

A inibição da angiogênese em tumores malignos nos pacientes com síndrome de Down

Inhibition of angiogenesis in malignant tumors in patients with Down syndrome

Inhibición de la angiogénesis en tumores malignos en pacientes con síndrome de Down

Recebido: 10/10/2023 | Revisado: 27/11/2023 | Aceitado: 20/12/2023 | Publicado: 22/12/2023

Luis Felipe Pereira de França

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6903-2232>
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil
E-mail: pereiraluisfelipe97@gmail.com

Jônatas de Jesus Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8062-4790>
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil
E-mail: jony-vieira@outlook.com

Thalita Guimarães Rosa da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1252-1011>
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil
E-mail: t_halitagrosa18@outlook.com

Ana Carolina Santana de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8335-2359>
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil
E-mail: anasantanoli@yahoo.com

João Ronaldo Tavares de Vasconcellos Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-538X>
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil
E-mail: joao.neto@gruponobre.edu.br

Resumo

A angiogênese é a produção de capilares através de novos vasos sanguíneos já existentes, fazendo parte do processo normal do corpo humano ela desempenha um papel muito importante na ordem fisiológica como por exemplo a regeneração tecidual e também está ligada aos desenvolvimentos de inúmeras patologias dispendo por exemplo do crescimento tumoral. O estudo tem como objetivo caracterizar os fatores que levam ao declínio de tumores malignos do tipo sólido em pessoas com síndrome de down ligado a angiogênese ou formação de novos vasos na alimentação desses tumores. Para tanto foi realizado um estudo qualitativo-qualitativo através de uma revisão de literatura sistemática pelo método de prisma. Foram utilizadas duas bases online: *National Library of Medicine* (PubMed), *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, em que foram escolhidos através dos descritores em Ciências da Saúde (DECS). O gene RCAN1 (Down Syndrome Critical Region 1) desempenha um papel importante na regulação da angiogênese, um processo pelo qual novos vasos sanguíneos são formados a partir dos já existentes. A superexpressão do gene RCAN1 (Região Cromossômica Down 1), localizado no cromossomo 21, resulta na produção excessiva de uma proteína que inibe a atividade da calcineurina, uma enzima crítica na regulação de várias vias celulares, incluindo a via de sinalização NFAT (Fator de Ativação Nuclear de Células T), que desempenha um papel essencial no desenvolvimento de tumores. A compreensão dos interruptores precisos pelos quais o gene RCAN1 interage com a angiogênese pode abrir caminho para o desenvolvimento de terapias que visam a declinação das tumorações sólidas.

Palavras-chave: Síndrome de Down; Angiogênese; Crescimento tumoral.

Abstract

Angiogenesis is the production of capillaries through new, existing blood vessels. Being part of the normal process of the human body, it plays a very important role in the physiological order, such as tissue regeneration, and is also linked to the development of numerous pathologies, including, for example, of tumor growth. The study aims to characterize the factors that lead to the decline of solid-type malignant tumors in people with Down syndrome linked to angiogenesis or the formation of new vessels in the feed of these tumors. To this end, a qualitative-qualitative study was carried out through a systematic literature review using the prism method. Two online databases were used: *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Libray Online* (SciELO), which will be chosen using the Health Sciences descriptors (DECS). The RCAN1 (Down Syndrome Critical Region 1) gene plays an important role in regulating angiogenesis, a process by which new blood vessels are formed from existing ones. Overexpression of the RCAN1 (Down Chromosome Region 1) gene, located on chromosome 21, results in the excessive production of a protein that inhibits the activity of calcineurin, an enzyme critical in the regulation of several cellular pathways, including the NFAT (Factor Nuclear Activation of T Cells), which plays an essential role in the development of tumors. Understanding the precise switches by which the RCAN1 gene interacts with angiogenesis could pave the way for the development of therapies aimed at reducing solid tumors.

Keywords: Down's syndrome; Angiogenesis; Tumor growth.

