.
5. JAFFE, R.B. "Importance of angiogenesis in reproductive physiology". *Seminars in perinatology*. 24(1):79-81, Fevereiro/2000.
6. FOLKMAN, J. "Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis". *Semin Oncol*. New York. 6(16):15-18, Dezembro/2002.
7. GIBALDI, M. "Regulating angiogenesis: a new therapeutic strategy". *Journal of clinical pharmacology*. Stamford. 38(10):898-903, Outubro/1998.
8. CARMELIET, P. "Angiogenesis in life, disease and medicine". *Nature Medicine*. London. 438(15):932-936, Dezembro/2005.
9. RISAU, W., FLAMME, I. "Vasculogenesis". *Annual review of cell and developmental biology*. Palo Alto. 11:73-91, 1995.
10. BURRI P.H., HLUSHCHUCK R., DJONOV V. "Intussusceptive Angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance". *Development dynamics*. New York. 231:474-488, Setembro/2004.
11. MATSUMOTO, K., YOSHITONI, H., ROSSANT, J., ZARET, KS. "Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function". *Science*. Washington. 294(5542):559-563, Outubro/2001.
12. CARMELIET, P. "Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis". *Nature*. New York. 6(3):389-395, Março/2000.
13. SCOTT, F. G. *Developmental Biology*. 6<sup>o</sup> ed. New York, Sinauer, 2000.
14. CADUFF, J. H., FISCHER, L. C., BURRI, P. H. "Scanning Electron microscopic study of the developing microvasculature in the postnatal rat lung". *The Anatomical record*. New York. 216(2):154-164, Outubro/1986.
15. RISAU, W. "Mechanisms of angiogenesis". *Nature*. London. 386(6626):671-674, Abril/1997.
16. SEMENZA, G. "Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1". *Biochemical pharmacology*. Oxford. 64(5-6):993-998, Setembro/2002.
17. BRAT, D.J., VAN MEIR, E.G. "Glomeruloid microvascular proliferation orchestrated by VPF/VEGF: A new world of angiogenesis research". *The American journal of pathology*. Philadelphia. 158(3):789-96, Março/2001.
18. CARMELIET, P. "Angiogenesis in health and disease". *Nature Medicine*. New York. 9(6):653-660, Junho/2003.
19. McMAHON, G. "VEGF Receptor Signaling in Tumor Angiogenesis". *The Oncologist*. Dayton. 5(1):3-10, Abril/2000.
20. FRELIN, C., LADOUX, A., D'ANGELO, G. "Vascular endothelial growth factors and angiogenesis". *Annales d'endocrinologie*. Paris. 61(1):70-74, Fevereiro/2000.
21. RINI, B.I., SMALL, E.J. "Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma". *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. New York. 23(5):1028-1043, Fevereiro/2005.
22. ZHOU J., GOH B., ALBERT D.H., CHEN C. "ABT-869, a promising multi-targeted tyrosine kinase inhibitor: from bench to bedside". *Journal of Hematology & Oncology*. London. 2(33):1-13, Julho/2009.
23. JONES, N., ILJIN, K., DUMONT, D.J., ALITALO, K. "Tie receptors: new modulators of angiogenic and lymphangiogenic responses". *Nature reviews. Molecular cell biology*. London. 2(4):257-267, Abril/2001.
24. YANCOPOULOS, G.D., KLAGSBRUN, M., FOLKMAN, J. "Vasculogenesis, angiogenesis, and growth factors: ephrins enter the fray at the border". *Cell*. Cambridge. 93(5):661-664, Maio/1998.
25. ELLIS, L.M., LIU W., FAN F., JUNG Y.D., REINMUTH N., STOELTZING O., TAKEDA A., AKAGI M., PARIKH A.A., AHMAD S. "Synopsis of angiogenesis inhibitors in oncology". *Oncology*. Williston Park. 16(5):14-22, Maio/2002.
26. GERWINS, P., SKOLDENBERG, E., CLAESSION-WELSH, L. "Function of fibroblast growth factors and vascular

- endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis". *Critical reviews in oncology/hematology*. Boca Raton. 34(3): 185-194, Junho/2000.
