

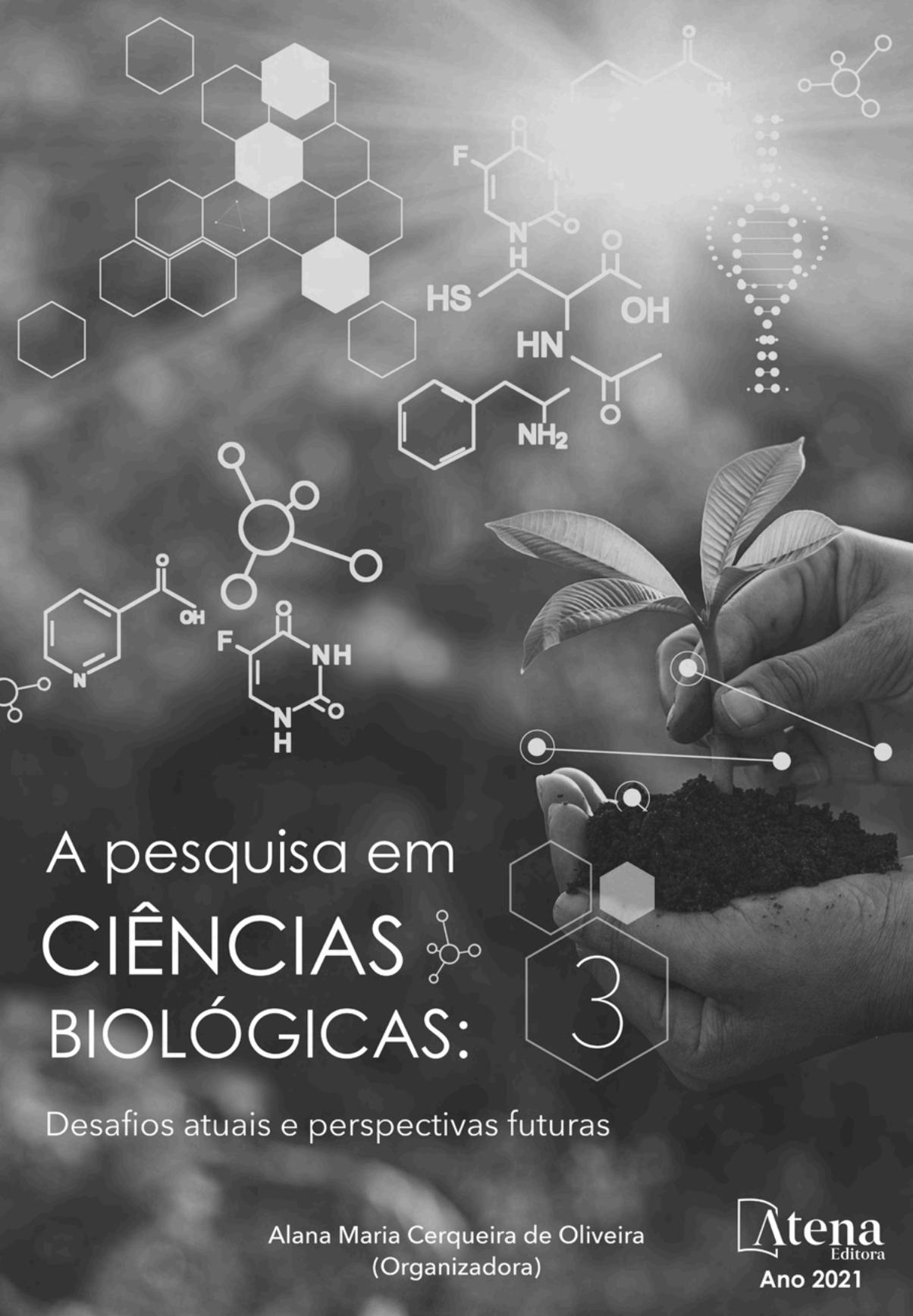


# A pesquisa em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Desafios atuais e perspectivas futuras

Alana Maria Cerqueira de Oliveira  
(Organizadora)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021



A pesquisa em  
**CIÊNCIAS**  
**BIOLÓGICAS:**

Desafios atuais e perspectivas futuras

Alana Maria Cerqueira de Oliveira  
(Organizadora)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacão do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## A pesquisa em ciências biológicas: desafios atuais e perspectivas futuras 3

**Diagramação:** Daphynny Pamplona  
**Correção:** Bruno Oliveira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Alana Maria Cerqueira de Oliveira

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P474 A pesquisa em ciências biológicas: desafios atuais e perspectivas futuras 3 / Organizadora Alana Maria Cerqueira de Oliveira. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-742-7

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.427210612>

1. Ciências biológicas. I. Oliveira, Alana Maria Cerqueira de (Organizadora). II. Título.

CDD 570

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

contato@atenaeditora.com.br

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## APRESENTAÇÃO

A Obra “A pesquisa em ciências biológicas: Desafios atuais e perspectivas futuras 3”, traz ao leitor vinte artigos de relevada importância na área de ciências biológicas. O Foco principal desta obra é a discussão e divulgação científica de pesquisas nacionais, englobando as diferentes áreas de atuação da biologia.

É indubitavelmente evidente o avanço científico nesta área, o que aumenta a importância e a necessidade de atualização e consolidação de conceitos, técnicas, procedimentos e temas.

As pesquisas estão divulgadas na forma de artigos originais e de revisões nos diferentes campos dentro das Ciências Biológicas suas subdivisões ou conexões. Portanto, englobando a: Genética, Biologia molecular, Microbiologia, Parasitologia, Virologia, Patologia e Ecologia. Produzindo assim uma obra transversal que vai do atendimento ao paciente a pesquisa básica.

A obra foi elaborada primordialmente com foco nos profissionais, pesquisadores e estudantes pertencentes às Ciências Biológicas e suas interfaces ou áreas afins. Entretanto, é uma leitura interessante para todos aqueles que de alguma forma se interessam pela área.

Cada capítulo foi elaborado com o propósito de transmitir a informação científica de maneira clara e efetiva, em português, linguagem acessível, concisa e didática, atraindo a atenção do leitor, independente se seu interesse é acadêmico ou profissional.

O livro “A pesquisa em ciências biológicas: Desafios atuais e perspectivas futuras 3”, traz publicações atuais e a Atena Editora traz uma plataforma que oferece uma estrutura adequada, propicia e confiável para a divulgação científica de diversas áreas de pesquisa.

Alana Maria Cerqueira de Oliveira

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **O PAPEL DO FATOR-1 INDUZÍVEL POR HIPÓXIA NA METÁSTASE**

Túlio César Ferreira  
Kelly Cristina Porcena Fortes  
Thiago Sousa da Silva  
Alexandre Pereira dos Santos  
Eduardo Gomes de Mendonça  
Elane Priscila Maciel  
Beatriz Camargo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4272106121>

### **CAPÍTULO 2..... 22**

#### **DOENÇA PERIODONTAL NA COVID-19**

Roberta Maria Pimenta Chadú  
Ana Gabriela Aguiar Caetano Rezende  
Juliana Barbosa de Faria  
Taíssa Cássia de Souza Furtado  
Sanívia Aparecida de Lima Pereira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4272106122>

### **CAPÍTULO 3..... 34**

#### **TESTES PARA AVALIAR RESISTÊNCIA DE UNIÃO EM ODONTOLOGIA: REVISÃO DE LITERATURA**

Renata Vasconcelos Monteiro  
Rodrigo Barros Esteves Lins  
Vitor Schweigert Bona  
Daniela Micheline dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4272106123>

### **CAPÍTULO 4..... 45**

#### **QUALIDADE DE VIDA E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM QUIMIOTERAPIA**

Dalton Luiz Schiessel  
Eduarda Kaczuk Refosco  
Gabriela Datsch Bennemann  
Angélica Rocha de Freitas Melhem  
Caryna Eurich Mazur  
Mariana Abe Vicente Cavagnari

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4272106124>

### **CAPÍTULO 5..... 56**

#### **TESTE DO PEZINHO AMPLIADO NO SUS – EXAME PASSARÁ A RASTREAR MAIS DE 50 DOENÇAS RARAS**

Fernanda Borgmann Reppetto  
Sílvia Muller de Moura Sarmento

Rafael Tamborena Malheiros  
Pietra de Vargas Minuzzi  
Gênifer Erminda Schreiner  
Guilherme de Freitas Teodósio  
Laura Smolski dos Santos  
Elizandra Gomes Schmitt  
Gabriela Escalante Brites  
Luana Tamires Maders  
Mariana Larré da Silveira  
Ilson Dias das Silveira  
Vinicius Tejada Nunes  
Vanusa Manfredini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4272106125>

## **CAPÍTULO 6..... 70**

### **IMPLANTAÇÃO DO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE CRÔNICO DE ALTA DEPENDÊNCIA**

Maria Helane Rocha Batista Gonçalves  
Christian Raphael Fernandes Almeida  
Jonisvaldo Pereira Albuquerque  
Kelly Barros Marques  
Cinara Franco de Sá Nascimento Abreu  
Fernanda Colares de Borba Netto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4272106126>

## **CAPÍTULO 7..... 83**

### **INFECÇÃO URINÁRIA CAUSADA PELA BACTÉRIA OPORTUNISTA *Escherichia coli* UROPATOGÊNICA**

Camila Costa Mendes  
Camila Santiago Pinheiro da Silva  
Adayran Raposo Lacerda  
Olnivânia Mayara Cardozo Almeida  
Mari Silma Maia da Silva  
Domingos Magno Santos Pereira  
Cristiane Santos Silva e Silva Figueiredo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4272106127>

## **CAPÍTULO 8..... 92**

### **RINITE ALÉRGICA E FUNÇÃO PULMONAR POR OSCILOMETRIA DE IMPULSO EM CRIANÇAS PRÉ-ESCOLARES**

Décio Medeiros  
Meyrian Luana Teles de Sousa Luz Soares  
Marco Aurélio de Valois Correia Junior  
Pedro Henrique Teotônio Medeiros Peixoto  
Rita de Cássia da Silva Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4272106128>

**CAPÍTULO 9..... 101**

**DENSIDADE DE INCIDÊNCIA DE *Enterobacteriales* MULTIRRESISTENTES NA UNIDADE NEONATAL DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL, DE 2010 A 2020**

Felipe Crepaldi Duarte  
Gerusa Luciana Gomes Magalhães  
Thilara Alessandra de Oliveira  
Alisson Santana da Silva  
Gabrielle Feijó de Araújo  
Tiago Danelli  
Anna Paula Silva Olak  
Marsileni Pelisson  
Gilselena Kerbauy Lopes  
Jaqueline Dario Capobiango  
Eliana Carolina Vespero  
Márcia Regina Echtes Perugini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4272106129>

**CAPÍTULO 10..... 111**

**A INFLUÊNCIA DA ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL NA DIETA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN**

Ingrid da Silva Santos  
Amanda Daniel  
Natália Tonon Domingues  
Lídia Raquel de Carvalho  
Alice Yamashita Prearo  
Cristina Helena Lima Delambert  
Cátia Regina Branco da Fonseca

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.42721061210>

**CAPÍTULO 11..... 127**

**POTENCIAL PATOGÊNICO E TIPAGEM MOLECULAR DE *Klebsiella pneumoniae* PRODUTORAS DE  $\beta$ -LACTAMASES ISOLADAS EM VÁRIOS PAÍSES**

André Pitondo da Silva  
Mariana de Oliveira-Silva  
Rafael Nakamura da Silva  
Miguel Augusto de Moraes  
Rafael da Silva Goulart  
Amanda Kamyla Ferreira da Silva  
Gisele Peirano  
Johann DD Pitout