Resumen

La angiogénesis es la producción de capilares a través de vasos sanguíneos nuevos y existentes, al ser parte del proceso normal del cuerpo humano, juega un papel muy importante en el orden fisiológico, como la regeneración de tejidos, y también está ligada al desarrollo de numerosas patologías., incluido, por ejemplo, el crecimiento de tumores. El estudio tiene como objetivo caracterizar los factores que conducen a la disminución de los tumores malignos de tipo sólido en personas con síndrome de Down relacionados con la angiogénesis o la formación de nuevos vasos que alimentan estos tumores. Para ello se realizó un estudio cualitativo-cualitativo mediante una revisión sistemática de la literatura mediante el método del prisma. Se utilizaron dos bases de datos en línea: Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Biblioteca Virtual en Salud (BVS), las cuales fueron elegidas mediante los descriptores de Ciencias de la Salud (DECS). El gen RCAN1 (Región Crítica 1 del Síndrome de Down) juega un papel importante en la regulación de la angiogénesis, un proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes. La sobreexpresión del gen RCAN1 (Down Chromosome Region 1), situado en el cromosoma 21, da como resultado la producción excesiva de una proteína que inhibe la actividad de la calcineurina, una enzima crítica en la regulación de varias vías celulares, incluido el NFAT (Factor Nuclear Activation). de Células T, que juega un papel esencial en el desarrollo de tumores. Comprender los interruptores precisos mediante los cuales el gen RCAN1 interactúa con la angiogénesis podría allanar el camino para el desarrollo de terapias destinadas a reducir los tumores sólidos.

Palabras clave: Síndrome de Down; Angiogénesis; Crecimiento tumoral.

1. Introdução

A angiogênese é um processo na qual os vasos sanguíneos são criados a partir de uma rede de vasculatura pré-existente, fornecendo aos tecidos nutrientes e oxigênio e sendo relacionada ao desempenho de um processo fisiológico normal. As etapas do processo de formação da angiogênese envolvem degradação de glicoproteínas de componentes da matriz extracelular ativação e imigração de células endoteliais, proliferação de células em que logo após são transformadas em tubos capilares e assim desenvolvem membranas basais novas. A correlação entre a angiogênese e a síndrome de Down “(SD)” apresenta um campo de pesquisa estimulador, uma vez que mudanças no padrão angiogênico podem influenciar diretamente a saúde e o desenvolvimento de indivíduos com essa condição (Huang et al., 2018).

A síndrome de Down se caracteriza pela presença de um cromossomo a mais no par 21, conhecida também como trissomia 21. Foi descrita pela primeira vez em 1866 pelo médico John Langdon, mas apenas 100 anos depois que foi associada ao cromossomo 21. A presença do terceiro cromossomo sendo total ou parcial irá gerar a síndrome presente em todas as células do organismo. Alguns genes expressos no cromossomo extra foram associados ao controle do crescimento celular e à supressão de tumores, o que levou à especulação de que eles podem contribuir para um risco reduzido de neoplasias nodulares em pessoas com síndrome de Down. A incidência do crescimento de tumores sólidos na proliferação de células neoplásicas é atípica em indivíduos com síndrome de Down (Bokhari, 2022).

Quando temos uma evolução de uma tumoração sólida no organismo seu próximo estágio começa com o desprendimento das células neoplásicas do tumor primário, que invadem ou disseminam outras camadas celulares dos órgãos através da corrente sanguínea ou linfática surgindo o aparecimento de novos tumores onde essas células se alojam. Indivíduos que possuem SD apresentam uma tendência menor em relação a pessoas não sindrômicas a desenvolver tumores caracterizados como sólidos, ou seja, com aspectos nodulares nos tecidos como no cérebro, pulmão, intestino, mama entre outros. Por outro lado a SD está propensa a um risco maior a desenvolver câncer hematológico (Brasil, 2019).