27. CHEN, G. J., FOROUGH, R. "Fibroblast growth factors, fibroblast growth factor receptors, diseases, and drugs". *Recent patents on cardiovascular drug Discovery*. San Francisco. 1(2):211-224, Junho/2006.
28. REYNOLDS, L.P.; REDMER, D.A. "Expression of the angiogenic factors, basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor, in the ovary". *Journal of animal science*. Champaign. 76(6):1671-1681, Junho/1998.
29. SMITH, S. K., HE, Y., CLARK, D.E., CHARNOCK-JONES, D.S. "Angiogenic growth factor expression in placenta". *Seminars in perinatology*. New York. 24(1):82-86, Fevereiro/2000.
30. BERNATCHEZ, P.N., SOKER, S., SIROIS, M.G. "Vascular endothelial growth factor effect on endothelial cell proliferation, migration, and platelet-activating factor synthesis is Flk-1-dependent". *The Journal of biological chemistry*. Baltimore. 274(43):31047-1054, Outubro/1999.
31. SHIBUYA, S., AIHARA, N., TSUKAMOTO, T., ITOYAMA, Y. "A case of polyneuropathy associated with increased levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in sera". *Rinsho Shinkeigak*. Tokyo. 41(10): 665-667, Outubro/2001.
32. FERRARA, N., KERBEL, R.S. "Angiogenesis as a therapeutic target". *Nature*. London. 438(15):967-974, Dezembro/2005.
33. FOLKMAN, J. "Angiogenesis". *Annual review of medicine*. Palo Alto. 57:1-18, 2006.
34. SOFF, G.A. "Angiostatin and angiostatin-related proteins". *Cancer Metastasis Reviews*. Boston. 19(1-2):97-107, 2000.
35. McDONNELL, C.O., HILL, A.D., McNAMARA, D.A., WALSH, T.N., BOUCHIER-HAYES, D.J. "Tumour micrometastases: the influence of angiogenesis". *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. London. 26(2):105-115, Março/2000.
36. KIRSCH, M., SCHACKERT, G., BLACK, P.M. "Angiogenesis, metastasis, and endogenous inhibition". *Journal of Neuro-oncology*. Boston. 50(1-2):173-180, Outubro-Novembro/2000.
37. ZETTER, B.R. "Angiogenesis and tumor metastasis". *Annual review of medicine*. Palo Alto. 49:407-24, 1998.
38. MARICOLA, F.M. "Translational Medicine: A two-way Road". *Journal of Translational Medicine*. London. 1:1, Julho/2003.
39. MANKOFF S.P., BRANDER C., FERRONE S., MARINCOLA F.M. "Lost in Translation: Obstacles to Translational Medicine". *Journal of Translational Medicine*. London. 2:14, Maio/2004.
40. JAIN R.K., DUDA D.G., WILLET C.G., SAHANI D. V., ZHU A. X., LOEFFLER J. S., BATCHELOR T.T., SORENSEN A.G. "Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy". *Nature Review Clinical Oncology*. London. 6:327-338, Junho/2009.
41. YANG, Y., GE, J.P., ZHOU, Z.T. "Effects of talidomine on DMBA-induced oral carcinogenesis in hamster with respect to angiogenesis". *Journal Oral Pathology and Medicine*. Copenhagen. 38:455-462, Maio/2009.
42. HOLTZ, D. O., KRAFTY, R.T., MOHAMED-HADLEY, A., ZHANG, L., ALAGKIOZIDIS I., LEIBY, B., GUO, W., GIMOTTY, P.A., COUKOS, G. "Should tumor VEGF expression influence decisions on combining low-dose chemotherapy with antiangiogenic therapy? Preclinical modeling in ovarian cancer". *Journal of Translational Medicine*. London. 6(2):1-10, Janeiro/2008.
43. GOODMAN & GILMAN. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11ª ed. McGraw-Hill/Interamericana, 2006.