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.42721061211>

**CAPÍTULO 12..... 147**

**DETERMINAÇÃO DA SUSCEPTIBILIDADE À VANCOMICINA EM ISOLADOS CLÍNICOS HOSPITALARES DE *Staphylococcus aureus***

Tiago Danelli  
Felipe Crepaldi Duarte

Thilara Alessandra de Oliveira  
Ana Paula Dier  
Maria Alice Galvão Ribeiro  
Stefani Lino Cardim  
Gerusa Luciana Gomes Magalhães  
Guilherme Bartolomeu Gonçalves  
Marsileni Pelisson  
Eliana Carolina Vespero  
Sueli Fumie Yamada-Ogatta  
Márcia Regina Eches Perugini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.42721061212>

**CAPÍTULO 13..... 157**

ATIVIDADE ALEOPÁTICA DO EXTRATO AQUOSO DE DIFERENTES ÓRGÃOS DE *Kielmeyera coriacea* MART. & ZUCC. NA GERMINAÇÃO DE *Lactuca sativa* L

Carla Spiller  
Maria de Fatima Barbosa Coelho  
Elisangela Clarete Camili  
Ludmila Porto Piton  
Sharmely Hilares Vargas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.42721061213>

**CAPÍTULO 14..... 168**

RELATOS SOBRE A UTILIZAÇÃO DE RESÍDUOS AGROINDUSTRIAIS COMO SUBSTRATO PARA A PRODUÇÃO DE LIPASES MICROBIANA

Eduardo Henrique Santos Guedes  
André Leonardo dos Santos  
Andréia Ibiapina  
Camila Mariane da Silva Soares  
Aynaran Oliveira de Aguiar  
Patrícia Oliveira Vellano  
Lucas Samuel Soares dos Santos  
Gessiel Newton Scheidt  
Marcos Giongo  
Aloísio Freitas Chagas Junior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.42721061214>

**CAPÍTULO 15..... 185**

ESPÉCIES EXÓTICAS INVASORAS: ESTRATÉGIA DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA EM PODCAST DE SCIENCETELLING E EDUTRETENIMENTO

Juliana Galvão de Carvalho Argento  
Waldiney Mello

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.42721061215>

**CAPÍTULO 16..... 196**

EFEITOS DOS NEONICOTINOIDES EM *Apis mellifera* E IMPACTOS SOBRE A

## POLINIZAÇÃO

Daiani Rodrigues Moreira  
Adriana Aparecida Sinópolis Gigliolli  
Cinthia Leão Figueira  
Douglas Galhardo  
Vagner de Alencar Arnaut de Toledo  
Maria Claudia Colla Ruvolo-Takasusuki

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.42721061216>

### **CAPÍTULO 17..... 211**

**BURITI (*Mauritia flexuosa* L): IMPORTÂNCIA ECOLÓGICA E OS IMPACTOS DA AÇÃO HUMANA SOBRE A POPULAÇÃO DE BURITIZEIROS EM CIDADES DA REGIÃO LESTE MARANHENSE**

Milton de Sousa Falcão  
Francisca das Chagas Oliveira  
Glaziane Soares Alvarenga  
Claudio Wesley Diniz do Carmo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.42721061217>

### **CAPÍTULO 18..... 218**

**GRUPOS FUNCIONAIS DO FITOPLÂNCTON COMO INDICADORES DA QUALIDADE DA ÁGUA DO RESERVATÓRIO PONTE DE PEDRA (MT/MS, BRAZIL)**

Camila Silva Favretto  
Simoni Maria Loverde-Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.42721061218>

### **CAPÍTULO 19..... 233**

**NOVO USO PARA O FILTRO EM PROFUNDIDADE CLARISOLVE® EM SUBSTITUIÇÃO À CENTRIFUGAÇÃO CLÁSSICA NA PURIFICAÇÃO DE PROTEÍNAS POR PRECIPITAÇÃO SELETIVA**

Mirian Nakamura Gouvea  
Bruna de Almeida Rocha  
Alexandre Bimbo  
Juliana Roquetti dos Santos  
Elisabeth Christina Nunes Tenório  
Victor Gabriel Abramant de Sousa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.42721061219>

### **CAPÍTULO 20..... 245**

**VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS FERMENTATIVOS: TEMPERATURA E AGITAÇÃO NA PRODUÇÃO DE ETANOL CELULÓSICO UTILIZANDO RESÍDUOS DA INDÚSTRIA FARINHEIRA**

Ágata Silva Cabral  
Mariane Daniella da Silva  
Crispin Humberto Garcia-Cruz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.42721061220>

<b>SOBRE A ORGANIZADORA.....</b>	<b>258</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO.....</b>	<b>259</b>

## O PAPEL DO FATOR-1 INDUZÍVEL POR HIPÓXIA NA METÁSTASE

Data de aceite: 01/11/2021

Data de submissão: 16/09/2021

### **Túlio César Ferreira**

Centro Universitário ICESP  
Brasília – DF

<http://lattes.cnpq.br/8973534977251583>

### **Kelly Cristina Porcena Fortes**

Centro Universitário ICESP  
Brasília – DF

### **Thiago Sousa da Silva**

Centro Universitário ICESP  
Brasília – DF

### **Alexandre Pereira dos Santos**

Centro Universitário ICESP  
Brasília – DF

<http://lattes.cnpq.br/2750971103839625>

### **Eduardo Gomes de Mendonça**

Centro Universitário ICESP  
Brasília – DF

<http://lattes.cnpq.br/8989382342757236>

### **Elane Priscila Maciel**

Centro Universitário ICESP  
Brasília – DF

<http://lattes.cnpq.br/1441611405331165>

### **Beatriz Camargo**

Centro Universitário ICESP  
Brasília – DF

<http://lattes.cnpq.br/7668346609920675>

**RESUMO:** O câncer é um crescimento descontrolado das células onde ocorre um conjunto de várias falhas acumuladas ao longo de anos levando um descontrolo do ciclo celular. O desenvolvimento do câncer fornece as células mutantes vantagens proliferativas e de sobrevivência. Uma das características mais marcantes do tumor sólido é a hipóxia, que atua como um selecionador de células mutantes para melhor adaptação em um ambiente inóspito. Neste cenário de hipóxia, tumores malignos secretam sinais ativando uma potente proteína heterodimérica, o Fator-1 Induzido por Hipóxia (HIF-1), responsável por controlar esse *feedback* celular em frente à hipóxia. Portanto, as células cancerígenas utilizam o HIF-1 como mecanismo de sobrevivência à hipóxia e a falta de nutrientes. O propósito deste trabalho é investigar qual o papel do HIF-1 nos tumores sólidos e qual a sua relação com a metástase, pois no câncer de tumor sólido o HIF -1 é regulado, principalmente, pela hipóxia tumoral, que levará a estabilização dessa proteína, fazendo com que seja expressa e ativada, para assim poder atuar. Conforme a necessidade, poderá vir a regular e a mediar diversos genes para sobrevivência, crescimento e, por fim, possa sofrer metástase. Levando a concluir que o HIF-1 medeia o crescimento tumoral, levando-os a alcançar os vasos sanguíneos de tecidos próximos, por meio da angiogênese, atingindo a circulação, e assim ocorra a metástase. E por estar envolvido coordenando diversos genes da cadeia metastática, o HIF-1 vem se tornando atrativo para novas estratégias terapêuticas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Genes alvos; Hipóxia;

Alvos terapêuticos; Tumor; Efeito de Warburg.

## THE ROLE OF HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1 IN METASTASIS

**ABSTRACT:** Cancer is an uncontrolled growth of cells wherein a set of several failures accumulated over the years that occurs leading to a loss of the cell cycle control. The development of cancer cells provides mutant proliferative and survival advantages. One of the most striking features of solid tumor is hypoxia, which acts as a selector of mutant cells for better adaptation in an inhospitable environment. In this scenario of hypoxia, malignant tumors secrete signals that activate a potent heterodimeric protein, the Hypoxia Induced Factor-1 (HIF-1), responsible for controlling this cellular feedback in front of hypoxia, however, the cancer cells use HIF-1 as a mechanism of survival to hypoxia and lack of nutrients. The purpose of this work is to investigate the role of HIF-1 in solid tumors and its relation to metastasis, because in solid tumor cancer, HIF-1 is mainly regulated by tumor hypoxia, which will lead to the stabilization of this protein, and it is expressed and activated, in order to be able to act. As needed, it may regulate and mediate several genes for survival, growth, and ultimately, metastasis. In conclusion, HIF-1 mediates tumors growth, leading them to reach the blood vessels of nearby tissues, through angiogenesis, reaching the circulation, and thus metastasis. And because it is involved by coordinating several genes in the metastatic chain, HIF-1 has become attractive for new therapeutic strategies.

**Keywords:** Target genes; Hypoxia; Target therapeutic; Tumor; Warburg effect

## 1 | INTRODUÇÃO

Os organismos aeróbios precisam adequadamente de oxigênio ( $O_2$ ) para a sobrevivência, pois é um gás de extrema importância, principalmente, para respiração celular (WIGERUP; PAHLMAN e BEXELL, 2016). As células têm mecanismos extras e intracelulares que monitoram a homeostase de  $O_2$ , pois, para a maioria dessas células ele é necessário para a produção adequada de ATP e, dessa forma, fazerem corretamente as suas funções metabólicas. Alterações nos níveis de  $O_2$ , a privação (hipóxia) ou excesso (hiperóxia), podem acarretar danos irreparáveis (ZIELLO; JOUIN e HUANG, 2007; FERREIRA, 2006). Mas nem sempre a hipóxia é maléfica, possuindo função de suma importância, sendo benéfica na fisiologia e no desenvolvimento de mamíferos (CASTRO, 2014; ZIELLO; JOUIN e HUANG, 2007), visto que é considerado hipóxia, apenas quando a quantidade de  $O_2$  encontra-se a patamares críticos de disponibilidade (CASTRO, 2014; FRAGA, RIBEIRO e MEDEIROS, 2009).

Entretanto, há um fator que regula o *feedback* celular em frente à hipóxia e, também, da homeostase do  $O_2$ , o fator-1 de transcrição induzido por hipóxia (HIF-1), que vai ativar genes que possuem o intuito de aumentar a acessibilidade e a ajustar o metabolismo em frente à privação de oxigênio (FRAGA, RIBEIRO e MEDEIROS, 2009). Trata-se de proteína heterodimérica, composta por duas subunidades, a subunidade beta (HIF-1beta) e a alfa (HIF-1alfa), que é altamente expressa apenas em estado de hipóxia (CASTRO, 2014; SEMENZA, 2010). Todavia, variados fatores podem regular e inativar o HIF-1 (CASTRO,

2014; FRAGA; RIBEIRO e MEDEIROS, 2009). O principal regulador é o oxigênio, também os oncogenes podem estabilizar ou degradá-la. Outro fator de regulação é a hipóxia tumoral (FRAGA; RIBEIRO e MEDEIROS, 2009), as quais para sobreviverem induzem a angiogênese, por possuírem uma grande demanda energética (ZIELLO; JOUIN e HUANG, 2007), formando vasos sanguíneos desorganizados e com uma inadequada estrutura. Há estudos que propõe a relação de angiogênese/metástase, o que leva a acreditar que existe uma correlação com a superexpressão do HIF-1 (FRAGA; RIBEIRO e MEDEIROS, 2009), pois, é o principal indutor da angiogênese (ZIELLO; JOUIN e HUANG, 2007).

Além de tudo, o HIF-1 encontrar-se, ainda envolvido em diversas etapas do processo metastático, a principal causa de morte relacionada ao câncer e a superexpressão do HIF-1 foi associada à dificuldade no tratamento e na queda da sobrevida (WIGERUP; PAHLMAN e BEXELL, 2016). Por isso o objetivo deste trabalho, é abordar qual o papel do HIF-1 nos tumores sólidos e a qual a sua relação nas metástases.

