



## O papel do fator de crescimento endotelial (VEGF) na formação e progressão de neoplasias mamárias de cadelas

*The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) on formation and progression of dog mammary neoplasia*

R.P. Nociti, B.I. Macente, M.R. Tavares, F.C. Santos, R.R. Camacho, W.R.R. Vicente, M.A.R. Feliciano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, SP, Brasil.

<sup>1</sup>Correspondência: [marcusfeliciano@yahoo.com.br](mailto:marcusfeliciano@yahoo.com.br)

### Resumo

As neoplasias mamárias representam pouco mais da metade dos tumores que acometem as cadelas com uma grande parcela de tumores malignos. Elas são menos comuns em gatas, no entanto comumente são malignas. O fator de crescimento endotelial (VEGF) é importantíssimo na formação das glândulas mamárias no desencadeamento da angiogênese normal e induzida por tumores, influenciando o prognóstico dos pacientes com neoplasias mamárias. Portanto, a identificação por meio de marcadores específicos para o VEGF e seus receptores pode servir como fonte de informações sobre a característica de agressividade das neoplasias de mama, estabelecendo-se, assim, um prognóstico. Acrescenta-se, ainda, a possibilidade de emprego de drogas antiangiogênicas, que atuam inibindo a função do VEGF como forma de controle de progressão tumoral e surgimento ou evolução de metástases. Contudo, pesquisas na medicina veterinária ainda são escassas, embora o emprego dessas drogas com sucesso em humanos e em animais de laboratório encoraja a necessidade de mais estudos sobre o envolvimento do VEGF em tumores mamários de cadelas e gatas.

**Palavras chave:** angiogênese, câncer, canídeos, mama, metástase.

### Abstract

*The mammary neoplasias represents more than half of the tumors that affect bitches, grand part being malignant tumors. They are less common in cats, although the majority is malignant tumors. The vascular endothelial growth factor (VEGF) is very important during the mammary gland development, normal and tumor induced angiogenesis and influences the prognosis of patients with mammary neoplasias. Therefore, the assisted VEGF specific markers and for its receptors identification may be a useful source of information about the mammary gland tumor aggressiveness and a helpful tool for a more precise prognosis. Additionally anti angiogenic drugs, acting as VEGF inhibitor, may be a control form of tumor progression, metastasis appearance and evolution. Veterinary research in this field are scarce, although the success use of these drugs in human and laboratory animals encourage the studies about VEGF involvement in dogs and cats mammary tumors.*

**Key words:** angiogenesis, cancer, canines, mama, metastasis.

### Introdução

O câncer de mama é a neoplasia de maior incidência na população feminina mundial, responsável por 13,7% do total de mortes por câncer no mundo (Ferlay et al., 2010). Em cadelas, as neoplasias mamárias constituem cerca de 50% de todas as neoplasias, aproximadamente 50% destas apresentam caráter maligno (Feliciano et al., 2012). Nos felinos, os tumores de mama representam 11% das neoplasias não tegumentares, sendo comumente malignas com prognóstico ruim e alta probabilidade de reincidência local e metástase (Hughes e Dobson, 2012).

O prognóstico do câncer de mama é influenciado pela capacidade do tumor em promover a angiogênese (nutrição e oxigenação). Este é um processo fundamental no desenvolvimento tumoral e na formação de metástase, sendo o grau de vascularização peritumoral diretamente relacionado com o prognóstico de pacientes tratadas em estádios iniciais (Gasparini et al., 2000). O fator de crescimento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor - VEGF) é considerado um fator-chave na angiogênese (Ferrara, 2004), pois estimula a proliferação celular endotelial, a migração e a formação do tubo capilar, estando como um dos fatores mais estudados na oncologia humana (Nicosia, 1998).

### Angiogênese no crescimento tumoral

A angiogênese é a formação de vasos sanguíneos provenientes de uma rede vascular preexistente, ocorrendo por meio da proliferação de células denominadas angioblastos, em tecidos periféricos, e pelas células



progenitoras endoteliais, oriundas da medula óssea (Bergers, 2003). São diferenciados dois tipos de angiogênese, a fisiológica/normal e a patológica/anormal. A primeira começa já na embriogênese e vai até a vida adulta, quando se limita aos desenvolvimentos ovariano e placentário nas fêmeas, e em processo cicatricial. Na angiogênese fisiológica, o endotélio vascular formado torna-se estável e maduro, deixando de se multiplicar rapidamente, permanecendo adequado às características necessárias do órgão envolvido (Risau, 1997; Carmeliet, 2005).

