

NATASHA KASAKEVIC TSAN HU

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

MARINA FELICIANO ORLANDINI

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

THIAGO BRUNO GUERRA DE OLIVEIRA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

CLEIDE BARBIERI DE SOUZA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em março de 2024.
Aprovado em julho de 2024.*

MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS DO GLICOCÁLICE E O SEU IMPACTO NA PROGRESSÃO TUMORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

Introdução: As moléculas de glicanos e glicoproteínas que envolvem externamente as células são denominadas glicocálice, tendo conformações moleculares diferentes conforme o tipo celular. Estudos relacionam modificações estruturais no glicocálice como um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de diversas patologias, entre elas o câncer. Nesse contexto e considerando a importância do câncer na mortalidade mundial, comprova-se cada vez mais a importância de pesquisas voltadas à relação entre o glicocálice de células tumorais e o desenvolvimento e progressão do câncer. **Objetivo:** Analisar o impacto da estrutura molecular do glicocálice na progressão do câncer. **Método:** Revisão integrativa da literatura acerca da relação das mudanças morfológicas nos glicocálices de células tumorais e a progressão da doença a partir de artigos de periódicos nacionais e estrangeiros. **Resultados:** Observou-se a importância do glicocálice e de suas moléculas estruturais para o desenvolvimento e evolução de diversas neoplasias como, por exemplo, as mucinas hiperexpressas no câncer de mama que resultam na perda de coesão celular e possibilitam maiores riscos de metastatização. **Conclusão:** O estudo do glicocálice é importante para uma melhor compreensão da fisiopatologia do câncer e para o desenvolvimento de novas abordagens para o manejo das doenças oncológicas.

Palavras-Chave: glicocálice; câncer; glicoproteínas; proteoglicanos; metástase.

STRUCTURAL MODIFICATIONS OF THE GLYCOCALYX AND ITS IMPACT ON TUMOR PROGRESSION: A INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Introduction: The molecules of glycans and glycoproteins that externally surround cells are referred to as the glycocalyx, exhibiting molecular conformations that vary depending on the cell type. Studies correlate structural modifications in the glycocalyx as one of the factors responsible for the development of various pathologies, including cancer. In this context, considering the significance of cancer in global mortality, the importance of research focused on the relationship between the glycocalyx of tumor cells and the development and progression of cancer is increasingly evident. **Objective:** Analyze the impact of the molecular structure of the glycocalyx on cancer progression. **Method:** An integrative literature review regarding the relationship between morphological changes in the glycocalyx of tumor cells and the progression of the disease, based on articles from national and foreign journals. **Results:** The importance of the glycocalyx and its structural molecules for the development and evolution of various neoplasms was observed. For example, hyperexpressed mucins in breast cancer were identified as contributing to the loss of cellular cohesion and an increased likelihood of metastasis. **Conclusion:** The study of the glycocalyx is important for a better understanding of cancer pathophysiology and for the development of new approaches to managing oncological diseases.

Keywords: glycocalyx; cancer; glycoproteins; proteoglycans; metastasis.



INTRODUÇÃO

“Câncer” é o termo que define um conjunto de mais de 100 doenças em que há replicação anormal de células neoplásicas, formando tumores, que podem invadir ou não outros tecidos¹, sendo a principal causa de morte ao redor do mundo, com 10 milhões de vítimas em 2020.² No Brasil, foram diagnosticados 626 030 novos casos neste mesmo ano.³

Além de uma alta letalidade, levando à óbito 232 030 brasileiros em 2020, havendo sido diagnosticados 37% dos casos,³ o câncer acarreta decréscimos na de qualidade de vida dos pacientes em tratamento ou que já atingiram a cura. Isso se deve às incertezas relacionadas à doença e às consequências do tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico, levando à sobrecarga emocional, desenvolvimento de ansiedade e depressão, estresse físico e impactos na qualidade de vida do paciente e seus familiares.⁴

Dado que o câncer abrange um grupo diverso de doenças, com grande potencial invasor e de comprometimento de múltiplos sistemas, a comunidade científica busca continuamente respostas para compreender melhor a etiologia e fisiopatologia de suas mais diversas formas, buscando encontrar tratamentos cada vez mais eficazes e curativos.

Nesse contexto, estudos vêm demonstrando a relação direta entre o glicocálice de células tumorais com formação e progressão do câncer. O glicocálice é um aglomerado de proteoglicanos e glicoproteínas presente na superfície celular e tem cada vez mais sido correlacionado com o desenvolvimento do câncer e a migração de células neoplásicas, com formações metastáticas.⁵ O heparan sulfato presente no glicocálice, por exemplo, tem sido correlacionado com proliferação de células tumorais assim como a expressão em excesso de ácido hialurônico com a progressão de tumores agressivos.⁶

Por esta razão, o estudo do glicocálice e o entendimento dos mecanismos que o tornam um agente promotor da progressão neoplásica são de grande importância para a compreensão de sua fisiopatologia. O estudo biomolecular da patogenia, uma vez que modificações ao nível molecular possuem influências em nível sistêmico, mostra-se premente para o desenvolvimento de diagnósticos assertivos e tratamentos adequados. É importante considerar que em séculos passados o enfoque da medicina eram as células e os tecidos, mas com o desenvolvimento tecnológico disponível atualmente, percebe-se cada vez mais a importância do estudo em nível molecular para se atingir a cura das diversas doenças que acometem o ser humano.⁷

Espera-se que, a partir deste conhecimento, possa haver o desenvolvimento de novas drogas e tratamentos que utilizem esse glicocálice como alvo terapêutico, desestruturando-o, visando a interrupção, a não progressão ou até mesmo o não desenvolvimento do câncer.⁸ Substâncias presentes no glicocálice, como o O-Glicano, produzido em excesso por células neoplásicas, já é considerado um marcador de prognóstico da doença e é estudado para o desenvolvimento de vacinas anticâncer, demonstrando a importância desse enfoque para a melhor compreensão desta doença.⁵

Portanto, o presente estudo tem como objetivo compreender as modificações estruturais do glicocálice de células tumorais e qual o impacto que tais mudanças acarretam para a progressão do câncer.