## 2 | METODOLOGIA

Foi feito uma revisão bibliográfica de artigos pesquisados em bancos de dados online PUBMED, LILACS, MEDLINE, entre os períodos de 2008 à 2018, salvo os de importância científica, utilizando como palavras-chave: *hipoxia inducible-factor 1; hif-1 and metastases; target genes e metabolism*. Também foram utilizados alguns livros e tese de doutorado.

## 3 | REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 Câncer

O câncer é um crescimento descontrolado das células, um conjunto de várias falhas acumuladas ao longo dos anos, e que não obedecem aos controles do ciclo celular genético (LODISH *et al.*, 2005, p. 933). Com o passar dos anos, na vida adulta, a regulação gênica desde o nascimento, crescimento, proliferação, diferenciação e morte celular, perdem gradativamente esse mecanismo de regulação (SANTOS, 2013, p. 23). O desenvolvimento do câncer é um resultado de células com mutações que fornecem sobrevivência e vantagens proliferativas (FEITELSON *et al.*, 2015).

As neoplasias (novo crescimento) são classificadas como benignas ou malignas (INCA, 2011, p. 19; LODISH *et al.*, 2005, p. 935). Neoplasias benignas ou tumores benignos assemelham-se as células normais em termos de funcionalidade, crescimento lento e organizado. Podem formar uma capa fibrosa delimitando sua extensão, tornando-se um bom alvo para cirurgia. Porém, seu tamanho pode interferir na função normal de algum órgão (LODISH *et al.*, 2005, p. 935).

Em contraste, neoplasias malignas ou tumores malignos, são mais agressivos, crescem de maneira descontrolada e se dividem mais rapidamente (LODISH, *et*

al. 2005, p. 935). Duas habilidades cruciais para o câncer maligno é a imortalidade celular, produzindo inúmeros descendentes e a angiogênese, formação de novos vasos sanguíneos (SCHULTZ, 2011, p. 1040). Quando esses tumores crescem, podem alcançar outros tecidos próximos, principalmente o sistema circulatório, criando a metástase, que é uma proliferação secundária (LODISH *et al.* 2005, p. 935).

### 3.2 Câncer e hipóxia

A formação do tumor e a distância dos vasos sanguíneos que transportam oxigênio e nutrientes criam um ambiente inadequado para sobrevivência das células mutantes (IKEMORI e SAITO, 2013, p. 142). Em um cenário de hipóxia (baixa concentração de oxigênio), os tumores malignos, secretam sinais angiogênicos, ativando uma potente proteína, o fator-1 induzível por hipóxia (HIF-1alfa), que por sua vez, ativa a transcrição de genes pró-angiogênicos como o Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF) (ALBERTS *et al.*, 2010, p. 1210-1211), Fator de Crescimento Fibroblástico Básico (BFGF), Fator de Crescimento Tumoral alfa (TGF $\alpha$ ) (LODISH *et al.*, 2005, p. 936) (Figura 1).

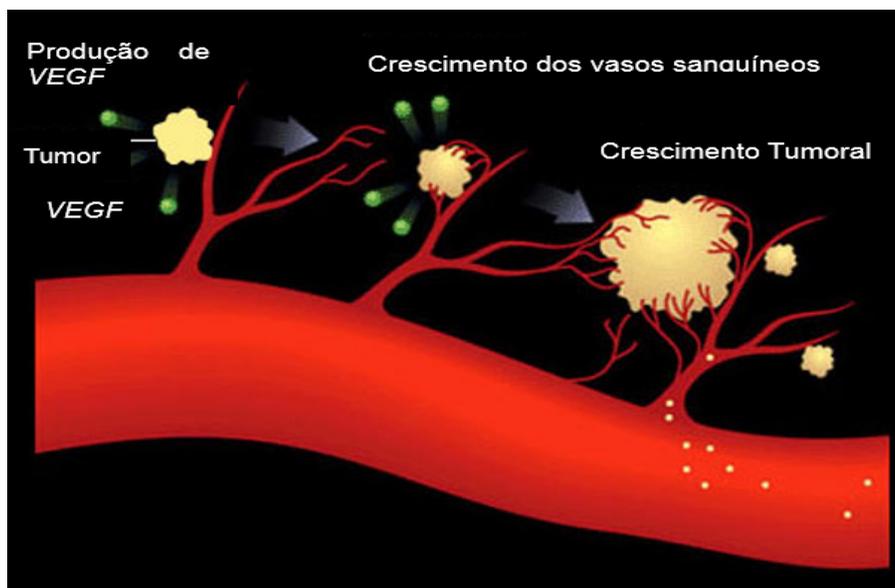


Figura 1. Mecanismo de ativação tumoral pela secreção do Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF) promovendo o crescimento de novos vasos sanguíneos permitindo a progressão do crescimento tumoral. Fonte: Rampling *et al.* (1994).

A hipóxia atua como um selecionador de células mutantes que poderão se adaptar melhor em um ambiente inóspito (ALBERTS *et al.*, 2010, p. 1210). A condição de hipóxia no microambiente tumoral cria um pH baixo atingindo valores iguais a 5,8, sendo a média

igual 7, comparando com o tecido normal que é de 7,5. O pH baixo é uma consequência da produção de lactato, fruto do metabolismo anaeróbico, que acidifica o ambiente, uma característica de tumores malignos, importante para metástase e ruim para o tratamento com quimioterapia e radioterapia (MACHADO e CHAMMAS, 2013, p. 161-162). Por isso a primeira mudança diferenciadora entre células neoplásicas e normais é a taxa de proliferação de células elevada e a diminuição da morte celular, por causa da elevação da expressão dos fatores de sobrevivência e crescimento (SONI e PADWARD, 2017).

## 4 | FATOR-1 INDUZIDO POR HIPÓXIA (HIF)

### 4.1 Estrutura

O fator-1 induzido por hipóxia (HIF) é uma proteína heterodimérica que foi descoberta no ano de 1991 por Wang e Semenza (SEMENZA *et al.*, 1991) quando se estudava a hipóxia induzida pela eritropoiese (KOYASU *et al.*, 2018; HUBBI e SEMENZA, 2015; MASOUND e LI, 2015). O HIF-1 regula a hipóxia (PALAZON *et al.*, 2014), atuando como um fator de transcrição, detectando e respondendo à baixa nos níveis de oxigênio tecidual (WIGERUP; PAHLMAN e BEXELL, 2016), além de regular a homeostase do oxigênio (SAMANTA *et al.*, 2014). Composto-se de duas subunidades: uma subunidade alfa (HIF-1alfa) e outra beta (HIF-1beta) (Figura 2). Observa-se que ambas as proteínas possuem domínios importantes para formar o heterodímero e permitir a ligação do HIF-1 em regiões específicas dos genes alvos (bHLH-PAS-A/B). Outro domínio pode ser encontrado tanto na subunidade alfa como na beta, o qual está relacionado com a regulação da sua estabilidade pós-traducional e transativação, o domínio TAD (domínio de transativação), entretanto, a subunidade HIF-1beta possui apenas um, o domínio C-TAD (ZIELLO; JOVIN e HUANG, 2007). Os outros têm somente na subunidade alfa: o domínio de degradação dependente de oxigênio (ODD) (região onde ocorre o controle da sua estabilização na ausência de oxigênio), dois domínios de transativação (TAD) (região importante onde se ligam proteínas acessórias na transcrição de genes-alvos) e domínios de sinalização nuclear (NSL- localizado nas regiões C-TAD e N-TAD; região necessária para direcionar o HIF-1 para a região nuclear após a sua síntese) (SONI e PADWARD, 2017) e domínio inibitório (ID ou IH) e regula negativamente os domínios de transativação (SONI e PADWARD, 2017; PAWLUS *et al.*, 2013).

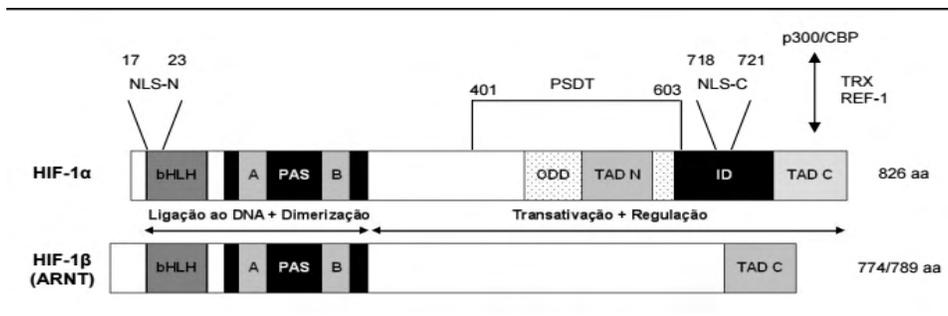


Figura 2. Representação esquemática das proteínas que constituem as duas subunidades do HIF-1 humano (FERREIRA, 2006).

A subunidade alfa é sensível ao oxigênio, enquanto que a subunidade beta é onipresente e constitutivamente expressa. A subunidade beta (HIF-1beta) é também conhecida como ARNT (sigla em inglês para translocador nuclear do receptor de aril hidrocarboneto) (WIGERUP, PAHLMAN e BEXELL, 2016; CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016).

A subunidade HIF-1beta é uma proteína nuclear, enquanto que a subunidade HIF-1 alfa é transportada do citoplasma para núcleo somente em condições de hipóxia (LATHA e SADDALA, 2017).

A heterodimerização da subunidade HIF-1 alfa e HIF-1 beta se dá através dos domínios HLH e PAS, de ambos. O HIF-1 ativo reconhece e se liga aos elementos de resposta à hipóxia (HRE) presentes em centenas de genes (MAJMUNDAR; WONG e SIMON, 2010). Além do mais, o bHLH-PAS são essenciais para permitir que haja a heterodimerização (MASOUND e LI, 2015), portanto, o que regula essa dimerização entre as subunidades são essa interação entre os domínios bHLH de ambos (FRAGA; RIBEIRO e MEDEIROS, 2009).

O domínio de degradação dependente de oxigênio (ODD) da subunidade HIF-1 alfa, fica dentro do qual se encontram localizados os domínios de transativação (TADs) (WIGERUP; PAHLMAN e BEXELL, 2016). O ODD trata-se de um domínio contendo os aminoácidos serina e prolina, que são importantes na estabilização da proteína, sendo que o N-TAD é responsável por estabilizar e o C-TAD modular a transcrição de genes alvos (SONI e PADWARD, 2017) em condições de hipóxia (YU; TANG e SUN, 2017).

Atualmente já existe um melhor conhecimento sobre a família dos fatores de transcrição, visto que há três isoformas da subunidade alfa: o HIF-1 alfa, HIF-2 alfa e HIF-3 alfa (SALLAIS *et al.*, 2017; SPIRINA *et al.*, 2017; CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016). (Figura 3). O HIF-1 alfa é expresso em todas as células, porém, as outras (HIF-2 alfa e 3 alfa) são expressos em apenas em alguns tecidos, visto que a subunidade HIF-3 alfa é a menos estudada (MAJMUNDAR; WONG e SIMON, 2010; CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016). O HIF-1 alfa e 2 alfa possuem um domínio de transativação

N-terminal e outro C-terminal (N-TAD e C-TAD) e ambos atuam como reguladores positivos da transcrição enquanto o HIF-3alfa só possui o N-TAD (YU; TANG e SUN, 2017).