Um dos genes envolvidos no desenvolvimento de tumores é o RCAN1, localizado no cromossomo 21. Este gene tem suscitado considerável interesse devido ao seu possível envolvimento em neoplasias malignas. Estudos recentes revelaram que o gene RCAN1 desempenha um papel crucial na regulação de vias de sinal intracelular relacionadas ao crescimento celular. Sua expressão desregulada tem sido associada a diversos tipos de câncer, sugerindo sua participação na promoção do desenvolvimento tumoral. Além disso, o gene RCAN1 também pode concernir a atuação do fator nuclear de células T ativadas (NFAT), uma via de sinalização que estimula diversas funções celulares, incluindo a angiogênese (Gerger et al., 2015).

A grande taxa de nascimentos de pessoas com Síndrome de Down evidencia uma variedade na sua característica fisiológica, e uma delas é a rara presença de tumores sólidos. Devido a sua produção de genes e proteínas diferentes, acaba

causando um desbalanço genético e alteração do fenótipo. O corpo acaba assim, conseguindo inibir a angiogênese tumoral fazendo com que as células cancerígenas não consigam se desenvolver e formar um tumor nodular totalmente estabelecido e também dificultando a metástase. Logo o intuito do estudo busca descrever a correlação entre a angiogênese nos tumores sólidos nos pacientes com SD, abordando os fatores genéticos contribuintes que inibem essas neoplasias.

2. Metodologia

Tratou-se de uma revisão narrativa do tipo exploratório com abordagem qualitativa e utilizou-se destes dados para a elaboração do artigo científico. De acordo Gil (2022): a pesquisa bibliográfica é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos, ou seja, é aquela que se realiza o levantamento teórico de determinado assunto a partir da coleta de informações sobre o que diferentes autores relatam sobre o tema.

Um estudo tem natureza exploratória-narrativa quando envolve levantamento bibliográfico, entrevistas com pessoas que tiveram (ou têm) experiências práticas com o problema pesquisado e análise de exemplos que estimulem a compreensão. Possui ainda a finalidade básica de desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e ideias para a formulação de abordagens posteriores. Dessa forma, este tipo de estudo visa proporcionar um maior conhecimento para o pesquisador acerca do assunto, a fim de que esse possa formular problemas mais precisos ou criar hipóteses que possam ser pesquisadas por estudos posteriores (Gil, 2022).

Segundo Gonçalves (2021) a pesquisa descritiva registra, analisa, classifica e interpreta os fatos observados, muitas vezes estabelecendo relações entre eles. Quanto à abordagem este estudo é qualitativo. Minayo (1994) descreve que a pesquisa qualitativa é aquela cuja preocupação do pesquisador não está direcionada ao perfil quantitativo dos dados, mas sim no valor das informações que podem ser coletadas, correlacionando-se os fenômenos e variáveis a realidade, para a partir de aí se compreender esta vivência em dimensões mais profundas, englobando a criatividade e direcionando para a construção de cenários e novas perspectivas dentro de uma mesma realidade.