MÉTODO

Para o desenvolvimento do trabalho, foi realizada uma revisão qualitativa da literatura, sendo utilizada a ferramenta de busca Pubmed-NCBI para pesquisa no banco de dados do MEDLINE, como também, os bancos de dados: Scholar Google; Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); SciELO e Bireme. Como descritores, foram utilizados: Glicocálice em Células Tumorais Malignas, Câncer, Oncologia, Glicoproteínas, Proteoglicanos, Metástase. Foram inclusos artigos em periódicos nacionais e estrangeiros possibilitando ampla abordagem da temática de células tumorais e modificações estruturais no

glicocálice. Como critério de exclusão não foram aceitos trabalhos fora da temática de glicocálice e câncer. Como critério de inclusão foram aceitos trabalhos relativos à temática de glicocálice, glicocálice de células tumorais e modificações moleculares de células tumorais.

RESULTADOS

Glicocálice

Dentre as diversas modificações estruturais presentes em células neoplásicas, percebeu-se que há maior expressão das glicoproteínas que compõem o glicocálice, resultando no aumento dessa estrutura. O glicocálice é uma estrutura de proteínas e lipídeos ligados a sacarídeos, formando as moléculas de mucinas, glicolipídeos e proteoglicanos, que envolvem a membrana plasmática da célula e realizam a comunicação desta com a matriz extracelular.⁹

Estudos mostraram que o glicocálice modificado estruturalmente nas células tumorais modifica a forma organizacional dos receptores de membrana, influenciando a adesão celular e estimulando o crescimento, o que está diretamente relacionado com a progressão do câncer e a possibilidade de formação de metástases.¹⁰

As modificações estruturais podem ser divididas entre os componentes do próprio glicocálice e o impacto de cada uma dessas moléculas no desenvolvimento e progressão da doença.

Mucinas

As mucinas são glicoproteínas com grande proporção de aminoácidos, prolinas, treoninas e serinas, sendo as duas últimas glicosiladas com O-glicosilação. Por possuírem muitas glicosilações na cadeia, as mucinas são resistentes à degradação.⁹

Existem dois tipos de mucinas: as mucinas secretadas, sendo o principal constituinte do muco como barreira protetora dos epitélios, e as mucinas transmembrana que constituem o glicocálice. Entre as mucinas transmembrana, existem algumas famílias como a MUC1, MUC4, MUC13 e MUC16, sendo responsáveis pela limitação da inflamação no microambiente que envolve a célula.¹¹

Enquanto em células sadias MUC1 localiza-se na região apical, em células tumorais, esta mucina ganha todo o território da membrana plasmática celular conforme ocorre a transformação maligna e perda da polaridade celular durante a fase de transição epitélio-mesenquimal.¹¹

Como consequência do aumento da expressão de MUC1, ocorre ativação do agrupamento das integrinas na membrana plasmática gerando a sinalização dos fatores de crescimento dependentes de integrina e resultando no crescimento e sobrevivência das células neoplásicas.¹⁰ MUC1 também interage com proteínas tirosina-quinases, como no receptor de fator de crescimento epidérmico, impedindo a degradação desses receptores pelos lisossomos, resultando em um ciclo de ativação constante e estímulo para sobrevivência celular.¹² Além disso, MUC1 inibe a expressão de β -catenina responsável pelas junções aderentes que conectam as células epiteliais, resultando em perda de adesão celular.¹¹

As moléculas de MUC1 sofrem uma autoproteólise em células tumorais, tornando essas células irreconhecíveis pelos linfócitos T, o que resulta em uma proteção contra o sistema imune.¹³

Ainda, MUC1 de carcinomas age ativando a glicoproteína ErbB2 tirosina-quinase presente na membrana celular. Como resultado, ErbB2 se associa às moléculas PAR6 e aPCK, impedindo sua interação com PAR3 que, quando estão associadas em um complexo, são responsáveis pela formação das junções aderentes. Dessa forma, a perda deste complexo pela conexão de ErbB2 com PAR6 e aPCK resulta na perda das junções aderentes e da polaridade celular.¹¹



Como ferramenta de diagnóstico e de monitorização de avanço do câncer de mama, existe o exame de dosagem sérica de MUC1, ou mais conhecido como CA 15-3. Quanto maior o valor sérico no exame, pior o prognóstico para a paciente, pois valores elevados de MUC1 resultam em maior risco de metastatização.¹⁴

A MUC4 é também uma mucina transmembrana importante na carcinogênese. Devido à sua grande estrutura molécula presente na região apical das células epiteliais, a MUC4 age como uma estrutura antiaderente. Entretanto, sua hiperexpressão pelas células tumorais resulta em uma célula pouco aderida, facilitando a progressão do câncer.¹⁵

Essa mucina possui um papel importante na ativação da sinalização da proteína ErbB2, resultando na inserção de receptores intracelulares na membrana plasmática que, com a ativação autócrina de fatores de crescimento, inibem a apoptose e estimulam a proliferação celular.¹⁵

MUC4 também possui um papel importante para a etapa de intravasamento das células tumorais nos vasos para formação da metástase. Isso decorre do fato de que o envolvimento de toda a membrana plasmática gera a inibição da anoikis - apoptose celular ativada pela perda de adesão na matriz extracelular - e promove, ao mesmo tempo, sobrevida celular em um ambiente adverso como o vaso sanguíneo ou linfático facilitando a disseminação celular.¹⁶

Além disso, MUC4 é responsável pela resistência a diversos fármacos quimioterápicos como cisplatina e anticorpos anti ErbB2 (trastuzumabe), sendo que sua hiperexpressão em células tumorais demonstram uma adaptação para a ocorrência de maior sobrevida destas células. Isso sugere que pacientes oncológicos cujas células malignas possuem grande expressão de MUC4 possuem um pior prognóstico.^{16,17}

