

MAPEANDO O CÂNCER DE PELE: ALVOS MOLECULARES DO MELANOMA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.002142505055>

Data de aceite: 14/05/2025

Alércio da Silva Soutilha

Universidade Federal da Grande
Dourados, Faculdade de Ciências da
Saúde
Dourados – MS
<http://lattes.cnpq.br/9379232422575372>

Natália Guedes Jorge

Universidade Federal da Grande
Dourados, Faculdade de Ciências da
Saúde
Dourados – MS
<http://lattes.cnpq.br/7462137489523746>

Alex Santos Oliveira

Universidade Federal da Grande
Dourados
Dourados – MS
lattes: <http://lattes.cnpq.br/9806942104800218>

Ígor Vítor da Silva

Universidade Federal da Grande
Dourados
Dourados – MS
<http://lattes.cnpq.br/4323118102213115>

Matheus Henrique Franco Alves

Universidade Federal da Grande
Dourados,
Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais
Dourados – MS
<https://lattes.cnpq.br/3523629892272929>

Maria Victória Benites Rodrigues

Universidade Federal da Grande
Dourados - Faculdade de Ciências
Biológicas e Ambientais
Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/7677639081795021>

Daniel Ferreira Leite

Universidade Federal de Mato Grosso
do Sul - Faculdade de Ciências
Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição
Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/9519649378304981>

Débora da Silva Baldivia

Universidade Federal da Grande
Dourados, Faculdade de Ciências
Biológicas e Ambientais
Dourados – MS
<http://lattes.cnpq.br/2035016419817481>

Helder Freitas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS
<http://lattes.cnpq.br/3823508641785286>

Paola dos Santos da Rocha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais
Dourados – MS
<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

Jaqueline Ferreira Campos

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS
<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

Edson Lucas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS
<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

Kely de Picoli Souza

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais
Dourados – MS
<http://lattes.cnpq.br/2471588807350361>

RESUMO: O câncer de pele é uma das neoplasias malignas mais comuns diagnosticadas globalmente. A sua classificação pode ser em dois tipos: o não melanoma, dividido em carcinoma basocelular e espinocelular, e o melanoma. Este último, é originado nas células produtoras de melanina, os melanócitos, e apesar de ser o câncer de pele menos comum, é o mais letal, devido à alta taxa proliferativa das células envolvidas e da elevada capacidade de formação de metástases. Neste contexto, é fundamental estudar alvos moleculares responsáveis pela aquisição de uma série de características em células cancerígenas. Estas características, que foram estabelecidas como “*Hallmarks of Cancer*/Marcas registradas do câncer”, incluem principalmente a sustentação da proliferação celular, a resistência à morte celular programada, angiogênese, invasão e metástase, e a evasão do sistema imunológico. A identificação de alvos moleculares associados aos *hallmarks of cancer* tem contribuído para o desenvolvimento de terapias mais eficientes para o câncer de pele, especialmente a terapia alvo, imunoterapia e a terapia CAR-T. De acordo com esta perspectiva, este capítulo irá apresentar os principais *Hallmarks of cancer* e seus respectivos alvos moleculares, destacando as terapias inovadoras atualmente disponíveis para o tratamento do câncer de pele, como os inibidores de BRAF: vemurafenibe e drafenibe, inibidores de MEK: trametinibe e cobimetinibe, e os inibidores do checkpoint imunológico PD-1: pembrolizumabe e nivolumabe e CTLA-4: ipilimumabe e tremelimumabe.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de pele, melanoma, alvos moleculares

MAPPING SKIN CANCER: MOLECULAR TARGETS OF MELANOMA

ABSTRACT: Skin cancer is one of the most common malignant neoplasms diagnosed worldwide. It can be classified into two types: non-melanoma, divided into basal cell and squamous cell carcinoma, and melanoma. The latter originates in melanin-producing cells, the melanocytes, and despite being the least common skin cancer, it is the most lethal, due to the high proliferative rate of the cells involved and the high capacity for metastasis formation. In this context, it is essential to study molecular targets responsible for the acquisition of a series of characteristics in cancer cells. These characteristics, which have been established as “Hallmarks of Cancer”, mainly include the support of cell proliferation, resistance to programmed cell death, angiogenesis, invasion and metastasis, and evasion of the immune system. The identification of molecular targets associated with the hallmarks of cancer has contributed to the development of more efficient therapies for skin cancer, especially targeted therapy, immunotherapy and CAR-T therapy. In line with this perspective, this chapter will present the main Hallmarks of cancer and their respective molecular targets, highlighting the innovative therapies currently available for the treatment of skin cancer, such as BRAF inhibitors: vemurafenib and drafenib, MEK inhibitors: trametinib and cobimetinib, and inhibitors of the immune checkpoint PD-1: pembrolizumab and nivolumab and CTLA-4: ipilimumab and tremelimumab.

KEYWORDS: skin cancer, melanoma, molecular targets

INTRODUÇÃO

O câncer de pele é a quinta neoplasia maligna mais incidente no mundo e representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade globalmente (Bray *et al.*, 2024). A classificação do câncer de pele inclui: melanoma e não-melanoma; e cada um deles apresenta características clínicas, biológicas e prognósticas distintas.