O VEGF é um potente e seletivo fator mitogênico para o endotélio, produzindo uma rápida e completa resposta angiogênica, um aumento da permeabilidade capilar (Boudreau e Myers, 2003; Jobim et al., 2008). Ele é responsável pelos estímulos necessários à proliferação das células do endotélio vascular, bem como pelas migrações destas para formação de tubos capilares que darão origem a vasos de maior calibre de acordo com a necessidade de estímulos (Nicosia, 1998). Existem outras moléculas participantes na regulação positiva da angiogênese além do VEGF, entre elas fator ácido de crescimento de fibroblastos (aFGF), FGF básico, fator de crescimento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ), TGF- $\beta$ , fator de crescimento de hepatócitos (HGF), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), angiogenina, interleucinas 8 (IL-8) e as angiopoitinas (Ang-1 e Ang-2), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), VEGF derivado da glândula endócrina (EG-VEGF), leptina, prostaglandinas (Yancopoulos et al., 2000).

Sabe-se que o VEGF 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 (PlGF; Senger et al., 1983; Veikkola et al., 2000; Shibuya, 2001; Dvorak, 2002; Yamazaki et al., 2005). Esses fatores compartilham uma estrutura comum de oito resíduos de cisteína no domínio de homologia do VEGF. Destes, o VEGF-A, ou apenas VEGF, é o fator mais bem estudado e compreendido (Roy et al., 2006).

A sinalização para o início da angiogênese ocorre por meio da ligação do VEGF a receptores específicos de atividade tirosina quinase, presentes na superfície das células endoteliais e em células derivadas da medula óssea. Esses receptores são denominados: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 (Veikkola et al., 2000).

A ativação do VEGF ocorre por vários estímulos, como a hipóxia ou isquemia, baixo pH, citocinas, fatores de crescimento, tamanho do tumor, oncogenes ativados, entre outros (Graça et al., 2004). Em situações de baixa tensão de oxigênio, há um aumento da quantidade de óxido nítrico circulante e, por conseguinte, ocorre uma vasodilatação periférica e bloqueio da degradação dos fatores indutores e de resposta a hipóxia (HIF e HIF-1 $\alpha$ ), elevando seus níveis (Bos et al., 2001; Boudreau e Myers, 2003).

### O papel na formação das glândulas mamárias

O VEGF é expresso na glândula mamária logo após a puberdade, aumentando em cinco vezes essa expressão durante a prenhez, e de 15 a 19 vezes durante a lactação, reduzindo 20 a 50% durante a involução mamária (Pepper et al., 2000). Os componentes epiteliais contribuem com 75% da produção do VEGF, e os 25% restantes são oriundos do estroma mamário. Glândulas mamárias com o gene VEGF inativado falham em desenvolver as mamas durante a prenhez e em produzir leite após o parto (Rossiter et al., 2007), enquanto a superexpressão desse gene nas glândulas mamárias facilita o desenvolvimento de tumores mamários que desencadearão metástase (Calvo et al., 2008).

O período de involução mamária que ocorre após a lactação apresenta algumas semelhanças com fenômenos inflamatórios e de reconstrução tecidual com alta atividade das metaloproteinases de matriz, deposição de fibras de colágeno, liberação de fragmentos bioativos de fibronectina e laminina. Nesse período, as células epiteliais da glândula mamária falham em dar suporte ao desenvolvimento dos dutos de células normais, o que facilita a invasão de células tumorais. Essas células apresentam duas vezes mais expressão de VEGF do que células tumorais de glândulas mamárias de nulíparas, consequentemente uma maior taxa de câncer de mama e metástase relacionada à prenhez (McDaniel et al., 2006).

### A carcinogênese, proliferação e formação de metástases

A maioria das mortes associadas ao câncer de mama está relacionada à metástase. Os macrófagos tumorais contribuem significativamente para a progressão e o desenvolvimento destas por promoverem a angiogênese, principalmente via fator potenciador da cadeia leve kappa de células B ativadas (NF $\kappa$ B). Os macrófagos são ativados pelo fator estimulante de colônia (MCSF) e pela citocina ligante 2 (CCL2), sendo estimulados a secretar VEGF. A liberação de MCSF pelas células tumorais é mediada pela ativação da enzima conversora do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TACE). A TACE, a MCSF e a CCL2 são altamente expressas nas células tumorais (Rego et al., 2014).