Outra mucina transmembrana presente no glicocálice relevante para a progressão do câncer é a MUC13. Sua hiperexpressão em diversos tipos de neoplasias como adenocarcinoma colorretal, hepático, pulmonar e de ovário está relacionada com a hiperativação da proteína ErbB2^{11,18} e a cascata da MAPK pelas vias ERK, p38 e JNK resultando em um estímulo de proliferação.^{19,20} A MAPK é uma proteína quinase que ativa uma resposta intracelular a partir de estímulos externos ou de fatores de crescimento e de mitógenos, resultando em uma sinalização para proliferação e diferenciação.²¹

A hiperexpressão de MUC13 relaciona-se com modificações no metabolismo da glicose nos adenocarcinomas pancreáticos, gerando secreção de maior quantidade de lactato, o que torna o microambiente tumoral mais ácido e contribui para a disseminação celular. O ambiente ácido promove ativações de proteínas que regulam o transporte de glicose, como a GLUT-1, gerando uma vantagem para tais células na captação de glicose. GLUT-1 forma um complexo com MUC13 pela ativação constante do fator de transcrição NF-Kb o que resulta em proliferação e possibilidade de disseminação de tal neoplasia.²²

MUC16 também está relacionada com uma maior adesão das células neoplásicas de ovário no peritônio, promovendo metástase pela via transcelômica, sendo este um dos motivos de o adenocarcinoma de ovário ser um dos mais agressivos.^{23,24}

Por fim, a MUC16 também é uma importante mucina transmembrana relacionada à progressão tumoral. Conhecida também como o marcador tumoral CA125 para diagnóstico e acompanhamento de neoplasias de ovário, sua hiperexpressão está relacionada com a inibição da ação de células *natural killer* contra as células neoplásicas de ovário pela diminuição da expressão da molécula CD16 nessas células imunes, diminuindo sua ativação.²⁵ Junto disso, uma vez que a molécula de MUC16 é a maior entre as mucinas transmembranas, esta impede a adesão das células *natural killer* na célula neoplásica tendo, como resultado, uma proteção contra o sistema imune, facilitando progressão da neoplasia.²⁶

Glicolipídeos

Os glicolipídeos são moléculas de carboidrato ligadas a lipídeos e são responsáveis por sinalizações entre células, adesão celular ao microambiente, modulação entre os fatores de crescimento e as tirosinas quinases, além de outras modulações importantes para o crescimento e diferenciação celular.²⁷ Entre as classes de glicolipídeos, os gangliosídeos GD2 e GD3 são hiperexpressos em diversos tipos de tumores, sendo importantes para a proliferação destas células neoplásicas.²⁸

GD2 é expresso em neoplasias como melanoma, neuroblastoma, osteossarcoma, lipossarcoma, fibrossarcoma, carcinoma pulmonar de pequenas células e tumores neurais tanto em pacientes pediátricos quanto em pacientes adultos. Sua hiperexpressão resulta na ativação de oncogenes responsáveis pela proliferação celular. Por ser um gangliosídeo expresso apenas em células saudáveis neurais, a utilização de anticorpos anti-GD2 está sendo amplamente estudada para a utilização na imunoterapia, pois não ultrapassa a barreira hematoencefálica, não gerando danos às células saudáveis neurais e, em contraponto, resultando na destruição das células tumorais sistêmicas.²⁹ Por exemplo, a utilização da imunoterapia mostrou-se efetiva para induzir apoptose em carcinomas de pequenas células de pulmão.³⁰

GD3 é também expresso em diversas neoplasias como carcinomas de pulmão, mama, ovário, próstata e cólon, assim como melanoma, glioma e neuroblastoma e leucemia²⁸ estando relacionado com o crescimento³¹ assim como adesão e invasão celular, ativando VEGF que resulta na angiogênese no locus tumoral.³² Também é estudado pelo potencial de utilização em imunoterapia em melanomas e outros tipos de tumores devido à pouca expressão em tecidos saudáveis, porém com grande expressão em células tumorais.²⁸

Proteoglicanos

Os proteoglicanos são formados por proteínas âncoras ligadas covalentemente à glicosaminoglicanos. Os proteoglicanos transmembrana, divididos entre sindecanos e glicopicanos, são relacionados a modificações no glicocálce que resultam na progressão das neoplasias.³³

Sindecanos

Os sindecanos são classes de proteoglicanos e possuem relação com o desenvolvimento e progressão do câncer, sendo marcadores prognósticos. Eles são estruturas transmembranas responsáveis por sinalizações de proliferação, manutenção e diferenciação celular, podendo ter um papel de estímulo à progressão ou à inibição dos tumores. Dentre os quatro tipos de sindecanos, sindecano-1 ao sindecano-4, o único que não possui relação com as neoplasias é o sindecano-3.³⁴

Os sindecanos-1 estão normalmente presentes na membrana basolateral das células epiteliais, tendo como função a adesão e o formato da célula pela interação com a matriz extracelular. Em diversos tipos de carcinomas, ocorre redução da expressão de sindecano-1 e conseqüentemente da adesão celular, sendo uma etapa importante da transição epitélio-mesênquimal como explicado em outros capítulos. Isso resulta em uma relação direta entre um pior prognóstico e a redução da expressão de sindecano-1 em carcinomas de pulmão, cabeça e pescoço, fígado, estômago e mesotélio.^{35,36}