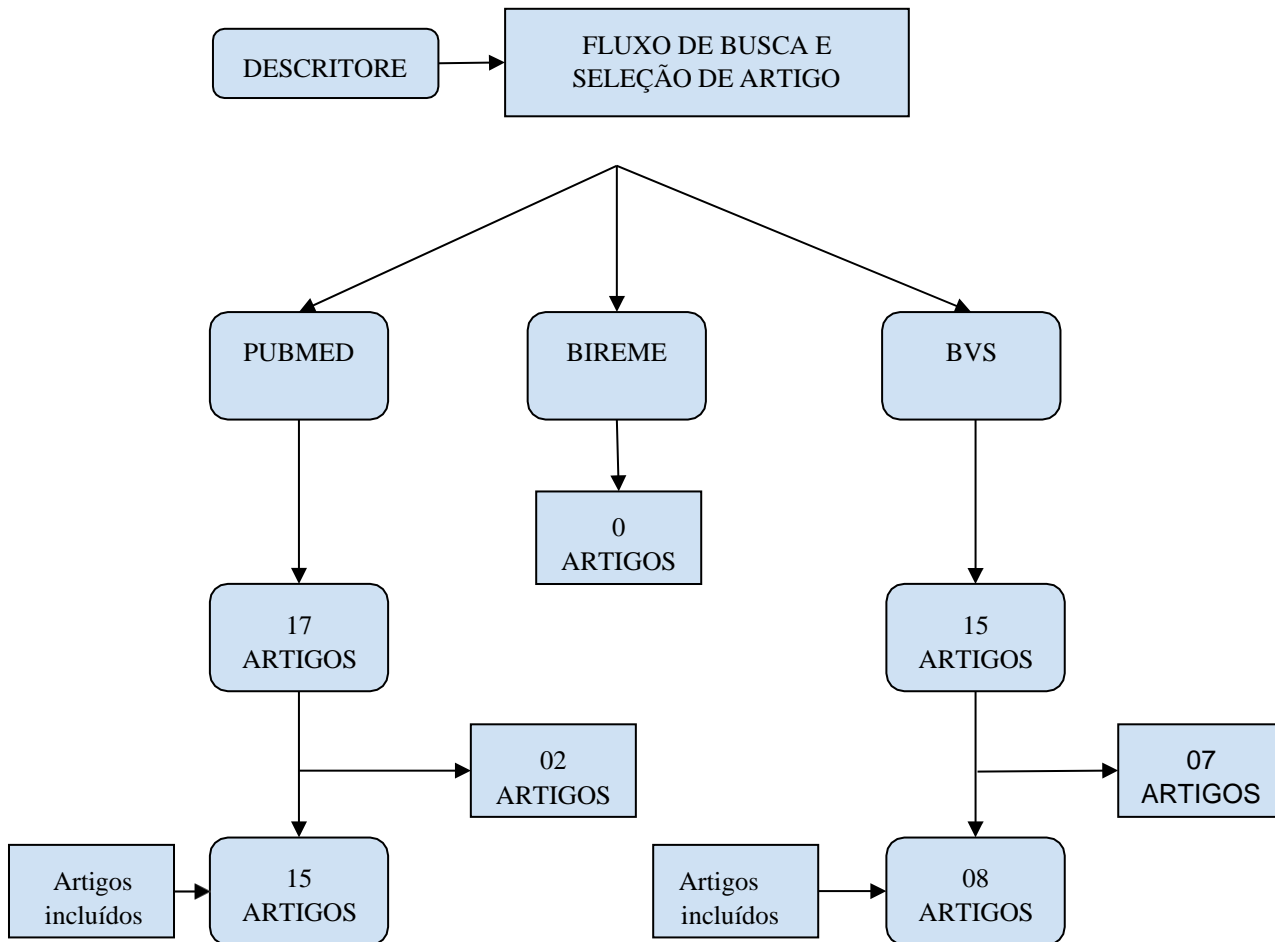
A coleta de dados se deu a partir do levantamento bibliográfico realizado por meio das pesquisas feitas de produções científicas sobre a temática proposta, no período de 2015 a 2023. Os critérios de inclusão para a seleção dos conteúdos foram publicados na íntegra de acordo com a temática referente à revisão integrativa, documentos, regulamentações, normativas de entidades de saúde acerca do tema, artigos, teses, e dissertações publicados em português, inglês e espanhol.

Os critérios de exclusão foram, artigos que não tivessem relevância com a temática, materiais duplicados, incompletos, debates, resenhas, resumos, e materiais indisponíveis na íntegra. A busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual Scientific Electronic Library Online (SciELO) e também (PubMed). As buscas foram realizadas utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Regional de Medicina (Bireme): trissomia 21, neoplasm, angiogenesis inducing, cancers, síndrome de Down, malignancies em português e inglês com auxílio dos operadores booleano “AND” e “OR”.