Durante a formação tumoral, a necessidade de nutrição e oxigenação celular desencadeia a angiogênese e, assim, a formação da sua própria fonte sanguínea com novos vasos, possibilitando sua expansão tecidual (Zetter, 1998; Goodsel, 2003). Portanto, a angiogênese não participa da carcinogênese, mas sim da progressão tumoral e da formação de metástase (Zetter, 1998; Carmeliet, 2005). Os vasos linfáticos são um importante



caminho por onde se desenvolvem metástases, pois compartilham uma associação muito íntima com os ductos epiteliais e com os grandes vasos sanguíneos, além de serem remodelados juntamente com a árvore epitelial e a vascularização sanguínea durante a morfogênese da glândula mamária. A proliferação de células primárias endoteliais linfáticas é dependente de VEGF-C e VEGF-D, sendo as células epiteliais, principalmente as mioepiteliais, uma fonte riquíssima (Betterman et al., 2012). Os fatores VEGF-C e VEGF-D são produzidos por macrófagos associados ao tumor (TAMs), e a superexpressão desses em tumores sólidos tem relação com a disseminação linfática e determinação de prognóstico (Schoppmann et al., 2002).

A expressão do VEGF em diversos tumores está relacionada a prognósticos desfavoráveis (Gasparini, 2000; Giatromanolaki et al., 2001; Boudreau e Myers, 2003; Sledge e Miller, 2003). VEGF é maior em carcinomas inflamatórios do que em amostras de carcinomas complexos ou simples do tipo tubopapilar ou sólido (Millanta et al., 2010), maior em carcinomas tubopapilar e sólido, sarcoma, carcinoma de células escamosas, tumor maligno misto e osteossarcoma do que em adenomas e fibroadenomas (Qiu et al., 2008a), o que indica que o VEGF está envolvido na invasão e no crescimento de tumores mamários também desta espécie (Qiu et al., 2008a, b; Millanta et al., 2010).

A expressão do VEGF nas células tumorais pode ser estimulada via PGE<sub>2</sub> (Chang et al., 1996) e E2, aumentando tanto a expressão de VEGF nas células de tumores mamários quanto a angiogênese e a permeabilidade de microvasos, o que aumenta a migração das células tumorais (Nakamura et al., 2005). A proteína indutora de hexametileno bisacetamida 1 (HEXIM1) regula alguns genes, como o do fator de alongamento b-dependente (P-TEFb) e a transcrição do VEGF induzida pelo estrógeno pela inibição do receptor do estrogênio independente do P-TEFb (Ogba et al., 2010).

### Tratamentos, resultados e perspectivas

O VEGF pode ser considerado um marcador auxiliar no estabelecimento do prognóstico do câncer de mama em cadelas (Raposo, 2013; Stragliotto et al., 2013). Apesar de não estar relacionado diretamente com a sobrevida dos pacientes, o aumento da regulação em todos os carcinossarcomas sugere que o VEGFR-2 pode ter valor prognóstico e ser um alvo terapêutico (Santos et al., 2014). Entre essas possibilidades, estão o uso de fatores como: anticorpos para VEGF, anticorpos para VEGFRs (Zhu e Witte, 1999), moléculas inibidoras de VEGF-RTKs (Achen et al., 1998) e sequestradores solúveis (Holash et al., 2002). A maioria dos estudos têm se concentrado na inibição da atividade do VEGF e apontam que, logo após a inoculação das células tumorais em animais, anticorpos anti-VEGF parecem inibir o crescimento e as metástases em tumores já estabelecidos (Melnik et al., 1999).

Um exemplo de terapia antiangiogênica é o emprego do bevacizumabe. Trata-se de um anticorpo monoclonal contra VEGF-A que, associado a protocolos de quimioterapia, demonstrou-se eficaz principalmente no controle de metástases (Hurwitz et al., 2004; Sandler et al., 2006; Escudier et al., 2007), aumentando a eficiência do protocolo sem aumentar a sua toxicidade (Bishop et al., 1999; Heidemann et al., 2002; Albain et al., 2008). No entanto, os achados com tumores de mama em humanos ainda não são conclusivos, pois, como adjuvante no tratamento de carcinoma inflamatório, o bevacizumabe não promove melhora clínica (Bertucci et al., 2016), porém demonstrou resultados promissores em tumores mamários metastáticos (Yoshinami et al., 2016).