Os carcinomas de pele não-melanoma, que incluem o Carcinoma Basocelular (CBC) e Carcinoma Espinocelular (CEC), representam a maior parte dos casos e são menos letais em relação ao melanoma. O CBC é o tipo mais comum, sendo localmente invasivo e raramente metastático, enquanto o CEC pode ser mais agressivo e com maior probabilidade de metastatizar (McDaniel *et al.*, 2024). O melanoma é um tipo de câncer de pele altamente agressivo que surge a partir dos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina na pele. Embora o melanoma seja menos comum, é a principal causa de mortes por câncer de pele devido a sua alta capacidade de proliferação, invasão e metástase (Liu & Sheikh, 2014).

O câncer de pele é mais prevalente em regiões de alta latitude, como Austrália, Estados Unidos e países da Europa Ocidental (Stang *et al.*, 2018). Sua incidência no mundo vem aumentando de forma exponencial nas últimas décadas, sendo impulsionada majoritariamente pela exposição excessiva e crônica à radiação ultravioleta (UV), principal fator de risco desta doença (Raimondi *et al.*, 2020). A radiação UV é responsável por promover danos ao DNA, aumentando a possibilidade de transformação maligna de células

que constituem a pele, como os queratinócitos e melanócitos. Este tipo de radiação pode induzir mutações em genes-chave, que expressam proteínas reguladoras do ciclo celular, como o gene *tp53*, responsável pela resposta ao dano do DNA e pela indução da apoptose, e ciclinas, que controlam a progressão do ciclo celular (Carvalho *et al.*, 2024).

A progressão do câncer de pele, assim como em outros tipos de câncer, envolve uma série de alterações celulares que favorecem a sobrevivência, a proliferação descontrolada e a disseminação de células tumorais (Paluncic *et al.*, 2016). Essas alterações podem ser compreendidas por meio dos *Hallmarks* do câncer, um conceito que descreve características essenciais que as células cancerígenas adquirem durante a carcinogênese (Hanahan & Weinberg em 2000;2011).

Embora os tratamentos disponíveis tenham avançado significativamente nos últimos anos, ainda existem desafios importantes para o seu manejo. O futuro do tratamento do câncer de pele depende da exploração contínua dos *Hallmarks* do câncer, para possibilitar o desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos e/ou a combinação de terapias mais eficientes, para promoção de melhor qualidade de vida e longevidade aos pacientes.

HALLMARKS DO CÂNCER: UMA VISÃO INTEGRADA

Os *Hallmarks* do câncer é um conceito que foi estabelecido por Hanahan & Weinberg em 2000, sendo revisado posteriormente em 2011 e 2022, que se refere as características biológicas essenciais que as células normais desenvolvem e que resultam na transformação neoplásica. As dez características biológicas estão ilustradas de forma esquemática na Figura 1.

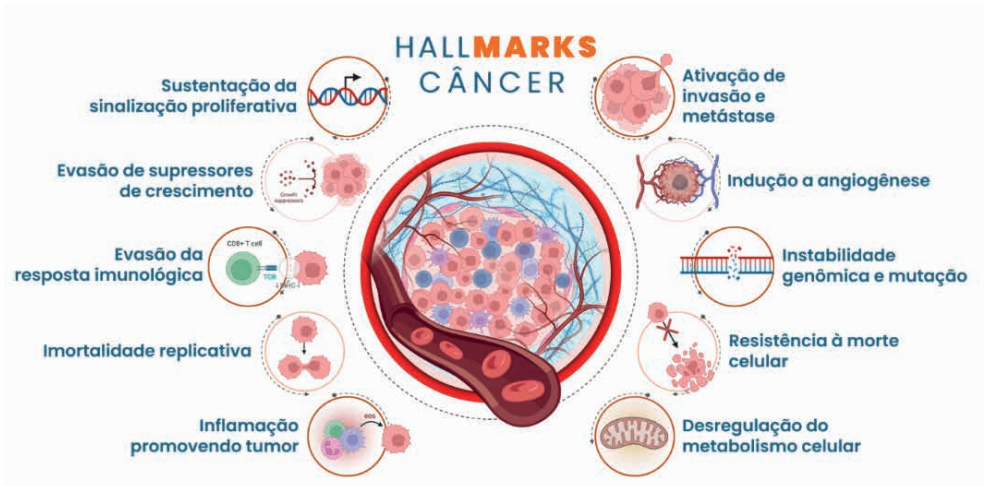


Figura 1. Hallmarks do câncer: visão geral. Fonte: Baseado no modelo de Hanahan & Weinberg (2000; 2011). Imagem criada usando BioRender.

A aquisição dos hallmarks do câncer em células normais emerge de uma combinação de alterações genéticas e epigenéticas que afetam o funcionamento de vias de sinalização essenciais para o controle celular (Darwiche, 2020). A compreensão desses mecanismos tem permitido a identificação de alvos moleculares específicos, possibilitando o desenvolvimento de terapias mais eficazes para o tratamento do câncer de pele.