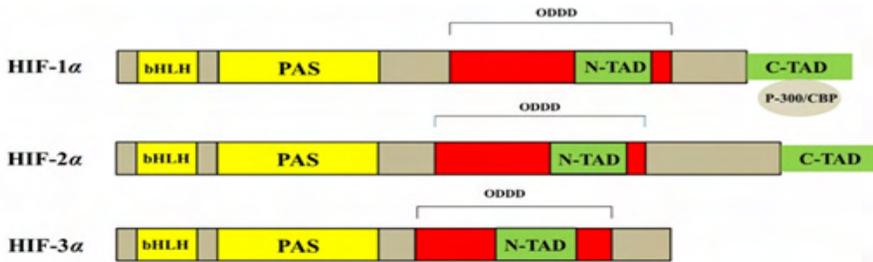


Figura 3. Representação esquemática das isoformas do HIF-alfa e os domínios funcionais (bHLH, PAS, TAD). HIF 1 $\alpha$  e HIF-2 $\alpha$  compartilham alto grau de semelhança de sequência de aminoácidos e ambos têm dois domínios de transativação (TADs) distintos (C-TAD e N-TAD), que são importantes para a interação com co-ativadores da transcrição. Em contraste, o HIF-3 $\alpha$  tem apenas N-TAD (MASOUND e LI, 2015).

## 4.2 HIF-1: Regulação e Expressão

Os mecanismos reguladores que possuem o maior impacto sobre a atividade do HIF-1 alfa, são aqueles que ocorrem por meio de modificações pós-traducionais da proteína HIF-1 alfa (KOYASU *et al.*, 2018). Entre os principais mecanismos reguladores pós-traducionais da estabilidade da subunidade HIF-1 alfa a disponibilidade de oxigênio e é considerada a crucial (PALAZON *et al.*, 2014; SEMENZA, 2012). A regulação acontece em níveis múltiplos, porém, o mais influente mecanismo é aquele mediado pela dependência de enzimas dioxigenase e pelo sistema mediado pela via ubiquitina-proteassoma, os quais levam à degradação da subunidade HIF-1 alfa quando há a disponibilidade de oxigênio no tecido (KOYASU *et al.*, 2018). Todavia, geralmente, o HIF-alfa encontra-se em altos níveis de expressão em situações de hipóxia (DEVINE *et al.*, 2017), pressupondo que há diferenças nos mecanismos de regulação e expressão da subunidade alfa em relação ambientes hipóxico e normóxico.

A normóxia é responsável pela regulação negativa do HIF-alfa (MASOUND e LI, 2015). Sob essa condição o HIF-1 alfa possui uma meia-vida curta, logo é degradado rapidamente (HUBBI e SEMENZA, 2015; MASOUND e LI, 2015) pelo sistema proteassômico. O tempo de meia-vida é em torno de 5-10 minutos (MASOUND *et al.*, 2015), ocorrendo a degradação do HIF-1 alfa antes mesmo da sua translocação para o núcleo (PARK *et al.*, 2017). Um grupo de proteínas dioxigenases (MASOUND e LI, 2015; BROCATO; CHERVOSA e COSTA, 2014), conhecidas como prolil hidroxilases (PHD 1, PHD 2 e PHD 3) estão ativadas em condições de normóxia e fazem a hidroxilação do HIF-1 alfa, em resíduos específicos de prolina (posições 402 e 564) presentes no domínio de degradação dependente (ODD) do HIF-1 alfa. Após à hidroxilação do HIF-1 alfa a proteína supressora de tumor von Hippel-Lindau (VHL), a qual faz parte de um complexo de ubiquitinação, liga-se a estes resíduos de prolinas hidroxilados e

mediará a degradação pela via proteossômica, (KOYASU *et al.*, 2018; SALLAIS *et al.*, 2017; CHEN e LOU, 2017).

As enzimas dioxigenases usam o 2-oxoglutarato (2-OG) e o oxigênio como substratos para hidroxilarem os resíduos de prolina do HIF-1alfa, além de requerem co-fatores como ferro (2+) e ascorbato (CHEN e LOU, 2017; MASOUND e LI, 2015; BROCATO; CHERVOSA e COSTA, 2014). Por isso, para haver a hidroxilação de resíduos de prolina é preciso de níveis suficiente de oxigênio (MASOUND e LI, 2015), e, além do mais, a hidroxilação servirá como forma de sinalizador para pVHL, o qual marcará a subunidade alfa para ser degradada (WIGERUP; PAHLMAN e BEXELL, 2016).

Outra hidroxilase que possui um papel importante na inativação do HIF-alfa em condições de normóxia é o Fator Inibidor do HIF-1 (FIH1) (KOYASU *et al.*, 2018; SALLAIS *et al.*, 2017; CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016) ou asparaginil hidroxilase (MASOUND e LI, 2015). Esse fator regula a atividade transcricional do HIF-alfa. O resíduo de asparagina (posição 803) que é hidroxilado pelo FIH1 se localiza no domínio C-TAD do HIF-1alfa, que quando hidroxilado impede sua ligação com o seu co-ativador transcricional, o p300/CBP (SALLAIS *et al.*, 2017; PALAZON *et al.*, 2014). O FIH1 atua principalmente na região nuclear regulando o complexo de transcrição do HIF-1 (impede formação do complexo HIF-1 e coativadores p300/CBP), enquanto que as PHDs atuam na região citoplasmática regulando a sua estabilidade (LIANG *et al.*, 2015). Em resumo a via de regulação dependente do oxigênio têm uma série de modificações pós-traducionais, a via que envolve o pVHL que regula a estabilidade da subunidade alfa, e a via que independe de pVHL, via do FIH-1, a qual regula a transativação do HIF-1 (MASOUND e LI, 2015).

Sob hipóxia as PHDs são inativadas (CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016; HUBBI e SEMENZA, 2015) e o FIH1 é inibido (SALLAIS *et al.*, 2017), ou seja, haverá uma diminuição na hidroxilação dependente dessas proteínas (PALAZON *et al.*, 2014), deixando o HIF-alfa livre para ser transcionalmente ativo (SALLAIS *et al.*, 2017). Isto levará a estabilização da proteína HIF-1 alfa, além de adquirir características de transativação (KOYASU *et al.*, 2018), ou seja, haverá o transporte da subunidade HIF-alfa para dentro do núcleo (YANG, N. *et al.*, 2016; ZEPEDA *et al.*, 2014). Desta forma, ocorrerá um acúmulo da subunidade HIF-1alfa (BURROUGHS *et al.*, 2014) e o mesmo irá interagir com a subunidade HIF-1beta, formando o heterodímero HIF-1 ativo (CASTRO, 2014; MAJMUNDAR; WONG e SIMON, 2010).

Um complexo de transcrição será formado no núcleo; é a junção do HIF heterodímero com os co-ativadores (p300/CBP) (BURROUGHS *et al.*, 2014), que irá se ligar ao DNA em locais específicos contendo uma sequência de nucleotídeos 5'-RCGT-3' (R= purina, A ou G) dentro dos Elementos Responsivos à Hipóxia (HREs) (HU *et al.*, 2014; BURROUGHS *et al.*, 2014), que são regiões promotoras dos genes alvos (SALLAIS *et al.*, 2017; WIGERUP; PAHLMAN e BEXELL, 2016; HU *et al.*, 2014) localizado ao redor ou nas regiões promotoras de cada gene (KOYASU *et al.*, 2018) e assim ativa a transcrição de centenas de genes alvos

com o intuito de coordenar a resposta à hipóxia (SALLAIS *et al.*, 2017; HUBBI e SEMENZA, 2015; PAWLUS *et al.*, 2013). Portanto, são nas células e tecidos submetidos às condições de hipóxia em que se pode encontrar um alto nível de expressão do HIF-1 alfa e detectar seus genes alvos (KOYASU *et al.*, 2018).

Além das vias já citadas, outras vias podem regular os HIF-1 alfa que não dependem de hipóxia (ZIELLO; JOVIN e HUANG, 2007), como fatores de crescimento, citocinas (MASOUND e LI, 2015; TANG e YU, 2012; ZIELLO; JOVIN e HUANG, 2007) e outras vias de sinalização como a via fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e a via Proteína-quinase ativada por mitógeno (MAPK) (TANG e YU, 2012; ZIELLO; JOVIN e HUANG, 2007).

## 5 | METABOLISMO

O oxigênio é um elemento essencial para que ocorra a produção adequada de ATP na mitocôndria das células aeróbias para que assim atividades metabólicas possam ser realizadas de forma eficiente (ZIELLO; JOVIN e HUANG, 2007).

Quando o oxigênio é acessível, a célula produz a maior parte de ATP pela via da fosforilação oxidativa, porém, no ambiente hipóxico ocorre uma mudança para o metabolismo anaeróbico, possibilitando a produção de energia. Porquanto, o HIF-1 é o principal coordenador dessa mudança, através da indução de várias enzimas glicolíticas e dos Transportadores de Glicose (*GLUTs*) (MASOUND e LI, 2015; BURROUGHS *et al.*, 2014; SEMENZA, 2012; ZIELLO; JOVIN e HUANG, 2007). Segundo Semenza (2012), o HIF-1 medeia a transição do metabolismo oxidativo para o glicolítico através da regulação de quatro fatores; PDK1, LDH-A, BNIP3 e BNIP3L. O PDK1 codifica a Piruvato Desidrogenase Quinase 1 que fosforila e inativa a enzima Piruvato Desidrogenase (PDH), inibindo assim a conversão de Piruvato em Acetil-Coenzima A para entrada no ciclo TCA (ácido tricarbóxico). O *LDHA* codifica Lactato Desidrogenase A que converte o piruvato em lactato, e a *BNIP3* e *BNIP3L* medeiam a autofagia seletiva mitocondrial (DAI *et al.*, 2017; ZIELLO; JOVIN e HUANG, 2007).

Como resultados da glicólise anaeróbica temos a diminuição da produção de EROs (espécies reativas de oxigênio), gerada pela fosforilação oxidativa e o acúmulo do lactato, que se não for evitada poderá levar a acidose hipóxica, acarretando na diminuição do pH intracelular, em dano celular e a morte. No entanto, o HIF-1 ativa a síntese de transportadores de monocarboxilato (por exemplo, MCT) que expulsa o lactato para o espaço extracelular (DAI *et al.*, 2017; BURROUGHS *et al.*, 2014) e CA-9 e -12, (enzimas anidrases carbônicas 9 e 12), que usam o gás carbono ( $\text{CO}_2$ ) para gerar bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) para minimizar os efeitos da acidose e aumentar sobrevivência celular (BURROUGHS *et al.*, 2014).

## 6 | EFEITO WARBURG

As células tumorais mesmo na presença de ambientes em condições normais de tensão de oxigênio utilizam preferencialmente a via glicolítica como via geradora de energia, fenômeno conhecido como efeito Warburg, e o HIF-1 $\alpha$  possui um papel central nessa mudança no metabolismo, da fosforilação oxidativa de glicose para a glicolítica (MASOUND e LI, 2015), que, contudo, é menos eficiente (DAI *et al.*, 2017; MASOUND e LI, 2015). A glicólise ocorre no citosol, produzindo duas moléculas de ATP, contra 38 produzidas a partir da oxidação da glicose na mitocôndria (DAI *et al.*, 2017). Além disso, o HIF, influencia as várias vias chaves do metabolismo do tumor e são elas as vias das pentoses fosfatos (PPP), lipídios, ácidos nucleicos e metabolismo dos aminoácidos (CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016; MAJMUNDAR; WONG e SIMON, 2010).