A administração oral de ditiocarbamato pirrolidona (PDTC), um potente antioxidante, em fêmeas de camundongos com tumor de mama, inibe a expressão do VEGF, a angiogênese e o crescimento tumoral, por bloquear as vias autócrina e parácrina desse fator e redução da ativação do fator nuclear  $\kappa$ B (Nf $\kappa$ B; Gu et al., 2009). A administração oral de SU11248 (20-40mg/kg/dia), um inibidor seletivo de proteínas quinases, incluindo os receptores de VEGF1-3, inibe o crescimento, a migração e a angiogênese de tumores mamários que expressam receptores de estrogênio- $\alpha$  (E $\alpha$ ; Young et al., 2010).

A talidomida é uma droga com efeitos antiangiogênicos, por reduzir os níveis de VEGF e TNF- $\alpha$ . Em camundongos, a dose oral de 150mg/kg/dia diminuiu o volume tumoral e a incidência de metástases (Souza et al., 2012). O calcitriol, metabólito da vitamina D, inibe a proliferação, induz a apoptose e diminui o crescimento de tumores mamários, por regular a expressão do VEGF (García-Quiroz et al., 2014).

### Considerações finais

Em conclusão, pode-se dizer que o VEGF é importante na formação e no desenvolvimento da glândula mamária desde a embriogênese até a involução após o aleitamento materno; no desenvolvimento do câncer de mama e com fortes evidências, é um bom indicador da agressividade dos diferentes tipos de tumores, podendo auxiliar na determinação do prognóstico clínico. A característica cruenta e agressiva, que por muitas vezes se torna o procedimento cirúrgico de mastectomia, sugere que poderia ser benéfico o uso das terapias adjuvantes e neoajduvantes, como os bloqueadores do VEGF. No entanto, os estudos em pequenos animais de companhia ainda são escassos e requerem comprovação dos efeitos diretos e colaterais.