Em contraponto, sua hiperexpressão em alguns carcinomas como mama, próstata, estômago e tireoide e neoplasias hematológicas estão relacionadas com um pior prognóstico.³⁶ No mieloma múltiplo, por exemplo, o sindecano-1 age em associação com o fator de crescimento epidérmico além de ativar o fator de crescimento de hepatócitos, resultando em crescimento e proliferação destas células neoplásicas.³⁷ No caso do carcinoma citados, as células neoplásicas estimulam a hiperexpressão de sindecano-1 nos fibroblastos no sítio da neoplasia que reciprocamente estimula a proliferação das



células tumorais e angiogênese pela ativação do fator de crescimento de fibroblastos e fator de crescimento do endotélio vascular.^{38,39}

O sindecano-2 está presente em células epiteliais, mesenquimais, neurais, hepáticas e fibroblásticas,⁴⁰ mas também está envolvido na progressão de neoplasias como melanoma, fibrossarcoma, carcinoma pancreático, pulmonar, colorretal e de mama.³⁵

Especificamente no caso de osteossarcomas, a hiperexpressão de sindecano-2 mostrou-se com efeito protetivo antitumoral, estimulando a apoptose das células neoplásicas pela ativação da via JNK de sinalização para apoptose.^{41,42} Assim como no carcinoma pulmonar de Lewis, a hiperexpressão de sindecano-2 está relacionada a melhor prognóstico, uma vez que ele inibe a metaloproteinase 2, uma das enzimas responsáveis pela destruição da matriz extracelular para ocorrer invasão da neoplasia.⁴³

No caso do melanoma e do adenocarcinoma pancreático, a hiperexpressão de sindecano-2 está relacionada à migração das células neoplásicas, promovendo metástase. Isso ocorre devido a estimulação para a fosforilação da quinase de adesão focal (FAK),^{44,45} uma proteína de membrana importante para a migração celular.⁴⁶

No carcinoma colorretal, o sindecano-2 mostra-se importante para a proliferação celular além de regular a localização e atividade das metaloproteinases, possibilitando a invasão celular.⁴⁷ Nos carcinomas mamários, este proteoglicano se associa à caveolina-2, uma proteína localizada na cavéola celular, resultando, também, no aumento da invasão celular. A hiperexpressão de caveolina-2, inclusive, é um marcador de pior prognóstico para esta neoplasia.⁴⁸ E, nos fibrossarcomas, sindecano-2 está relacionado com a ativação do fator de crescimento transformador beta 2 (TGF β 2), uma proteína importante para a adesão celular no substrato, facilitando a invasão da neoplasia.⁴⁹

Sindecano-4 é um proteoglicano expresso de forma ampla em diversos tipos celulares responsável pela sinalização celular e adesão, estando também relacionado com a progressão de diversas neoplasias.⁵⁰ No caso do carcinoma colorretal, estudos demonstraram uma diminuição da expressão de sindecano-4 e a substituição por sindecano-2, considerado um proteoglicano tumorigênico.⁴⁷ Porém, outros estudos comprovaram que as células neoplásicas fronteiriças com o tecido sadio possuem uma hiperexpressão de sindecano-4, sendo responsável por facilitar a migração celular.⁵¹

Em carcinomas papilíferos de tireoide, o silenciamento do gene de sindecano-4 foi responsável pela inibição da evolução da transição epitélio-mesenquimal e pela estimulação de apoptose celular pela via Wnt/ β -catetina, o que demonstra que a ausência deste proteoglicano impede a progressão tumoral nesse tipo de neoplasia.⁵²

Nos carcinomas de mama, ocorre uma hiperexpressão de sindecano-4 possibilitando progressão do tumor e invasão para outros tecidos. Isso se deve, entre diversos mecanismos, da ativação da proteína LL-37, uma proteína que aumenta a concentração de cálcio intracelular e ativa a via PI3K-PKB/Akt responsável pela migração celular.⁵³

Em carcinomas pancreáticos, a hiperexpressão de sindecano-4 está relacionada com tumores mais invasivos. Em neoplasias em estágio IV, houve maior expressão deste proteoglicano do que em células tumorais em estágio I, sendo relacionado com um pior prognóstico.⁵⁴

No caso do melanoma, o sindecano-4 está diretamente relacionado com o potencial metastático das células. Isso decorre da ativação da via Wnt5A responsável pela adesão das células neoplásicas.⁵⁵ E, em osteossarcomas, este proteoglicano também é responsável pelo potencial metastático do tumor, uma vez que interage com as fibronectinas, ativando a cascata a proteína quinase C alfa, responsável por proliferação e invasão celular.⁵⁶

Glípicanos

Os glípicanos são uma classe de proteoglicanos presentes no glicocálice com a função de sinalizar para o meio intracelular estímulos de proliferação, diferenciação, mobilidade e crescimento celular.⁵⁷ Eles são divididos em 6 subtipos, glípicano-1 ao glípicano-6, sendo comuns na fase fetal e diminuindo sua quantidade ou até sendo ausente após o nascimento, sendo que a expressão destes proteoglicanos está relacionado à diversas neoplasias.⁵⁸

O glípicano-1 está relacionado com a ativação das vias do fator de crescimento fibroblástico-2 (FGF-2) e fator de crescimento transformador beta 1 responsáveis pelo crescimento das células neoplásicas e do fator de crescimento endotelial vascular, estimulando angiogênese no locus tumoral no adedocarcinoma pancreático.⁵⁸

Em relação ao câncer de mama, glípicano-1 está relacionado com a ativação da via do fator de crescimento semelhante ao EGF ligado a heparina responsável pela proliferação celular.⁵⁹ E, no carcinoma espinocelular de esôfago, glípicano-1 está relacionado com resistência aos quimioterápicos pela inibição dos efetores de apoptose do fármaco.⁶⁰

O glípicano-2 é um proteoglicano expresso no tecido nervoso embrionário, estando relacionado a neoplasias pediátricas como neuroblastoma, ativando a via de sinalização Wnt que estimula a proliferação celular.⁶¹