No início da década de 1920, Otto Warburg descreveu pela primeira vez um fenômeno chamado de glicólise aeróbica ou efeito Warburg (CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016; LU; TAN e CAI, 2015), propondo a ideia em que há uma diferença no metabolismo tumoral e metabolismo de uma célula normal, que depende de glicólise para produção de energia, mesmo havendo oxigênio (CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016; PAVLIDES *et al.*, 2009). Definindo, o efeito Warburg é um fenômeno onde a maioria das células cancerosas usa uma alta taxa de glicose para produção de energia, mas não através da fosforilação oxidativa, mesmo que haja disponibilidade de oxigênio. Do qual, é considerado uma assinatura característica das células tumorais (LEE, S. *et al.*, 2017; BAN *et al.*, 2017) (Figura 4)

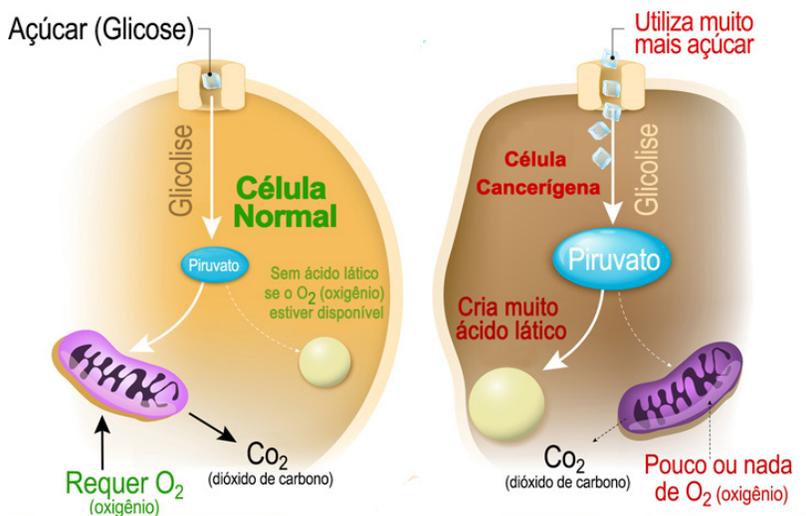


Figura 4. Diferenças metabólicas entre uma célula normal e uma célula cancerígena. Quando há uma disponibilidade de oxigênio, em uma célula normal a glicose gera energia principalmente pela fosforilação oxidativa na mitocôndria, enquanto em uma célula cancerígena ocorre a glicólise aeróbica no citosol. Fonte: GeneWei.com.

Havia uma ideia em que as células usam glicose apenas para produzir ATP quando não há oxigênio disponível. Porém, houve uma mudança quanto a isto, pois, já se sabe que as células mudam o metabolismo oxidativo para glicolítico antes mesmo de ocorrer a limitação da disponibilidade de oxigênio, ou seja, não é somente para produção de energia, mas para evitar a produção de radicais livres de oxigênio (ROS), os quais em níveis elevados levam a disfunção e morte celular, manter a homeostase redox e, assim, garantir sobrevivência celular (SEMENZA, 2017).

O HIF-1 é um importante mediador do efeito Warburg, pois, estimula a expressão e ativação das isoformas das enzimas glicolíticas, as quais são diferentes das encontradas em células normais, como, por exemplo, PKM2 (Piruvato Quinase Isoforma M2) que é determinante na glicólise (SONI e PADWARD, 2017). A glicólise permite que as células cancerígenas possam evitar a produção excessiva de ERO, que é gerado pela oxidação da glicose, portanto, sendo uma vantagem adaptativa de sobrevivência (LU; TAN e CAI, 2015).

A complexa rede que leva ao fenômeno de Warburg incluem alterações mitocôndrias, elevada taxa de limitação das enzimas na glicólise envolvendo isoformas específicas como a PKM2 e Hexoquinase 2 (HK2), regulação intracelular do pH e mudança induzida por hipóxia para metabolismo anaeróbico (CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016). A PKM2 irá estimular a atividade do HIF-1, ao unir-se a ele (SONI e PADWARD, 2017). Há relatos do HIF-1 ativando a transcrição de PKM2, que é a responsável por aumentar a ligação do HIF-1 aos motivos HREs dos genes alvos, recrutamento da *p300* e transativação de genes alvos (BROCATO; CHERVONA e COSTA, 2014). E este aumento no consumo de glicose que fornece um suporte anabólico para proliferação e aumentar a capacidade antioxidante, o desvio do destino do piruvato para longe da oxidação mitocondrial fazendo com que as células evitem a produção excessiva de ROS, são benefícios que o efeito de Warburg traz para as células tumorais (LU; TAN e CAI, 2015). Então os níveis ROS vão estar reduzidos, a produção dos metabólitos intermediários vai estar alta para a biossíntese macromolecular e acidificação do microambiente extracelular devido à excreção do lactato (CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016) e é, exatamente, por isso que as células cancerígenas estão melhor preparadas para tolerar o estresse oxidativo, sendo o metabolismo oxidativo um antagonista da metástase (LU; TAN e CAI, 2015).

Nas células normais a degradação da glicose é para que haja quase que uma produção máxima de energia e de forma exclusiva, privando as células das biossínteses dos blocos de construção. Diferentemente das células cancerosas, onde o consumo de glicose é, principalmente, para fornecer constantemente intermediários glicolíticos (produtos da quebra da glicose) para que as necessidades anabólicas sejam supridas possibilite uma alta divisão celular. Por isso os intermediários glicolíticos demonstram ser mais importantes que o piruvato, que é o seu produto final. E é exatamente por isso que as células cancerígenas utilizam diversos métodos para retardar a última fase da glicólise pela Piruvato Quinase (PKM), para que ocorra o acúmulo de intermediário glicolíticos para a biossíntese. Além do

mais, os metabólitos intermediários são precursores que podem ser desviados para outras vias anabólicas, como a via das pentoses fosfatos (PPP), vias séricas e triacilglicerol para síntese de aminoácido, nucleotídeos e lipídios (LU; TAN e CAI, 2015).

## 71 METÁSTASE

A expansão e a progressão, seguida por adaptações e alterações genéticas são características que compõem o desenvolvimento do tumor (CUYAR *et al.*, 2009, p. 134). Após as transformações neoplásicas, que primeiramente precisa impedir os mecanismos que impedem a proliferação desenfreada como a apoptose (morte celular programada) ou sinalização de *feedback* negativo (CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016), para que haja o crescimento de células malignas, estas irão passar por diversas etapas: sofre uma proliferação sustentada, logo após uma evasão de superexpressão do crescimento, resistência a morte celular; uma imortalidade replicativa; evasão da destruição imunológica; inflamação do tumor; ativação da invasão e da metástase; indução da angiogênese; instabilidade genômica e alterações do metabolismo (LEE *et al.*, 2017; CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016).

A característica mais marcante do tumor sólido com rápido crescimento é a hipóxia (LEE *et al.*, 2017; LU; TAN e CAI, 2015), quase que de forma universal (LU; TAN e CAI, 2015). Os tumores sólidos, frequentemente, têm níveis altíssimos do acúmulo de HIF-1alfa (MAJMUNDAR; WONG e SIMON, 2010). O aumento na proliferação das células cancerosas, com produção de alta celularidade tumoral e aumento no consumo de oxigênio (JU *et al.*, 2017; JOHNSON *et al.*, 2017), mas como o fluxo sanguíneo é, frequentemente, comprometido em tumores sólidos, faz com que haja regiões intratumorais em que as tensões de oxigênio encontram-se baixos (JOHNSON, SOWDER e GIACCIA, 2017; RANKIN e GIACCIA, 2016). Essas variações do oxigênio surgem de vasos sanguíneos anormais, estrutural e funcionalmente (JOHNSON, SOWDER e GIACCIA, 2017; SEMENZA, 2012), resultando na incapacidade de oxigenação e nutrição do tumor (TSAI *et al.*, 2018), por isso o tumor é incapaz de progredir sem a angiogênese (FRAGA; RIBEIRO e MEDEIROS, 2009), que se trata da formação de vasos a partir de vasos preexistentes (YANG, T. *et al.*, 2016).

Como as células tumorais crescem rapidamente, seu microambiente torna-se cada vez mais hipóxico, dado que mesmo tumores pequenos podem demonstrar sinais de hipóxia e, portanto, dependerem também, da angiogênese (WANG *et al.*, 2017). Isso indica que o ambiente impulsiona a agressividade do tumor em crescimento (SONI e PADWARD, 2017). Portanto, as células cancerígenas tornam-se hipóxicas seguindo uma simples relação entre a diminuição da distribuição e difusão do oxigênio, com o aumento do consumo de oxigênio (SONI e PADWARD, 2017; MAJMUNDAR; WONG e SIMON, 2010).

Muitos tumores malignos e agressivos tem resistência às terapias convencionais (radioterapia e quimioterapia) por causa do microambiente hipóxico (LU *et al.*, 2016), pois,

são mais geneticamente instáveis, resistentes a apoptose e tem mais potencial metastático (BURROUGHS *et al.*, 2014), sendo por isso a hipóxia um fator prognóstico negativo (LU; TAN e CAI, 2015). E dentro de todas as características já citadas do câncer, a metástase é o maior obstáculo (LEE *et al.*, 2017), além de ser o maior determinante da morbidade em relação ao câncer (HIELSCHER e GERECHT, 2015).

O HIF-1 possui um papel-chave na adaptação tumoral em condições de hipóxia (DAI *et al.*, 2017; JING; WANG e XU, 2017), pois, desempenha uma função importante na recorrência, disseminação e na resistência à rádio e quimioterapia (PANG *et al.*, 2017). A hipóxia intratumoral induz a expressão do HIF-1alfa, que está associado ao risco de metástase, recaída e mortalidade clínica (JU *et al.*, 2017). Níveis elevados de HIF-1alfa, também, estão relacionados com o fenótipo proliferativo para invasivo (LOFTUS *et al.*, 2018; RANKIN e GIACCIA, 2016) e há relatos que a sua maior expressão está de fato relacionado com pior prognóstico (LIN *et al.*, 2017; LU; TAN e CAI, 2015). Portanto, a hipóxia e a ativação da sinalização do HIF-1 influenciam várias etapas dentro da cascata metastática (RANKIN e GIACCIA, 2016).

As mudanças adaptativas são mediadas, primeiro, pelo HIF, regulador mestre para equilibrar a oferta e a demanda de oxigênio (LU; TAN e CAI, 2015). Regulando muitos genes envolvidos à angiogênese, metabolismo, proliferação, sobrevivência, regulação do pH, migração celular (PARK *et al.*, 2016) e invasão (PARK *et al.*, 2017), uma vez que as células tumorais, promovem a transcrição para se adaptarem (PARK *et al.*, 2016; SONI e PADWARD, 2017). Ou seja, o microambiente hipóxico promove a metástase através da ativação de vários genes responsivos ao HIF, que unidos regulam todos os estágios de propagação cancerígena (MAJMUNDAR; WONG e SIMON, 2010).

Em condições de hipóxia o HIF-1alfa acumula-se e ativa centenas de genes alvos (SHAN *et al.*, 2018; JING; WANG e XU, 2017; BURROUGHS *et al.*, 2014), como fatores angiogênicos, proliferantes, transportadores de glicose e metaloproteínas. (SHAN *et al.*, 2018). Estes genes estão associados ao crescimento, metabolismo, invasão e a metástase do tumor (JING; WANG e XU, 2017). O HIF-1alfa liga-se ao HRE e aumenta a expressão de genes que são regulados pela hipóxia e que geram mudanças para que as células tumorais possam sobreviver (SHAN *et al.*, 2018). Estes genes alvos medeiam a invasividade e a cascata metastática durante a progressão do tumor (DAI *et al.*, 2017). A elevação do HIF-1alfa é proporcional ao aumento do tumor (ZIELLO; JOUIN e HUANG, 2007).

Por isso nos estágios iniciais da metástase, as células tumorais obtêm características invasivas e migratórias, fazendo com que elas saiam da massa tumoral primária e penetrem no hospedeiro vizinho e em distantes tecidos, valendo-se de estratégias individuais e coletivas de migração. Nos estágios finais da metástase, as células são guiadas pela capacidade de as células tumorais disseminadas de colonizarem, sobreviverem e crescerem no microambiente distante (RANKIN e GIACCIA, 2016). E neste estágio final e longínquo, o HIF-1 promove a angiogênese, pois, diferentemente dos tumores primários, a metástase precisa de

angiogênese para suportar o seu crescimento (LIN *et al.*, 2017; RANKIN e GIACCIA, 2016). E curiosamente, células tumorais podem ter níveis altos de HIF-1alfa sob normóxia, o que é conhecido como pseudo-hipóxia (CASTELLARNAU; ATAURI e CASCANTI, 2016).