## Referências

- Achen MG, Jeltsch M, Kukk E, Mäkinen T, Vitali A, Wilks AF, Alitalo K, Stacker SA.** Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor-3 (Flt4). *Proc Natl Acad Sci USA*, v.95, p.548-553, 1998.
- Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G.** Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior antracycline treatment. *J Clin Oncol*, v.26, p.3950-3957, 2008.
- Begers G, Benjamin L.** Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*. v.3, p.401-410, 2003.
- Bertucci F, Fekih M, Autret A, Petit T, Dalenc F, Levy C, Romieu G, Bonnetterre J, Vautrin CA.** Bevacizumab plus neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative inflammatory breast cancer (BEVERLY-1): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, v.2016, p.1-12, 2016.
- Betterman KL, Paquet-fifield S, Asselin-Labat ML, Visvader JE, Butler LM, Stacker SA, Achen MG, Harvey NL.** Remodeling of the lymphatic vasculature during mouse mammary gland morphogenesis is mediated via epithelial-derived lymphangiogenic stimuli. *Am J Pathol*, v.181, p.2225-2238, 2012.
- Bishop JF, Dewar J, Toner GC.** Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, v.17, p.2355-2364, 1999.
- Bos R, Zhong H, Hanrahan CF, Mommers EC, Semenza GL, Pinedo HM.** Levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha during breast carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst*, v.93, p.309-314, 2001.
- Boudreau N, Myers C.** Breast cancer-induced angiogenesis: multiple mechanisms and the role of the microenvironment. *Breast Cancer Res*, v.5, p.140-146, 2003.
- Calvo A, Catena R, Noble MS, Crabott D, Gil-Bazo I, Gonzalez-Moreno O, Huh JI, Sharp R, Qiu TH, Anver MR, Merlino G, Dicsion RB, Johnson MD, Green JE.** Identification of VEGF-regulated genes associated with increased lung metastatic potential: functional involvement of tenascin-C in tumor growth and lung metastasis. *Oncogene*, v.27, p.5373-5384, 2008.
- Carmeliet P.** Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, v.438, p.932-936, 2005.
- Chang S, Liu CH, Wu M, Hla T.** Regulation of vascular endothelial cell growth factor growth/permeability factor expression in 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary tumors. *Endocrinology*, v.137, p.5589-5596, 1996.
- Dvorak HF.** Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*. v.20, p.4368-4380, 2002.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P.** Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet*, v.370, p.2103-2111, 2007.
- Feliciano MAR, João CF, Cardilli DJ, Crivelaro RM, Vicente WRR.** Neoplasia mamária em cadelas: revisão de literatura. *Rev Cient Eletr Med Vet*, n.1, 2012.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, v.127, p.2893-2917, 2010.
- Ferrara N.** Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist*, v.9, p.2-10, 2004.
- García-Quiroz J, Rivas-Suárez M, García-Becerra R, Barrera D, Martínez-Reza I, Ordaz-Rosado D, Santos-Martínez N, Villanueva O, Santos-Cuevas CL, Avila E, Gamboa-Domínguez A, Halhali A, Larrea F, Díaz L.** Calcitriol reduces thrombospondin-1 and increases vascular endothelial growth factor in breast cancer cells: Implications for tumor angiogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.144, p.215-222, 2014.
- Gasparini G.** Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Oncologist*, v.5, suppl. 1, p.37-44, 2000.
- Giatromanolaki A, Sivridis E, Brekken R, Thorpe P, Anatsiadis P, Gatter K, Harrias, Koukourakis M.** The angiogenic “vascular endothelial growth factor/fl k-1 (KDR) receptor” pathway in patients with endometrial carcinoma: prognostic and therapeutic implication. *Cancer*, v.92, p.2569-2577, 2001.
- Goodsell DS.** The molecular perspective: VEGF and angiogenesis. *Stem Cells*. v.21, p.118-119, 2003.
- Gu, J, Young E, Busby B, Covington J, Johnson JW.** Oral administration of Pyrrolidine Dithiocarbamate (PDT) inhibits VEGF expression, tumor angiogenesis, and growth of breast cancer in female mice. *Cancer Biol Ther*. v.8, p.514-521, 2009.
- 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.
- Heidemann E, Stoeger H, Souchon R.** Is first-line single-agent mitoxantrone in the treatment of high-risk metastatic breast cancer patients as effective as combination chemotherapy? No difference in survival but higher quality of life were found in a multicenter randomized trial. *Ann Oncol*, v.13, p.1717-1729, 2002.
- Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, Ioffe E, Huang T, Radziejewski C, Bailey K, Fandl JP, Daly T, Wiegand SJ, Yancopoulos GD, Rudge JS.** VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.99, p.11393-11398, 2002.
- Hughes K, Dobson JM.** Prognostic histopathological and molecular markers in feline mammary neoplasia. *Vet*



J. v.194, p.19-26,2012.

**Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W.** Bavacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, v.350, p.2335-2342, 2004.

**Jobim FC, Schwartzmann G, Xavier NL, Uchoa DM, Saciloto M, Chemello N.** Expressão da MMP-9 e do VEGF no câncer de mama: correlação com outros indicadores de prognóstico. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v.30, p.287-293, 2008.

**McDaniel SM, Rumer KK, Biroc SL, Metz RP, Singh M, Porter W, Schedin P.** Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. *Am J Pathol*. v.168, p.608-620, 2006.

**Melnyk O, Zimmerman M, Kim KJ, Shuman M.** Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor antibody inhibits further growth of established prostate cancer and metastases in a pre-clinical model. *J Urol*, v.161, p.60-63, 1999.

**Millanta F, Caneschi Ressel L, Citi S, Poli A.** Expression of vascular endothelial growth factor in canine inflammatory and non-inflammatory mammary carcinoma. *J Comp Pathol*, v.142, p.36-42, 2010.

**Nakamura J, Savinov A, Lu Q, Brodie A.** Estrogen regulates vascular endothelial expression in mouse mammary tumor cells by the EP2 subtype of the prostaglandin E 2 receptor. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, v.76, p.48-58, 2005.

**Nicosia R.** What is the role of vascular endothelial growth factor-related molecules in tumor angiogenesis? *Am J Pathol*, v.153, p.11-16, 1998.

**Ogba N, Doughman YQ, Chaplin LJ, Hu Y, Gargasha M, Watanabe M, Montano M.** HEXIM1 modulates vascular endothelial growth factor expression and function in breast epithelial cells and mammary gland. *Oncogene*, v.29, p.3639-3649, 2010.