Glípicano-3 é expresso exclusivamente em tecidos embrionários do fígado, pulmão, rins e placenta e sua expressão em tecidos adultos está relacionado com a presença de células neoplásicas como nos casos de carcinoma de células escamosas de pulmão, carcinoma de células claras de ovário, melanoma, câncer de tireoide, urotelial, entre outros. Por ser um proteoglicano da fase fetal, também é comum em neoplasias em pacientes pediátricos como hepatoblastomas e rabiomiossarcomas.⁵⁸

No caso do carcinoma hepatocelular, o glípicano-3 está relacionado com a ativação da via Wnt que estimula a proliferação celular e crescimento do tumor⁶² assim como ativação da FGF 2 resultando na mobilidade e invasão celular.⁵⁸

O glípicano-4 é presente nos tecidos embrionários cerebral e renal, sendo que, nos adenocarcinomas pancreáticos, sua hiperexpressão resulta na regulação da via Wnt de proliferação celular.⁶³ Em contrapartida, estudos demonstram que a inibição da expressão deste proteoglicano no câncer de mama está relacionado com o aumento da movimentação e invasão celular tendo um caráter protetivo em alguns tipos de neoplasias.⁶⁴

O glípicano-5 é expresso em tecidos embrionários de rins, membros e cérebro, mantendo-se expresso nos tecidos neurais após o nascimento, tendo como uma das funções a de inibir a ativação da via Wnt, o que o torna um supressor tumoral. A inibição da expressão deste proteoglicano está relacionado com um pior prognóstico em diversas neoplasias pulmonares, mamárias, prostáticas, pancreáticas, entre outras.⁵⁸

Já o glípicano-6 é expresso em diversos tecidos após o nascimento.⁶⁵ Sua hiperexpressão no melanoma, no câncer de mama e de cólon está relacionada com um pior prognóstico, devido à ativação das vias Wnt e FGF de proliferação celular.⁶⁶⁻⁶⁸ Em contrapartida, no câncer de ovário, glípicano-6 está pouco expresso em neoplasias de pior prognóstico, uma vez que este proteoglicano é um marcador imune para linfócitos CD8, servindo como um supressor tumoral.⁶⁹

DISCUSSÃO

Com a evolução da tecnologia nos tratamentos oncológicos, a ciência tem se voltado ao estudo das estruturas do glicocálice com o intuito de desenvolver fármacos que ajam diretamente em suas moléculas, inibindo a progressão tumoral. De acordo com Buffone e colaboradores,⁹ o glicocálice das células tumorais é responsável pela interação da célula neoplásica com a matriz celular no seu entorno, auxiliando no processo de proliferação, invasão de tecidos e metástase. Para Paszek et al.,¹⁰ diversas neoplasias

possuem hiperexpressão das moléculas que o compõe como as mucinas, os sindecanos, os glipicanos e os gangliosídeos, facilitando a ocorrência de metástase pela possibilidade de adesão da célula em tecidos diversos assim como estimulando o crescimento e reprodução devido à sinalização celular.

Kufe¹¹ expõe a importância das mucinas que são expressas normalmente em células epiteliais tendo como função a proteção da membrana apical destas. Em carcinomas como, por exemplo, de mama, as mucinas perdem essa localização apropriada, integrando toda a membrana celular. Isso resulta em perda de aderência das células e facilitação para a ocorrência de metástase além da ativação de receptores de sinalização celular que não seriam ativados se a mucina se mantivesse em seu *locus* apropriado, resultando em estímulo à proliferação destas células neoplásicas.

MUC1, utilizado como marcador tumoral CA 15-3 para câncer de mama, está sendo estudado por pesquisadores como Li et al.⁷⁰ para o desenvolvimento de imunoterapia contra essa neoplasia a partir do desenvolvimento de linfócitos T com receptores de reconhecimento desta mucina. Assim também MUC 4, a partir de estudos desenvolvidos por Bhatia et al.,²⁵ como alvo para tratamentos de imunoterapia em adenocarcinomas pancreáticos.

Além disso, Iozzo et al.³⁵ e Li et al.⁵⁸ provam também como os proteoglicanos e glicolípídeos hiperexpressos em diversos tipos de neoplasias, resultam na ativação de vias de sinalização e de fatores de proliferação celular que culminam com o aumento do tumor e risco aumentado de invasão e metástase.

De acordo com Nikitovic et al.,³³ as moléculas de proteoglicanos das células tumorais estimulam a ativação de FGF-2, além do controle de ativação de citocinas e fatores de crescimento, estimulando a replicação celular. Barbouri et al.³⁴ expõe a importância dos sindecanos como moléculas que auxiliam na progressão da neoplasia a partir da sinalização e interação com outras moléculas sendo o sindecano-1 um potencial alvo para tratamentos quimioterápicos para diversas neoplasias de acordo com estudos recentes de Sheta et al.⁷¹

Heitzeneder et al.⁷² estão desenvolvendo tratamentos para o neuroblastoma a partir do desenvolvimento de anticorpos antiglipicano-2 para sensibilizar o sistema imune a combater o tumor sem o risco de toxicidade do organismo devido à baixa expressão de glipicano-2 em tecidos saudáveis.

Os glicolípídeos possuem grande importância farmacêutica. Segundo Machy et al.⁷³, imunoterápicos que possuem como alvo o glicolípídeos GD2 e GD3 de células tumorais já comprovaram eficácia terapêutica devido a sua baixa expressão em células saudáveis após o nascimento, resultando em baixo efeito colateral.

Já, segundo Buffone et al. (2020)⁹ diversos tipos de fármacos estão sendo pesquisados baseando-se em imunoterapia, como as vacinas, CAR-T cells e anticorpos contra as estruturas que compõe o glicocálice. Tendo em vista que esta estrutura é extracelular, facilita-se a ocorrência da resposta imune se esta for programada para destruir as células neoplásicas pela imunoterapia.