Portanto, a análise dos dados se procederá em três etapas: primeiramente fazendo uma leitura flutuante, onde o pesquisador começa a ter uma visão geral das opiniões dos participantes; a segunda será realizada uma leitura exaustiva, ou seja, minuciosa e repetida de todos os dados coletados; e a terceira será realizada a construção das categorias para melhor análise dos dados.

Foram encontrados 32 artigos sendo selecionados 23 dos sites de pesquisa utilizados para a elaboração do artigo, garantindo a qualidade e relevância da pesquisa. Um total de 9 artigos foram excluídos da pesquisa por não cumprirem os critérios de inclusão (Figura 1).

Figura 1 – Fluxo de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Os fatores genéticos que contribuem para a inibição da neoplasia em pessoas com SD. Nossos dados revelaram que a redução da incidência de tumores na Síndrome de Down é um assunto intrigante que tem despertado o interesse da comunidade científica. Esse efeito protetor pode estar relacionado a alterações genéticas únicas presentes nas pessoas com SD, uma das quais envolve a via de sinalização da calcineurina. A superexpressão do gene RCAN1 (Região Cromossômica Down 1), localizado no cromossomo 21, resulta na produção excessiva de uma proteína que inibe a atividade da calcineurina. A calcineurina é uma enzima crítica na regulação de várias vias celulares, incluindo a via de sinalização NFAT (Fator de Ativação Nuclear de Células T), que desempenha um papel essencial no desenvolvimento de tumores. Além disso, a superexpressão do gene DYRK1A (Dual Specificity Tyrosine-Phosphorylation-Regulated Kinase 1A),

também localizado no cromossomo 21, contribui para a inibição da via de sinalização da calcineurina. Essas descobertas abrem perspectivas promissoras para o desenvolvimento de terapias anticâncer direcionadas que visam restaurar a atividade da calcineurina em cânceres que surgem em todos os indivíduos, não apenas naqueles com Síndrome de Down (Baek, Kwan-Hyuck et al., 2009).

A utilização de modelos de camundongos transgênicos com três cópias suspeitas do gene da Região Crítica 1 da Síndrome de Down (RCAN1), um inibidor endógeno da calcineurina codificado pelos cromossomos 21, forneceu excelentes perspectivas para a pesquisa sobre tumores. Esses modelos, que recapitulam geneticamente a superexpressão de RCAN1 associada à Síndrome de Down, foram usados para investigar os efeitos dessa alteração genética no desenvolvimento e

progressão de tumores. Os resultados dessas pesquisas demonstraram que a superexpressão de RCAN1 leva a uma atenuação na atividade da calcineurina, uma enzima crucial na regulação das vias celulares, incluindo aquelas envolvidas na angiogênese e na proteção tumoral. Como resultado, os tumores xenograftados em camundongos transgênicos com três cópias de (RCAN1) mostraram uma menor capacidade de formar novos vasos sanguíneos e crescer de forma agressiva. Essas descobertas oferecem insights profundos sobre os mecanismos subjacentes à relação entre a Síndrome de Down e o menor risco de câncer sólido e abrem oportunidades para o desenvolvimento de terapias direcionadas a essa via de sinalização, com potencial aplicação no tratamento de diversos tipos de tumores em indivíduos sem uma síndrome (Jimin et al., 2014).

A relação entre a angiogênese e a Síndrome de Down em pacientes com tumores sólidos pode ser explicada da seguinte maneira. Genes no cromossomo 21: O cromossomo 21 contém vários genes relacionados à angiogênese e ao desenvolvimento de vasos sanguíneos. A presença de uma cópia extra desse cromossomo pode afetar a regulação desses genes, levando a anormalidades na angiogênese.

VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular): O VEGF é uma proteína chave envolvida na angiogênese, estimulando o crescimento de novos vasos sanguíneos. Estudos sugerem que níveis elevados de VEGF foram observados em pacientes com Síndrome de Down e tumores sólidos, o que pode contribuir para o aumento da angiogênese nesses tumores. Microambiente tumoral: O microambiente dentro dos tumores sólidos é complexo e pode influenciar a angiogênese. Pacientes com Síndrome de Down podem ter diferenças no microambiente tumoral que promovem a angiogênese e o crescimento tumoral. Terapias antiangiogênicas: Devido à importância da angiogênese no crescimento tumoral, terapias antiangiogênicas têm sido desenvolvidas para inibir o suprimento de sangue aos tumores. Essas terapias podem ser relevantes para pacientes com Síndrome de Down e tumores sólidos, mas é importante considerar a tolerância e os efeitos colaterais específicos dessas terapias em pacientes com Síndrome de Down.

4. Considerações Finais

Diante do exposto o gene RCAN1 exerce sua influência na angiogênese por meio de controles, incluindo a regulação da expressão de fatores de crescimento vascular e a modulação da via de sinal do NFAT. Esses processos complexos têm significado em diversas condições patológicas, incluindo o crescimento tumoral. A compreensão dos interruptores precisos pelos quais o gene RCAN1 interage com a angiogênese pode abrir caminho para o desenvolvimento de terapias que visam a declinação das tumorações sólidas.

É importante destacar que a relação entre a Síndrome de Down, a angiogênese e os tumores sólidos é complexa e ainda não está completamente compreendida. A pesquisa nessa área continua avançando para entender melhor os mecanismos subjacentes e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes para pacientes com Síndrome de Down e câncer sólido.

Referência

- Antonini, S. R. R., Colli, L. M., Ferro, L., Mermejo, L., & Castro, M. de. (2011). Tumores adrenocorticais na criança: da abordagem clínica à avaliação molecular. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 55(8), 599–606. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302011000800014>
- Biçer, A., López-Henares, P., Molero-Magariño, M., Feu-Llauradó, A., Sabariego-Navarro, M., Bayod, S., Padilla, L., Taco, M. R., Larriba, S., Pérez-Riba, M., & Serrano-Candelas, E. (2022). The PxlIT motif of the RCAN3 inhibits angiogenesis and tumor progression in Triple Negative breast cancer in immunocompetent mice. *Carcinogenesis*, 43(8), 808–812. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgac049>
- Botelho, A. S. C., & Pereira, M. da G. (2015). Qualidade de vida, otimismo, enfrentamento, morbidade psicológica e estresse familiar em pacientes com câncer colorrectal em quimioterapia. *Estudos de Psicologia*, 20(1), 51–60. <https://doi.org/10.5935/1678-4669.20150007>
- Campos, V. F., Collares, T., Deschamps, J. C., Seixas, F. K., Okamoto, M. H., Sampaio, L. A., Marins, L. F., & Robaldo, R. B. (2011). *Clonagem e avaliação da expressão gênica do sbGnRH em machos juvenis e adultos de linguado*. Scielo.br. <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/8Q7Gpwc-NKzGv4Vcv3wXhmyF/?format=pdf&lang=pt>
- Chen, L., Xia, G., Qiu, F., Wu, C., Denmon, A. P., & Zi, X. (2016). Physapubescin selectively induces apoptosis in VHL-null renal cell carcinoma cells through down-regulation of HIF-2 α and inhibits tumor growth. *Scientific Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/srep32582>