**Pepper MS, Baetens D, Mandriota SJ, Di Sanza C, Oikemus S, Lane TF, Soriano JV, Montesano R, Iruela-Arispe ML.** Regulation of VEGF and VEGF receptor expression in the rodent mammary gland during pregnancy, lactation, and involution. *Dev Dyn*, v.218, p.507-524, 2000.

**Qiu C, Lin D, Wang J, Li C, Deng G.** Expression and significance of PTEN and VEGF in canine mammary gland tumors. *Vet Res Commun*, v.32, p.463-472, 2008a.

**Qiu C, Lin DD, Wang HH, Qiao CH, Wang J, Zhang T.** Quantification of VEGF-C expression in canine mammary tumors. *Aust Vet J*, v.86, p.279-282, 2008b.

**Raposo TMM.** Valor prognóstico da expressão gênica e proteica do ATM, p53 e VEGF em cadelas com neoplasias mamárias. 2013. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, Jaboticabal, SP, 2013.

**Rego SL, Helms RS, Dréau D.** Breast tumor cell TACE-shed MCSF promotes pro-angiogenic macrophages through NF- $\kappa$ B signaling. *Angiogenesis*, v.17, p.573-585, 2014.

**Risau W.** Mechanism of angiogenesis. *Nature*, v.386, n.6626, p.671-674, 1997.

**Rossitier H, Barresi C, Ghannadan M, Gruber F, Mildner M, Födinger D, Tschachler E.** Inactivation of VEGF in mammary gland epithelium severely compromises mammary gland development and function. *The FASEB J*. v.21, p.3994-4004, 2007.

**Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S.** Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett*, v.580, p.2879-2887, 2006.

**Sandler A, Gray R, Perry MC.** Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, v.355, p.2542-2550, 2006.

**Santos A, Lopes C, Gartner F, Matos AJF.** VEGFR-2 expression in malignant tumors of the canine mammary gland: a prospective survival study. *Vet Comp Oncol*, 2014. doi: 10.1111/vco.12107.

**Schoppmann SF, Birner P, Stockl J, Kalt R, Ullrich R, Caucig C, Kriehuber E, Nagy K, Alitalo K, Kerjaschki D.** Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol*. v.161, p.947-956, 2002.

**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.

**Shibuya M.** Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct*, v.26, p.25-35, 2001.

**Sledge GJ, Miller K.** Exploiting the hallmarks of cancer: the future conquest of breast cancer. *Eur J Cancer*, v.39, p.1668-1675, 2003.

**Souza CM, Carvalho LF, Vieira TS, Silva ACA, Lopes MTP, Ferreira MAND, Andrade SP, Cassali GD.** Thalidomide attenuates mammary cancer associated-inflammation, angiogenesis and tumor growth in mice. *Biomed Pharmacother*, v.66, p.491-498, 2012.

**Stragliotto A, Silva MIV, Campos CG, Gonçalves GBD, Pires MAM, Souza RL, Colodel EM, Pescador CA.** Expressão do fator de crescimento endotelial vascular em tumores mamários de cadelas. *Acta Sci Vet*, v.41, art.1096, 6p., 2013.

**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.



**Yamazaki Y, Tokunaga Y, Takani K, Morita T.** Identification of the heparin-binding region of snake venom vascular endothelial growth factor (VEGF-F) and its blocking of VEGF-A 165. *Biochemistry*, v.44, p.8858-8864, 2005.

**Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J.** Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*, v.407, p.242-248, 2000.

**Yoshinami T, Yagi T, Okuno J, Kittaka N, Ishitobi M, Sugimoto N, Nakayama T, Tamaki Y, Imamura F.** Efficacy and safety of re-induction therapy with bevacizumab and paclitaxel for metastatic breast cancer. *Breast Cancer*, p.1-3, 2016. Epub ahead of print.

**Young E, Miele L, Ticker KB, Huang M, Wells J, Gu J.** SU11248, a selective tyrosine kinases inhibitor suppresses breast tumor angiogenesis and growth via targeting both tumor vasculature and breast cancer cells. *Cancer Biol Ther*, v.10, p.703-711, 2010.

**Zetter B.** Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med*, v.49, p.407-424, 1998.

**Zhu Z, Witte L.** Inhibition of tumor growth and metastasis by targeting tumor-associated angiogenesis with antagonists to the receptors of vascular endothelial growth factor. *Invest New Drugs*. v.17, p.195-212, 1999.

---