## 8 | GENES-ALVOS DO HIF-1

O HIF-1 vem sendo relacionado à regulação de vários genes envolvidos nas várias etapas de invasão tumoral e metástase (MA *et al.*, 2018; PANG *et al.*, 2017) (Tabela 1). Muitos desses genes são centrais no controle, progressão tumoral, vias metabólicas, incluindo angiogênese, proliferação e invasão, colonização de sítios distantes do foco original (SONI e PADWARD, 2017). O maior grupo funcional associado com a angiogênese é o Fator Endotelial Vascular- A (*VEGF-A*), no metabolismo, o Transportador de Glicose 1 (*GLUT-1*) e na apoptose e sobrevivência celular, o *BCL2* e *E1B*. Dois fatores identificados são indispensáveis para a indução do gene alvo de HIF-1 durante a hipóxia, os fatores de transcrições *STAT3* (Transdutor de sinal e Ativador de Transcrição 3) e o *USF2* (*Upstream Stimulatory*), sendo que as proteínas parceiras de transcrição do HIF-1 contribuem para a especificidade do gene alvo (PAWLUS *et al.*, 2013).

Efeitos na progressão do câncer	Genes ativados pelo Fator Induzido por Hipóxia 1
Angiogênese	<i>ANGPT2, C-MET, ID2, LEP, NOS, PDGF, SCF, SDF-1, VEGF</i>
Resistencia a drogas	<i>MDR1</i>
Eritropoiese	<i>EPO</i>
Instabilidade genética	<i>DEC1, DEC2, MSH2, MSH6</i>
Metabolismo da glicose	<i>GLUT1, GPI, HK1, HK2, LDH, MCT1, PGK1, PKM2</i>
Imortalização	<i>TERT</i>
Evasão imune	<i>NT5E</i>
Invasão	<i>C-MET, EDN-1, FN-1, MMP-2, MMP-14, SDF-1</i>
Metástase	<i>C-MET, CXCR4, LOX, TWIST1, ZEB1</i>
Regulação do pH	<i>CA-9, CA-12</i>
Proliferação	<i>C-MYC, ID2, IGF-2, NOS,</i>
Manutenção das células-tronco	<i>ABCG2, JARID1B, OCT4, NANOG, Sox2, KLF4, c-myc, miR302</i>

Tabela 1. Genes alvos selecionados do Fator Induzido Por Hipóxia (HIF) 1 e seu efeito sobre o câncer.

Fonte: Burroughs *et al.* (2014).

O Fator de Crescimento Vascular Endotelial (*VEGF*) aumenta o tamanho do tumor *in vivo* e a vascularização (BURROUGHS *et al.*, 2014). É conhecido por ser induzido por vários

ativadores, tais como estímulos ambientais, fatores de crescimento, citocinas, hormônios e oncogenes (LEE, M. *et al.*, 2017). Trata-se de um gene alvo do HIF que medeia o papel do HIF na tumorigênese, alveologênese (MACCLENDON *et al.*, 2017), angiogênese (LEE *et al.*, 2017; MACCLENDON *et al.*, 2017) e vasculogênese, por meio da regulação positiva de *VEGF* e *CXCL 12* (LEE, M. *et al.*, 2017).

A forma do tubo de células endoteliais é um dos principais passos da angiogênese (YANG, T. *et al.*, 2016). O *VEGF* desempenha um papel essencial na angiogênese, pois, ao ocorrer a ligação do HIF-1 ao HRE (BURROUGHS *et al.*, 2014; YANG, T. *et al.*, 2016), o HIF-1 ativa diretamente a transcrição do receptor de *VEGF* (*VEGFR-1*) e do *VEGF*. As células tumorais respondem a hipóxia e a privação de nutricional produzindo e liberando *VEGF* (YANG, T. *et al.*, 2016), que por sua vez irá estimular a formação de novos vasos e promover o crescimento e a disseminação do tumor (TOTH e WARFEL, 2017; YANG, T. *et al.*, 2016). Pois, como foi demonstrado, no câncer de mama o *VEGF* mostrou estimular essa proliferação e migração das células tumorais (YANG, T. *et al.*, 2016).

Muitos outros genes alvos do HIF-1alfa também são pró-angiogênicos como a Angiopoitina (TOTH e WARFEL, 2017), Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (*PDGF-b*), Angiopoitina 2 (*ANGPT- 2*) e, também o Fator Derivado de Estroma 1 alfa (*SDF-1 a*) (ZENG *et al.*, 2017; WIGERUP; PAHLMAN e BEXELL; 2016). O HIF-1 também estimula a produção de fatores de crescimento, como o Fator de Crescimento Transformante (*TGF*), Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 2 (*IGF-2*), interleucinas 6 e 8 (*IL- 6 e IL 8*), Fator Inibitório da Migração de Macrófagos (*MIF*), Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) resultando, assim, em uma sinalização contínua de proliferação (FEITELSON *et al.*, 2015).

## 9 | ALVOS TERAPÊUTICOS

Em análises de imuno-histoquímica de biópsias de tumores humanos, tem sido considerada uma elevação da proteína HIF-1alfa em vários tipos de tumores malignos sólidos como, câncer de mama, cólon, estômago, pulmão, de pele e carcinoma de rins (BRAICU *et al.*, 2014). O aumento do HIF-1alfa e a associação com as mutações de genes supressores inativados como VHL, p53, PTEN e a amplificação dos oncogenes Akt, RAS, ERK1/2 tem sido observado com frequência em pacientes com câncer. Essas alterações estão associadas ao crescimento tumoral, invasão e metástase (FRAGA; RIBEIRO e MEDEIROS, 2009)

Considerando as várias formas de atuação ou caminhos do HIF-1alfa, no câncer tumoral e na metástase, tem surgido um grande interesse no desenvolvimento de inibidores alvos dessas vias (MASOUND e LI, 2015). Estudos recentes têm sido direcionados para o HIF -1alfa como terapia alvo. Agentes quimioterápicos miram na angiogênese para a redução de crescimento de tumores primário (TANG e YU, 2012). Antraciclinas é uma

classe de drogas quimioterápicas bem conhecidas. Há mais de 50 anos, as antraciclinas têm sido utilizadas no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo leucemias, bexiga, mama e tireoide (PANG *et al.*, 2017).

As drogas apresentadas na tabela abaixo (Tabela 2) são apenas protótipos. O HIF-1alfa é reconhecido como um mediador central, a chave para ativação de vários genes relacionados ao desenvolvimento do câncer.

Processo Inibido	Protótipo
Síntese de proteínas HIF-1alfa	Rapamicina com digoxina; 2-metoxiestradiol; topotecano
Estabilidade da proteína HIF-1alfa	LAQ824 17-AAG; Ciclosporina; YC-1.
Heterodimerização	Criflavina
Ligação de DNA	Doxorrubicina; Equinomicina.
Transativação	Anfotericina B de bortezomib
Transdução de sinal	Imatinibe ibuprofeno erlotinib; Gefitinib trastuzuma.

Tabela 2. Processos Inibitórios e as Vias Relacionadas.

Fonte: Adaptado de Semenza, G. L. (2012).

Sua elevada produção pode ser iniciada por diversos fatores contribuindo para um prognóstico ruim. No entanto, a inibição do HIF-1alfa, e seus caminhos, continuam sendo o melhor alvo terapêutico (TANG e YU, 2012). Várias estratégias que visam o HIF-1alfa para desenvolvimento de medicamentos vêm sendo relatadas, atualmente, mas devido a uma preocupação com a segurança, com a estabilidade dos reagentes e uma inconstante resposta clínica, as aplicações clínicas foram limitadas (YANG, N. *et al.*, 2016).

## 10 | CONCLUSÃO

A hipóxia estabiliza a subunidade HIF-1alfa, o qual se dimeriza com a subunidade HIF-1beta, originando o HIF-1 ativo que faz a mediação gênica, levando à transcrição de diversos genes principalmente os da cadeia metastática, como VEGF, SDF-1, EPO, possibilitando a invasão tumoral e a metástase. O HIF-1 também ativa genes glicolíticos, como a GLUT-1, suprimindo a necessidade energética dependente da oxidação na mitocôndria, além da nutricional da célula tumoral. Esse mecanismo demonstra que o HIF-1 possui um papel crucial na sobrevivência do tumor e na metástase. Como o HIF-1alfa é expresso em todas as células e a sua elevação é proporcional com o aumento do tumor, leva-nos a observar a importância dessa proteína para o tumor e a concluir que conhecendo o funcionamento geral da proteína HIF-1 ativa; como a estrutura, sua síntese, a sua regulação, sua estabilização e a sua atuação, vai possibilitar o desenvolvimento, não apenas de estratégias terapêuticas, mas de novas drogas, para que assim possa diminuir, ou até mesmo evitar os processos metastáticos, possibilitando que um aumento da sobrevida dos pacientes com câncer.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer o professor Dr. Túlio César por toda sua competência, dedicação e empenho para que pudéssemos desenvolver esse trabalho. Seus conhecimentos na área foram de suma importância para que o trabalho possa contribuir para o conhecimento científico desse gene, o qual tem papel fundamental na homeostasia do oxigênio e também na carcinogênese. Também agradecemos a Professora Dra. Élide G. Campos (Professora Associada da Universidade de Brasília, Departamento de Biologia Celular, Laboratório de Biologia Molecular) por também nos levar a interessar sobre esse rico tema.

## REFERÊNCIAS

ALBERTS, B *et al.* **Biologia Molecular da Célula**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

BAN, H. S. *et al.* **The novel hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  inhibitor IDF-11774 regulates cancer metabolism, there by suppressing tumor growth**. *Cell Death and Disease*: vol. 8, nº e2843, p. 8, 2017.

BRAICU, E. I. *et al.* **HIF1 $\alpha$  is an independent prognostic factor for overall survival in advanced primary epithelial ovarian cancer – a study of the OVCAD Consortium**. *Dovexpress- OncoTargets and Therapy*: vol. 7, p. 1563-1569, 2014.

BROCATO, J.; CHERVOSA, Y.; COSTA, **Molecular Responses to Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  and Beyond**. *Molecular Pharmacology*: vol. 85, nº 5, p. 651-657; 2014.

BURROUGHES, S. *et al.* **Hypoxia inducible factor pathway inhibitors as anticancer therapeutics**. *Future Med. Chem*: vol. 5, nº 5, p. 31, 2014.

CASTELLARNAU, M. T.; ATAURI, P. De; CASCANTI, M. **Oncogenic regulation of tumor metabolic reprogramming**. *Oncotarget*: vol. 7, nº 38, p. 62726-62753, 2016.

CASTRO, N. F. **Efeitos da expressão do HIF humano na levedura *Saccharomyces cerevisiae***. Dissertação (Mestrado em Biologia Molecular). Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, 2014.

CHEN, C.; LOU, T. **Hypoxia inducible factors in hepatocellular carcinoma**. *Oncotarget*: vol. 8, nº 28, p. 46691-46703, 2017.

CUYAR, L. F. G. *et al.* **Cellular Respiration and Tumor Suppressor**. *Genes*. In: SEMENZA, G. L. (Ed.). *Cellular Respiration and Carcinogenesis*. New York (USA): Springer: 2009, p. 131-144.

DAI, X. *et al.* **A novel small-molecule arylsulfonamide causes energetic stress and suppresses breast and lung tumor growth and metastasis**. *Oncotarget*: vol. 8, nº 59, p. 99245-99260, 2017.

DEVINE, R. D.; BICER, S.; REISERI, P. J.; WOLD, L. E. **Increased hypoxia-inducible factor-1 in striated muscle of tumor-bearing mice**. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol*: vol. 312, p. H1154–H1162, 2017.