A temática sobre glicocálice de células tumorais é recente e ainda pouco abordada, porém de extrema relevância e pertinência na busca por uma melhor compreensão da fisiopatogenia de diversas neoplasias e possíveis tratamentos. Novos estudos são necessários para elucidar o comportamento celular frente esta estrutura molecular rica e ainda pouco compreendida. O avanço do estudo da imunoterapia e terapias como CAR-T cells possibilita que a ciência se volte ao glicocálice como uma ferramenta para a futura cura de diversas neoplasias.

CONCLUSÃO

Esta pesquisa apresentou a importância do glicocálice de células tumorais para a progressão neoplásica e ocorrência de metástase, havendo cada vez mais estudos

que comprovam a relação direta entre o aumento de proliferação celular tumoral e possibilidade de invasão para outros tecidos devido a modificações nessa estrutura. Para tanto, diversos fármacos estão utilizando o glicocálice como alvo terapêutico para impedir a evolução tumoral. Espera-se que, com o enfoque dado à esta importante estrutura de sinalização e aderência celular, descubram-se tratamentos cada vez mais efetivos e com baixos efeitos colaterais, resultando na melhora na qualidade de vida e no prognóstico dos pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

1. O que é câncer? [Internet]. Instituto Nacional De Câncer - INCA; 2022. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>
2. Estimated Number of New Cases in 2020, Worldwide, both sexes, all ages [Internet]. Cancer Today; 2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1.
3. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer; 2022. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
4. Silva IBS, Júnior JRML, Almeida JS, et al. Avaliação da Qualidade de Vida de Pacientes Oncológicos em Cuidados Paliativos. *Rev Bras Cancerol*. 2020; 66.
5. Kang H, Wu Q, Sun A, et al. Cancer Cell Glycocalyx and Its Significance in Cancer Progression. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2484. doi: 10.3390/ijms19092484. PMID: 30135409; PMCID: PMC6163906.
6. Tarbell JM, Cancel LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med*. 2016;280(1):97-113. doi: 10.1111/joim.12465. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26749537.
7. Lipsick J. A History of Cancer Research: Carcinogens and Mutagens. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11(3):a035857. doi: 10.1101/cshperspect.a035857. PMID: 33649023; PMCID: PMC7919401.
8. Xiao H, Woods EC, Vukojicic P, et al. Precision glycocalyx editing as a strategy for cancer immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(37):10304-9. doi: 10.1073/pnas.1608069113. PMID: 27551071; PMCID: PMC5027407.
9. Buffone A, Weaver VM. Don't sugarcoat it: How glycocalyx composition influences cancer progression. *J Cell Biol*. 2020;219(1):e201910070. doi: 10.1083/jcb.201910070. PMID: 31874115; PMCID: PMC7039198.
10. Paszek MJ, DuFort CC, Rossier O, et al. The cancer glycocalyx mechanically primes integrin-mediated growth and survival. *Nature*. 2014;511(7509):319-25. doi: 10.1038/nature13535. PMID: 25030168; PMCID: PMC4487551.
11. Kufe DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(12):874-85. doi: 10.1038/nrc2761. PMID: 19935676; PMCID: PMC2951677.
12. Horm TM, Schroeder JA. MUC1 and metastatic cancer: expression, function and therapeutic targeting. *Cell Adh Migr*. 2013;7(2):187-98. doi: 10.4161/cam.23131. PMID: 23303343; PMCID: PMC3954031.
13. Finn OJ. Immunological weapons acquired early in life win battles with cancer late in life. *J Immunol*. 2008;181(3):1589-92. doi: 10.4049/jimmunol.181.3.1589. PMID: 18641292.



14. Duffy MJ, Shering S, Sherry F, et al. CA 15-3: a prognostic marker in breast cancer. *Int J Biol Markers*. 2000;15(4):330-3. doi: 10.1177/172460080001500410. PMID: 11192829.
15. Carraway KL, Ramsauer VP, Carraway CA. Glycoprotein contributions to mammary gland and mammary tumor structure and function: roles of adherens junctions, ErbBs and membrane MUCs. *J Cell Biochem*. 2005;96(5):914-26. doi: 10.1002/jcb.20612. PMID: 16167329.
16. Workman HC, Sweeney C, Carraway KL 3rd. The membrane mucin Muc4 inhibits apoptosis induced by multiple insults via ErbB2-dependent and ErbB2-independent mechanisms. *Cancer Res*. 2009;69(7):2845-52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2089. PMID: 19293191; PMCID: PMC2745945.
17. Price-Schiavi SA, Jepson S, Li P, et al. Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for herceptin resistance. *Int J Cancer*. 2002;99(6):783-91. doi: 10.1002/ijc.10410. PMID: 12115478.
18. Gupta BK, Maher DM, Ebeling MC, et al. Increased expression and aberrant localization of mucin 13 in metastatic colon cancer. *J Histochem Cytochem*. 2012;60(11):822-31. doi: 10.1369/0022155412460678. PMID: 22914648; PMCID: PMC3524568.
19. Chauhan SC, Vannatta K, Ebeling MC, et al. Expression and functions of transmembrane mucin MUC13 in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2009;69(3):765-74. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0587. PMID: 19176398.
20. Pang Y, Zhang Y, Zhang HY, et al. MUC13 promotes lung cancer development and progression by activating ERK signaling. *Oncol Lett*. 2022;23(1):37. doi: 10.3892/ol.2021.13155. PMID: 34966453; PMCID: PMC8669675.
21. Papel das vias de sinalização MAPK (JNK, p38 e ERK1/2) e p53 na apoptose induzida por complexos de rutênio com piplartina em células de carcinoma de cólon humano HCT116. Repositório Institucional da Fiocruz; 2019. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/33920>
22. Kumari S, Khan S, Gupta SC, et al. MUC13 contributes to rewiring of glucose metabolism in pancreatic cancer. *Oncogenesis*. 2018;7(2):19. doi: 10.1038/s41389-018-0031-0.
23. Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, et al. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem*. 2004;279(10):9190-8. doi: 10.1074/jbc.M312372200.
24. Zhang M, Cheng S, Jin Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1875(2):188503. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188503.
25. Bhatia R, Gautam SK, Cannon A, et al. Cancer-associated mucins: role in immune modulation and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(1-2):223-236. doi: 10.1007/s10555-018-09775-0.
26. Gubbels JA, Felder M, Horibata S, et al. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. *Mol Cancer*. 2010;9:11. doi: 10.1186/1476-4598-9-11.
27. Hakomori SI. The glycosynapse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(1):225-32. doi: 10.1073/pnas.012540899.