- Deng, W., Duan, M., Qian, B., Zhu, Y., Lin, J., Zheng, L., Zhang, C., Qi, X., & Luo, M. (2019). NADPH oxidase 1/4 inhibition attenuates the portal hypertensive syndrome via modulation of mesenteric angiogenesis and arterial hyporeactivity in rats. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 43(3), 255–265. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.10.004>
- Fosu, K., Quarshie, J. T., Sarpong, K. A. N., & Aikins, A. R. (2023). Inverse comorbidity between Down syndrome and solid tumors: Insights from in silico analyses of Down Syndrome Critical Region genes. *Genes*, 14(4), 800. <https://doi.org/10.3390/genes14040800>
- Gerbaud, P., Murthi, P., Guibourdenche, J., Guimiot, F., Sarazin, B., Evain-Brion, D., Badet, J., & Pidoux, G. (2019). Study of human T21 placenta suggests a potential role of mesenchymal Spondin-2 in placental vascular development. *Endocrinology*, 160(3), 684–698. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00826>
- Laham, A. J., Saber-Ayad, M., & El-Awady, R. (2021). DYRK1A: a down syndrome-related dual protein kinase with a versatile role in tumorigenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 78(2), 603–619. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03626-4>
- Lao, M., Zhang, X., Ma, T., Xu, J., Yang, H., Duan, Y., Ying, H., Zhang, X., Guo, C., Qiu, J., Bai, X., & Liang, T. (2021). Regulator of calcineurin 1 gene isoform 4 in pancreatic ductal adenocarcinoma regulates the progression of tumor cells. *Oncogene*, 40(17), 3136–3151. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01763-z>
- Muñoz-Bernart, M., Budnik, N., Castro, A., Manzi, M., Monge, M. E., Pioli, J., Defranchi, S., Parrilla, G., Santilli, J. P., Davies, K., Espinosa, J. M., Kobayashi, K., Vigliano, C., & Perez-Castro, C. (2023). S-adenosylhomocysteine hydrolase-like protein 1 (AHCYL1) inhibits lung cancer tumorigenesis by regulating cell plasticity. *Biology Direct*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13062-023-00364-y>
- Rahmani, F., Hashemzahi, M., Avan, A., Barneh, F., Asgharzadeh, F., Moradi Marjaneh, R., Soleimani, A., Parizadeh, M., Ferns, G. A., Ghayour-Mobarhan, M., Ryzhikov, M., Afshari, A. R., Ahmadian, M. R., Giovannetti, E., Jafari, M., Khazaei, M., & Hassanian, S. M. (2021). Rigosertib elicits potent anti-tumor responses in colorectal cancer by inhibiting Ras signaling pathway. *Cellular Signalling*, 85(110069), 110069. <https://doi.org/10.1016/j.cell-sig.2021.110069>
- Trindade, A. S., & Nascimento, M. A. do. (2016). Avaliação do Desenvolvimento Motor em Crianças com Síndrome de Down. *Revista brasileira de educação especial*, 22(4), 577–588. <https://doi.org/10.1590/s1413-65382216000400008>
- Wang, C., Saji, M., Justiniano, S. E., Yusof, A. M., Zhang, X., Yu, L., Fernández, S., Wakely, P., Jr, La Perle, K., Nakanishi, H., Pohlman, N., & Ringel, M. D. (2017). RCAN1-4 is a thyroid cancer growth and metastasis suppressor. *JCI Insight*, 2(5). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.90651>
- Wang, D., Wang, Q., Yin, J., Dong, R., Wang, Q., Du, X., & Lu, J. (2016). Combined administration of propranolol + AG490 offers better effects on portal hypertensive rats with cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31(5), 1037–1044. <https://doi.org/10.1111/jgh.13207>
- Wang, J., Ma, Y., Jiang, H., Zhu, H., Liu, L., Sun, B., Pan, S., Krissansen, G. W., & Sun, X. (2011). Overexpression of von Hippel–Lindau protein synergizes with doxorubicin to suppress hepatocellular carcinoma in mice. *Journal of Hepatology*, 55(2), 359–368. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.043>
- Zbucka-Kretowska, M., Charkiewicz, K., Goscik, J., Wolczynski, S., & Laudanski, P. (2017). Maternal plasma angiogenic and inflammatory factor profiling in foetal Down syndrome. *PLoS One*, 12(12), e0189762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189762>