FEITELSON, M. A. *et al.* **Sustained proliferation in cancer: mechanisms and novel therapeutic targets.** Semin. Cancer Biol.: vol. 35, p. S25-S54; 2015.

FERREIRA, T. C. **Clonagem e Expressão do Fator 1 Humano Induzível Por Hipóxia (HIF-1) na Levedura *Saccharomyces cerevisiae*.** Tese (Doutorado em Biologia Molecular) - Departamento de Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

FRAGA, A.; RIBEIRO, R.; MEDEIROS, R. **Hipoxia tumoral: Papel del factor inducible por hipóxia.** Altas Urol. España: vol. 33, n° 9, p. 941-951, 2009.

GENEWEL. COM. **O que é a dieta cetogênica? Ela pode ajudar contra o câncer?** Disponível em: <http://genewei.com/br/o-que-e-a-dieta-cetogenica-ela-pode-ajudar-contra-o-cancer/>. Acesso em: 11 de nov. de 2018.

HIELSCHER, A.; GERECHT, S. **Hypoxia and free radicals: role in tumor progression and the use of engineering-based platforms to address these relationships.** Free Radic Biol Med.: vol.79, p. 281–291, 2015.

HU, H. *et al.* **Hypoxia-inducible factors enhance glutamate signaling in cancer cells.** Oncotarget: vol. 5, n° 19, p. 8853-8868, 2014.

HUBBI, M. E., SEMENZA, G. L. **Regulation of cell proliferation by hypoxia-inducible factors.** THEMES: Am. J. Physiol Cell Physiol: vol. 309, p. C775–C782, 2015

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA) - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **ABC do Câncer: Abordagens Básicas Para o Controle do Câncer.** Rio de Janeiro: 2011.

IKEMORI, R. Y.; SAITO, R. F. **Alterações Metabólicas Envolvidas no Desenvolvimento Tumoral.** In.: LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYAYASU, H. (Org.): Oncologia Para Graduação. São Paulo: Lemar, 2013, 142-150.

JING, S. W.; WANG, J.; XU, Q. **Expression of hypoxia inducible factor 1 alpha and its clinical significance in esophageal carcinoma: A meta-analysis.** Tumor Biology: p. 1-12, 2017.

JOHNSON, R. W.; SOWDER, M. E.; GIACCIA, A. J. **Hypoxia and Bone Metastatic Disease.** Curr Osteoporos Rep.: vol. 15, n° 4, p. 231–238, 2017.

JU, J. A. *et al* **Hypoxia Selectively Enhances Integrin  $\alpha 5 \beta 1$  Receptor Expression in Breast Cancer to Promote Metastasis. Oncogenes and Tumor Suppressors.** Molecular Cancer Research: vol. 15, n° 6, p. 723-724, 2017.

KOYASU, S. *et al.* **Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge.** Cancer Science. Australia: vol. 109, p. 560–571; 2018.

LATHA, M. S.; SADDALA, M. S. **Molecular docking based screening of a simulated HIF-1 protein model for potencial inhibitors.** Bioinformation: vol. 13, n° 11. p. 388-393, 2017.

LEE, M.S. **Sphingosine Kinase-1 Involves the Inhibitory Action of HIF-1 $\alpha$  by Chlorogenic Acid in Hypoxic DU145 Cells.** International Journal of Molecular Sciences: vol. 18, n°325, p. 1-13, 2017.

- LEE, S. Y. *et al.* **Induction of metastasis, cancer stem cell phenotype, and oncogenic metabolism in cancer cells by ionizing radiation.** *Molecular Cancer*: vol. 16, n° 10, p. 21, 2017.
- LIANG, K.; DING, X. Q.; LIN, C.; KANG, Y. J. **Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  dependent nuclear entry of factor inhibiting HIF-1.** *Experimental Biology and Medicine*: vol. 240, p. 1446-1451; 2015.
- LIN, C. S. *et al.* **Independent Prognostic Value of Hypoxia-inducible Factor 1-alpha Expression in Small Cell Lung Cancer.** *Internacional Journal of Medical Sciences*: vol. 14, n° 8. p. 785-790, 2017.
- LODISH, H. *et al.* **Biologia Celular e Molecular.** 5. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- LOFTUS, S. K. *et al.* **Hypoxia-induced HIF1 $\alpha$  targets in melanocytes reveal a molecular profile associated with poor melanoma prognosis.** *Pigment Cell Melanoma Res.*: vol. 30, n° 3, p. 339–352, 2017.
- LU, J.; TAN, M.; CAI, Q. **The Warburg effect in tumor progression: Mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism.** *Cancer Lett*: vol. 352, n° 2, p. 156-164; 2015.
- LU, Y. *et al.* **Brusatol inhibits HIF-1 signaling pathway and suppresses glucose uptake under hypoxic conditions in HCT116 cells.** *Scientific Reportes*: vol. 6, n° 39123, p. 1-12, 2016.
- MA, S. *et al.* **The role of tumor microenvironment in resistance to anti-angiogenic therapy.** *F1000Research (F1000 Faculty Rev)*: vol. 7, n° 326, p. 17, 2018.
- MACCLENDON, J. *et al.* **Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  Signaling Promotes Repair of the Alveolar Epithelium after Acute Lung Injury.** *The American Journal of Pathology (Elsevier)*: vol. 187, n° 8, p. 1772-1786, 2017.
- MACHADO, L. B.; CHAMMAS, R. **Fatores Teciduais de Resistência à Medicamentos em Tumores.** In: LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYAYASU, H. (Org.): *Oncologia Para Graduação.* São Paulo: Lemar, 2013, p. 158-166.
- MAJMUNDAR, A. J.; WONG, W. J.; SIMON, M. C. **Hypoxia-Inducible Factors and the Response to Hypoxic Stress.** *Molecular Cell*: vol. 40, p. 294-309, 2010
- MASOUND, G. N.; LI, W. **HIF-1 $\alpha$  pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy.** *Acta Pharmaceutica Sinica B (Elsevier)*: vol. 5, n° 5. p. 378-389, 2015.
- MASOUND, G. N. *et al.* **Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel HIF1 $\alpha$  Inhibitors.** *Anticancer Research*: vol. 35, p. 3849-3860, 2015.
- PALAZON, A. *et al.* **HIF Transcription Factors Inflammation, and Immunity.** *Immunity (Elsevier)*: vol. 42. p. 518-528, 2014.
- PANG, Y. *et al.* **Anthracyclines suppress pheochromocytoma cell characteristics, including metastasis, through inhibition of the hypoxia signaling pathway.** *Oncotarget*: vol. 8, n° 14, p. 22313-22324, 2017.

PARK, E. J. *et al.* **Vanillin Suppresses Cell Motility by Inhibiting STAT3-Mediated HIF-1 $\alpha$  mRNA Expression in Malignant Melanoma Cells.** International Journal of Molecular Sciences: vol. 18, n $^{\circ}$  532, p. 1-11; 2017.

PARK, K. *et al.* **Molecular and functional evaluation of a novel HIF inhibitor, benzopyranyl 1,2,3-triazole compound.** Oncotarget: vol. 8, n $^{\circ}$  5, p. 7801-7813, 2016.

PAVLIDES, S. *et al.* **The reverse Warburg effect: Aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma.** Cell Cycle: vol. 8, n $^{\circ}$ 32, p. 3984-4001; 2009.

PAWLUS, M. R. *et al.* **STAT3 or USF2 Contributes to HIF Target Gene Specificity.** Plus One: vol. 8, n $^{\circ}$ . 8, p. e72358, 2013.

RAMPLING *et al.* **Direct measurement of pO $_2$  distribution and bioreductive enzymes in human malignant brain tumors.** Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 29: 427–431; 1994.

RANKIN, E. R.; GIACCIA, A. J. **Hypoxic control of metastasis.** Science; vol. 352, n $^{\circ}$  6282, p. 175–180, 2016.

SAMANTA, D. *et al.* **Hypoxia-inducible factors are required for chemotherapy resistance of breast cancer stem cells.** PNAS: vol. 11, n $^{\circ}$  50, p. E429- E438, 2014.

SANTOS, S. N. D. **Biologia Tumoral.** In: LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYAYASU, H. (Org.): Oncologia Para Graduação. São Paulo, Lemar, 2013, p. 23-29.

SALLAIS, J. *et al.* **Factor inhibiting HIF1–A novel target of SUMOylation in the human placenta.** Oncotarget: vol. 8, n $^{\circ}$  69, p. 114002-114018, 2017.

SCHULTZ, R. M. **Ciclo Celular, Morte Celular Programada e Câncer.** In: DEVLIN, T. M. (Org.): Manuel de Bioquímica Com Correlações Clínicas. São Paulo: Blucher, 2011, p. 1028-1047.

SEMENZA, G. L. **Hypoxia-inducible factors: coupling glucose metabolism and redox regulation with induction of the breast cancer stem cell phenotype.** The EMBO Journal: vol. 36, n $^{\circ}$  3, p. 252-259, 2017.

SEMENZA, G. L. **HIF-1: Upstream and downstream of cancer metabolism.** Current opinion in genetic e development: vol. 20, p. 51 – 56. 2010.

SEMENZA, G. L. **Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine.** Molecular Cell: vol. 148, p 399-408, 2012

SEMENZA, G. L. *et al.* **Hypoxia inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to human erythropoietin gene.** Pro. Natl. Acad. Sci. U. S. A: vol. 88, p. 5680-5684, 1991.

SONI, S.; PADWARD, Y. **HIF-1 in cancer therapy: twodecade long story of a transcription factor.** Acta Oncologica: vol. 56, n $^{\circ}$  4. p. 503-5015, 2017.

SPIRINA, L. V. *et al.* **Transcription Factors NF- $\kappa$ B, HIF-1, HIF-2, Growth Factor VEGF, VEGFR2 and Carboanhydrase IX mRNA and Protein Level in the Development of Kidney Cancer Metastasis.** *Molecular Cell Biology*: vol. 51, n° 2, p. 328–332, 2017.

SHAN, Y. *et al.* **Hypoxia-Induced Matrix Metalloproteinase-13 Expression in Exosomes from Nasopharyngeal Carcinoma Enhances Metastases.** *Cell Death and Disease*: vol. 9, p. 392; 2018.

TANG, C. M.; LI, Y. **Hypoxia-inducible factor-1 as a therapeutic target in cancer.** *Journal of Gastroenterology and Hepatology*: vol. 28, p. 401–405, 2013.

TOTH, R. K.; WARFEL, N. A. **Strange Bedfellows: Nuclear Factor, Erythroid 2-Like 2 (Nrf2) and Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1) in Tumor Hypoxia.** *Antioxidants*: vol. 6, n° 27, p. 21, 2017.

TSAI, I. T. *et al.* **Novel microtubule inhibitor MPT0B098 inhibits hypoxia-induced epithelial-to-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma.** *Journal of Biomedical Science*: vol 25, n° 28, p. 12, 2018.

WANG, M. *et al.* **HIF-1 $\alpha$  promoted vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma through LOXL2 up-regulation in hypoxic tumor microenvironment.** *Journal of Experimental Clinical Cancer Research*: vol. 36, n° 60, p. 14, 2017.

WIGERUP, C.; PAHLMAS, S.; BEXELL, D. **Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer.** *Pharmacology & Therapeutics (Elsevier)*: vol. 64, p. 152–169; 2016.

YANG, N. *et al.* **Propofol suppresses LPS-induced nuclear accumulation of HIF-1 $\alpha$  and tumor aggressiveness in non-small cell lung cancer.** *Oncology Reports*: vol. 37, p. 2611-2619, 2016.

YANG, T. *et al.* **Silver nanoparticles inhibit the function of hypoxia-inducible factor-1 and target genes: insight into the cytotoxicity and antiangiogenesis.** *International Journal of Nanomedicine*: vol. 11, p. 6679–6692, 2016.