28. Daniotti JL, Vilcaes AA, Torres Demichelis V, et al. Glycosylation of glycolipids in cancer: basis for development of novel therapeutic approaches. *Front Oncol*. 2013;3:306. doi: 10.3389/fonc.2013.00306.
29. Ahmed M, Cheung NK. Engineering anti-GD2 monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. *FEBS Lett*. 2014;588(2):288-97. doi: 10.1016/j.febslet.2013.11.030.
30. Aixinjueluo W, Furukawa K, Zhang Q, et al. Mechanisms for the apoptosis of small cell lung cancer cells induced by anti-GD2 monoclonal antibodies: roles of anoikis. *J Biol Chem*. 2005;280(33):29828-36. doi: 10.1074/jbc.M414041200.
31. Lo AS, Ma Q, Liu DL, Junghans RP. Anti-GD3 chimeric sFv-CD28/T-cell receptor zeta designer T cells for treatment of metastatic melanoma and other neuroectodermal tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;16(10):2769-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0043.
32. Liu J, Zheng X, Pang X, et al. Ganglioside GD3 synthase (GD3S), a novel cancer drug target. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(5):713-720. doi: 10.1016/j.apsb.2018.07.009.
33. Nikitovic D, Berdiaki A, Spyridaki I, et al. Proteoglycans-Biomarkers and Targets in Cancer Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:69. doi: 10.3389/fendo.2018.00069.
34. Barbouri D, Afratis N, Gialeli C, et al. Syndecans as modulators and potential pharmacological targets in cancer progression. *Front Oncol*. 2014;4:4. doi: 10.3389/fonc.2014.00004.
35. Iozzo RV, Sanderson RD. Proteoglycans in cancer biology, tumour microenvironment and angiogenesis. *J Cell Mol Med*. 2011;15(5):1013-31. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01236.x.
36. Cheng B, Montmasson M, Terradot L, et al. Syndecans as Cell Surface Receptors in Cancer Biology. A Focus on their Interaction with PDZ Domain Proteins. *Front Pharmacol*. 2016;7:10. doi: 10.3389/fphar.2016.00010.
37. Mahtouk K, Cremer FW, Rème T, et al. Heparan sulphate proteoglycans are essential for the myeloma cell growth activity of EGF-family ligands in multiple myeloma. *Oncogene*. 2006;25(54):7180-91. doi: 10.1038/sj.onc.1209699.
38. Maeda T, Desouky J, Friedl A. Syndecan-1 expression by stromal fibroblasts promotes breast carcinoma growth in vivo and stimulates tumor angiogenesis. *Oncogene*. 2006;25(9):1408-12. doi: 10.1038/sj.onc.1209168.
39. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol*. 2012;31(1):3-16. doi: 10.1016/j.matbio.2011.10.001.
40. Szatmári T, Dobra K. The role of syndecan-1 in cellular signaling and its effects on heparan sulfate biosynthesis in mesenchymal tumors. *Front Oncol*. 2013;3:310. doi: 10.3389/fonc.2013.00310.
41. Modrowski D, Orosco A, Thévenard J, et al. Syndecan-2 overexpression induces osteosarcoma cell apoptosis: Implication of syndecan-2 cytoplasmic domain and JNK signaling. *Bone*. 2005;37(2):180-9. doi: 10.1016/j.bone.2005.04.010.
42. Orosco A, Fromigué O, Bazille C, et al. Syndecan-2 affects the basal and chemotherapy-induced apoptosis in osteosarcoma. *Cancer Res*. 2007;67(8):3708-15. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4164.
43. Munesue S, Yoshitomi Y, Kusano Y, et al. A novel function of syndecan-2, suppression of matrix metalloproteinase-2 activation, which causes suppression of metastasis. *J Biol Chem*. 2007;282(38):28164-74. doi: 10.1074/jbc.M609812200.