YU, T.; TANG, B.; SUN, X. **Development of Inhibitors Targeting Hypoxia-Inducible Factor 1 and 2 for Cancer Therapy.** *Yonsei Medical Journal*: vol. 58, n° 3. p. 489-496, 2017.

ZENG, M. *et al.* **The HIF-1 Antagonist Acriflavine; Visualization in Retina and Suppression of Ocular Neovascularization.** *J. Mol. Med. (Berl)*: vol. 94, n° 4, p. 417-429, 2017.

ZEPEDA, A. B. *et al.* **HSF-1, HIF-1 and HSP90 expression on recombinant *Pichia pastoris* under fed-batch fermentation.** *Brazilian Journal of Microbiology*: vol. 45, n°2. p. 485-490, 2014.

ZIELLO, J. E.; JOUIN, I. S.; HUANG, Y. **Hypoxia-inducible Factor (HIF) -1 Regulatory Pathway and Its Potential For Therapeutic Intervention.** *Yale Journal of Biology and Medicine*: 80, p. 51-60; 2007.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Abelhas melíferas 196, 203, 204

Aleloquímicos 157, 158, 162

Alface 157, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 201

Assistência a pacientes crônicos 70, 73

### B

Barragem das águas 212

Bioindicadores 218, 220, 230

Buriti 212, 216, 217

### C

Clarificação 233, 234, 239, 240, 241, 242, 243

Coronavírus 22, 23, 24, 25, 26, 33

Covid-19 4, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 31, 32, 33, 116

### D

Desmatamento 211, 212, 213, 214, 216, 217

Doenças periodontais 22, 28, 29, 30, 33

### E

Educação alimentar 112

Ensino de ciências 185

Enterobacterales 6, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109

Enterobacter cloacae 102, 103, 105

Escherichia coli 5, 83, 84, 85, 86, 87, 90, 91, 110, 143, 144, 145

Espécies invasoras 185, 187

Estado nutricional 45, 46, 51, 52, 111, 112, 114, 121, 124, 125, 231

Etanol de segunda geração 246, 247, 256

### F

Fator-1 4, 1, 2, 4, 5

Fermentação 168, 169, 170, 172, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 245, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256

Filtro de profundidade 233, 235

Fitoplanctônicos 218, 219, 229, 232

Função pulmonar 5, 92, 93, 97, 98, 99

## H

Hipóxia 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18

## I

Indicador de resultado 70, 73, 75, 76, 81

Infecções urinárias 83, 85, 87

Inseticidas 196, 197, 200, 201, 204, 206, 208

## K

Klebsiella pneumoniae 6, 102, 103, 109, 127, 128, 134, 141, 142, 143, 144, 145, 146

## L

Lipase 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184

## M

Mauritia flexuosa I 8, 211, 212

Microalgas 218, 219, 222

Microorganismo multirresistente 102, 108

Multirresistência antimicrobianos 128

## P

Pacientes oncológicos 4, 45, 46, 47, 51, 52, 53, 55

Pau-santo 157, 158

periodontite 22, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 32

Periodontite 22, 29

Podcast 7, 185, 186, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194

Polinizadores 196, 197, 198, 200, 201, 202, 204, 210

Potencial alelopático 157, 158, 165, 166, 167

precipitação seletiva de proteínas 233, 235, 243

## Q

Qualidade da água 8, 218, 219, 221, 222, 227, 228, 229, 230, 232

## R

Reservatório hidrelétrico 218, 225

Resíduo agroindustrial 169, 172

Resíduos de mandioca 245, 246, 247, 248, 255, 256

Resistência ao cisalhamento 34, 38, 40

Resistência à tração 34, 35, 36

Riacho pinto 212, 214, 216

Rinite alérgica 5, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100

## **S**

Sars-COV-2 33

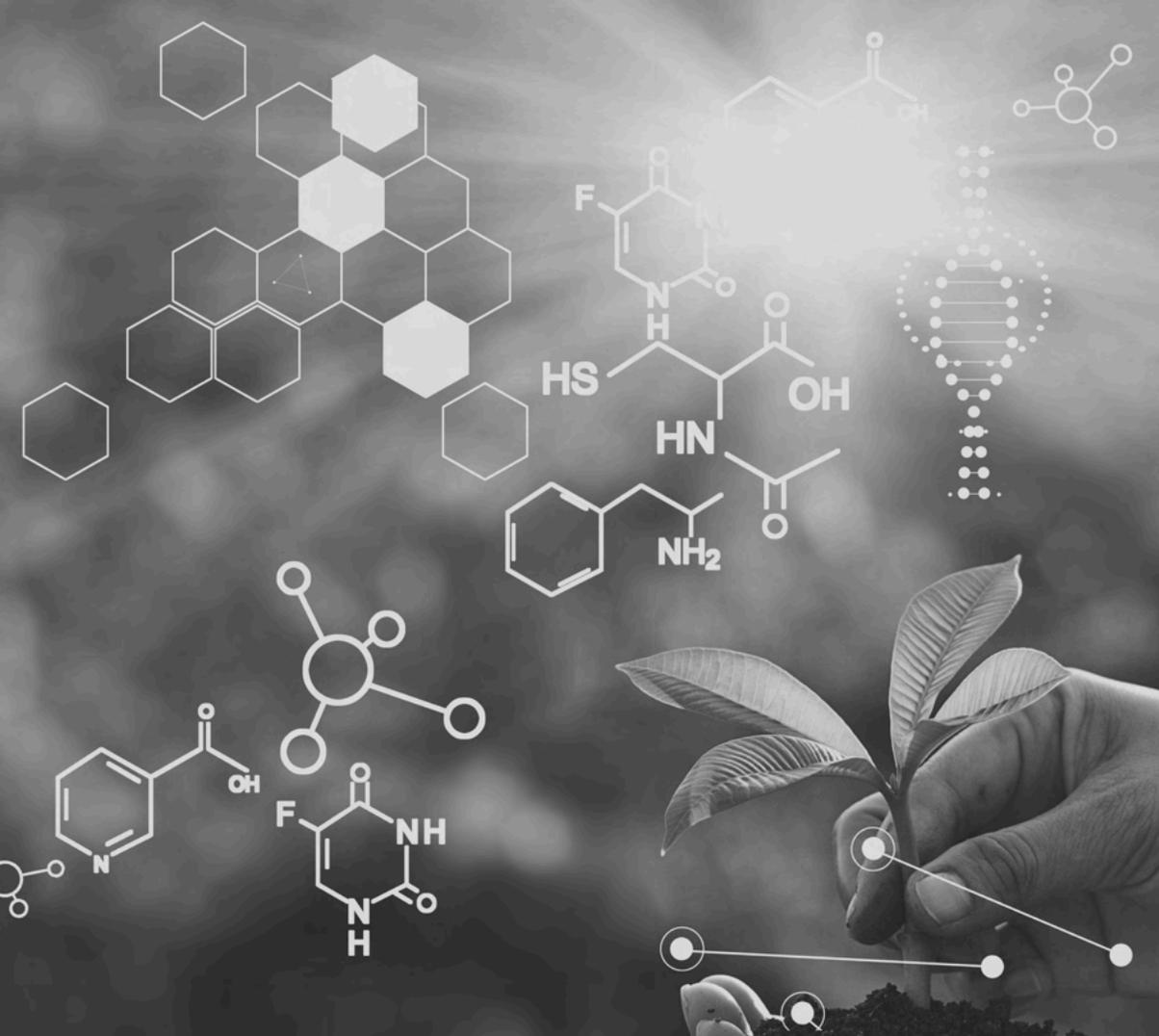
Serratia marcescens 102, 103, 105

Síndrome de down 6, 29, 111

Staphylococcus aureus 6, 110, 147, 148, 149, 151, 152, 154, 155, 156

## **V**

Vancomicina 6, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154



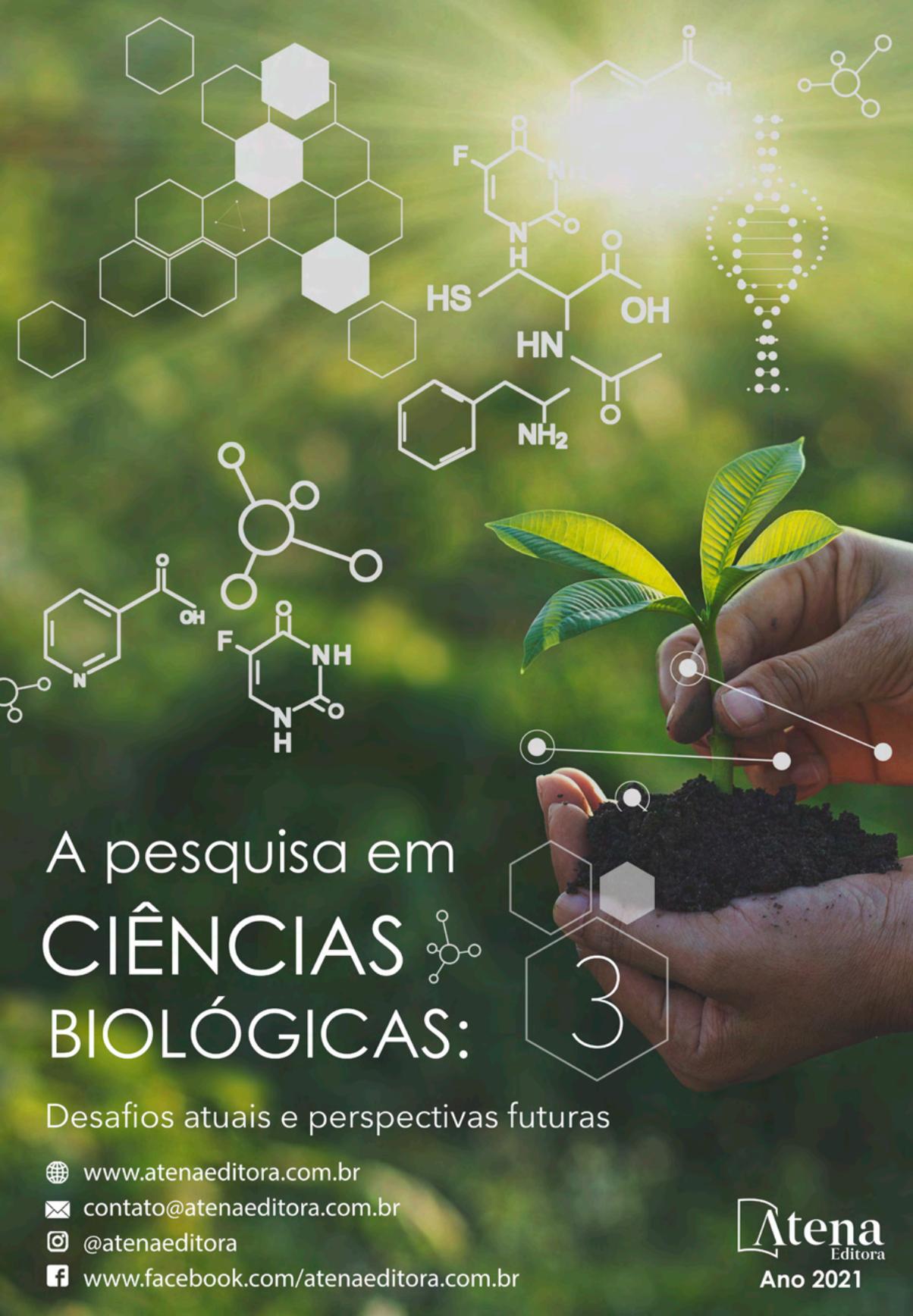
# A pesquisa em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

3

Desafios atuais e perspectivas futuras

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021



# A pesquisa em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

# 3

Desafios atuais e perspectivas futuras

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

**Atena**  
 Editora  
 Ano 2021