44. Lee JH, Park H, Chung H, et al. Syndecan-2 regulates the migratory potential of melanoma cells. *J Biol Chem.* 2009;284(40):27167-75. doi: 10.1074/jbc.M109.034678.
45. De Oliveira T, Abiatari I, Raulefs S, et al. Syndecan-2 promotes perineural invasion and cooperates with K-ras to induce an invasive pancreatic cancer cell phenotype. *Mol Cancer.* 2012;11:19. doi: 10.1186/1476-4598-11-19.
46. Zhao X, Guan JL. Focal adhesion kinase and its signaling pathways in cell migration and angiogenesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011;63(8):610-5. doi: 10.1016/j.addr.2010.11.001.
47. Park H, Kim Y, Lim Y, et al. Syndecan-2 mediates adhesion and proliferation of colon carcinoma cells. *J Biol Chem.* 2002;277(33):29730-6. doi: 10.1074/jbc.M202435200.
48. Lim HC, Multhaupt HA, Couchman JR. Cell surface heparan sulfate proteoglycans control adhesion and invasion of breast carcinoma cells. *Mol Cancer.* 2015;14(1):15. doi: 10.1186/s12943-014-0279-8.
49. Mytilinaiou M, Bano A, Nikitovic D, et al. Syndecan-2 is a key regulator of transforming growth factor beta 2/Smad2-mediated adhesion in fibrosarcoma cells. *IUBMB Life.* 2013;65(2):134-43. doi: 10.1002/iub.1112.
50. Onyeisi JOS, Lopes CC, Götte M. Syndecan-4 as a Pathogenesis Factor and Therapeutic Target in Cancer. *Biomolecules.* 2021;11(4):503. doi: 10.3390/biom11040503.
51. Jechorek D, Haeusler-Pliske I, Meyer F, et al. Diagnostic value of syndecan-4 protein expression in colorectal cancer. *Pathol Res Pract.* 2021;222:153431. doi: 10.1016/j.prp.2021.153431.
52. Chen LL, Gao GX, Shen FX, et al. SDC4 Gene Silencing Favors Human Papillary Thyroid Carcinoma Cell Apoptosis and Inhibits Epithelial Mesenchymal Transition via Wnt/ β -Catenin Pathway. *Mol Cells.* 2018;41(9):853-867. doi: 10.14348/molcells.2018.0103.
53. Habes C, Weber G, Goupille C. Sulfated Glycoaminoglycans and Proteoglycan Syndecan-4 Are Involved in Membrane Fixation of LL-37 and Its Pro-Migratory Effect in Breast Cancer Cells. *Biomolecules.* 2019;9(9):481. doi: 10.3390/biom9090481.
54. Zhu Y, Zheng D, Lei L, et al. High expression of syndecan-4 is related to clinicopathological features and poor prognosis of pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2022;22(1):1042. doi: 10.1186/s12885-022-10128-y.
55. O'Connell MP, Fiori JL, Kershner EK, et al. Heparan sulfate proteoglycan modulation of Wnt5A signal transduction in metastatic melanoma cells. *J Biol Chem.* 2009;284(42):28704-12. doi: 10.1074/jbc.M109.028498.
56. Na KY, Bacchini P, Bertoni F, et al. Syndecan-4 and fibronectin in osteosarcoma. *Pathology.* 2012;44(4):325-30. doi: 10.1097/PAT.0b013e328353447b.
57. Li N, Gao W, Zhang YF, et al. Glypicans as Cancer Therapeutic Targets. *Trends Cancer.* 2018;4(11):741-754. doi: 10.1016/j.trecan.2018.09.004.
58. Li N, Spetz MR, Ho M. The Role of Glypicans in Cancer Progression and Therapy. *J Histochem Cytochem.* 2020;68(12):841-862. doi: 10.1369/0022155420933709.
59. Matsuda K, Maruyama H, Guo F, et al. Glypican-1 is overexpressed in human breast cancer and modulates the mitogenic effects of multiple heparin-binding growth factors in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2001;61(14):5562-9.

60. Hara H, Takahashi T, Serada S, et al. Overexpression of glypican-1 implicates poor prognosis and their chemoresistance in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2016;115(1):66-75. doi: 10.1038/bjc.2016.183.
61. Bosse KR, Raman P, Zhu Z, et al. Identification of GPC2 as an Oncoprotein and Candidate Immunotherapeutic Target in High-Risk Neuroblastoma. *Cancer Cell*. 2017;32(3):295-309.e12. doi: 10.1016/j.ccell.2017.08.003.
62. Capurro MI, Xiang YY, Lobe C, et al. Glypican-3 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by stimulating canonical Wnt signaling. *Cancer Res*. 2005;65(14):6245-54. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4244.
63. Cao J, Ma J, Sun L, et al. Targeting glypican-4 overcomes 5-FU resistance and attenuates stem cell-like properties via suppression of Wnt/ β -catenin pathway in pancreatic cancer cells. *J Cell Biochem*. 2018;119(11):9498-9512. doi: 10.1002/jcb.27266.
64. Munir J, Van Ngu T, Na Ayudthaya PD, et al. Downregulation of glypican-4 facilitates breast cancer progression by inducing cell migration and proliferation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;526(1):91-97. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.064.
65. Veugelers M, De Cat B, Ceulemans H, et al. Glypican-6, a new member of the glypican family of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J Biol Chem*. 1999;274(38):26968-77. doi: 10.1074/jbc.274.38.26968.
66. Yiu GK, Kaunisto A, Chin YR, et al. NFAT promotes carcinoma invasive migration through glypican-6. *Biochem J*. 2011;440(1):157-66. doi: 10.1042/BJ20110530.
67. Al-Saraireh YM, Alshammari FO, Youssef AM, et al. Screening of Glypican-6 Expression in Benign, Primary and Metastatic Colon Cancers. *Clin Med Insights Oncol*. 2021;15:11795549211036419. doi: 10.1177/11795549211036419.
68. Li Y, Li M, Shats I, et al. Glypican 6 is a putative biomarker for metastatic progression of cutaneous melanoma. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218067. doi: 10.1371/journal.pone.0218067.
69. Karapetsas A, Giannakakis A, Dangaj D, et al. Overexpression of GPC6 and TMEM132D in Early Stage Ovarian Cancer Correlates with CD8+ T-Lymphocyte Infiltration and Increased Patient Survival. *Biomed Res Int*. 2015;2015:712438. doi: 10.1155/2015/712438.
70. Li Z, Yang D, Guo T, et al. Advances in MUC1-Mediated Breast Cancer Immunotherapy. *Biomolecules*. 2022;12(7):952. doi: 10.3390/biom12070952.
71. Sheta M, Götte M. Syndecan-1 (CD138) as a Pathogenesis Factor and Therapeutic Target in Breast Cancer. *Curr Med Chem*. 2021;28(25):5066-5083. doi: 10.2174/0929867328666210629122238.
72. Heitzeneder S, Bosse KR, Zhu Z, et al. GPC2-CAR T cells tuned for low antigen density mediate potent activity against neuroblastoma without toxicity. *Cancer Cell*. 2022;40(1):53-69.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2021.12.005.
73. Machy P, Mortier E, Birklé S. Biology of GD2 ganglioside: implications for cancer immunotherapy. *Front Pharmacol*. 2023;14:1249929. doi: 10.3389/fphar.2023.1249929.