A sustentação da sinalização proliferativa permite às células cancerosas manterem o crescimento contínuo por meio das alterações em vias de sinalização que normalmente controlam o crescimento e a divisão celular, seguido pela evasão da morte celular programada, o que confere capacidade de sobrevivência e multiplicação de células danosas (Feitelson *et al.*, 2015). Para sustentar esse crescimento contínuo, as células cancerosas reprogramam seu metabolismo, utilizando fontes alternativas de energia. O tumor também induz a angiogênese, possibilitando a formação de novos vasos sanguíneos para suprir suas necessidades de oxigênio e nutrientes. Além disso, as células cancerosas ganham a capacidade de invadir tecidos adjacentes, metastatizar para outras regiões do corpo e escapar da vigilância do sistema imunológico, promovendo sua disseminação e sobrevivência (Lugano *et al.*, 2019).

Alvos moleculares podem incluir genes, proteínas ou outras moléculas que desempenham papéis-chave em processos celulares específicos, como diferenciação, proliferação e sobrevivência celular. No contexto do câncer de pele, esses alvos são geralmente componentes de vias alteradas que promovem por exemplo, o crescimento tumoral. O desenvolvimento de terapias direcionadas a esses alvos permite intervenções mais precisas, afetando diretamente as células tumorais e minimizando danos às células saudáveis, os chamados efeitos colaterais.

O desenvolvimento do câncer de pele envolve a aquisição de características celulares essenciais que permitem à célula tumoral sobreviver, proliferar e se disseminar de forma desordenada. Essas características englobam uma série de processos moleculares que favorecem a progressão tumoral, por meio dos *Hallmarks* que incluem a sustentação da sinalização proliferativa, a resistência à morte celular, indução a angiogênese, ativação de invasão e metástase, evasão da resposta imunológica.

Cada um desses processos é mediado por vias moleculares específicas que, quando alteradas, tornam as células tumorais mais agressivas e menos suscetíveis a tratamentos convencionais. Nos próximos tópicos, exploraremos esses processos em detalhes, discutindo suas implicações no câncer de pele e como as terapias direcionadas buscam intervir nesses mecanismos para melhorar os resultados clínicos.

Sustentação da sinalização proliferativa

A renovação celular da pele é um processo contínuo e regulado por uma complexa rede de interações entre células, moléculas sinalizadoras e estímulos extracelulares, sendo fundamental para manter a integridade e a função da barreira cutânea, além de garantir a reparação de danos e a substituição de células senescentes (Ji *et al.*, 2023).

Este processo de renovação celular é sustentado por vias de sinalização que atuam na divisão celular em resposta a estímulos externos, como fatores de crescimento, nutrientes e citocinas (McGrath & Uitto, 2024). Entre essas vias, destacam-se a via das quinases ativadas por mitógenos/quinases reguladas por sinais extracelulares (MAPK/ERK) e as vias Fosfatidilinositol 3-quinase/Proteína quinase B/Alvo mecanístico da rapamicina em mamíferos (PI3K/AKT/mTOR), que performam papéis-chave na regulação da proliferação, sobrevivência e diferenciação celular.

Em condições normais essas vias são moduladas por mecanismos regulatórios que garantem a homeostase celular, evitando a proliferação ou crescimento anormal, tendo a sua ativação transitória e autocontrolada por mecanismos de feedback e regulação negativa. A desregulação nessas vias de sinalizações pode resultar em proliferação celular desordenada, uma característica central na formação de tumores podendo favorecer a resistência a morte celular e aumento da capacidade de invasão e metástases.

Via MAPK/ERK

A via MAPK/ERK é fundamental na regulação de processos celulares como proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. A modulação da via MAPK/ERK inicia com a ativação de receptores de tirosina-quinase (RTKs) na superfície celular em resposta a fatores de crescimento como o *Fator de Crescimento Epidérmico* (EGF) ou *fator de crescimento de Fibroblastos* (FGF). A ativação desses receptores ocasiona no recrutamento de proteínas adaptadores como a *Proteína-2 ligada ao receptor de crescimento* (GRB2) e *Filho de Sevenless* (SOS), que promovem a troca de uma guanina difosfato (GDP) por uma guanina trifosfato (GTP) na proteína RAS, ocasionando a sua ativação e a propagação do sinal de crescimento celular. RAS, por sua vez, ativa diretamente a proteína quinase RAF (que contém isoformas, incluindo a isoforma B, BRAF), que fosforila e ativa a proteína MEK. A ativação da proteína MEK resulta na ativação de ERK, a última quinase da cascata, que transloca-se para o núcleo e fosforila uma série de fatores de transcrição, como a *proteína semelhante à Ets 1* (ELK-1) e *Myc celular* (c-Myc), promovendo a transcrição de genes envolvidos no crescimento celular, sobrevivência e proliferação celular.

A Figura 2 representa esquematicamente a via de sinalização MAPK/ERK contendo os principais componentes e suas interações dentro da cascata de sinalização.

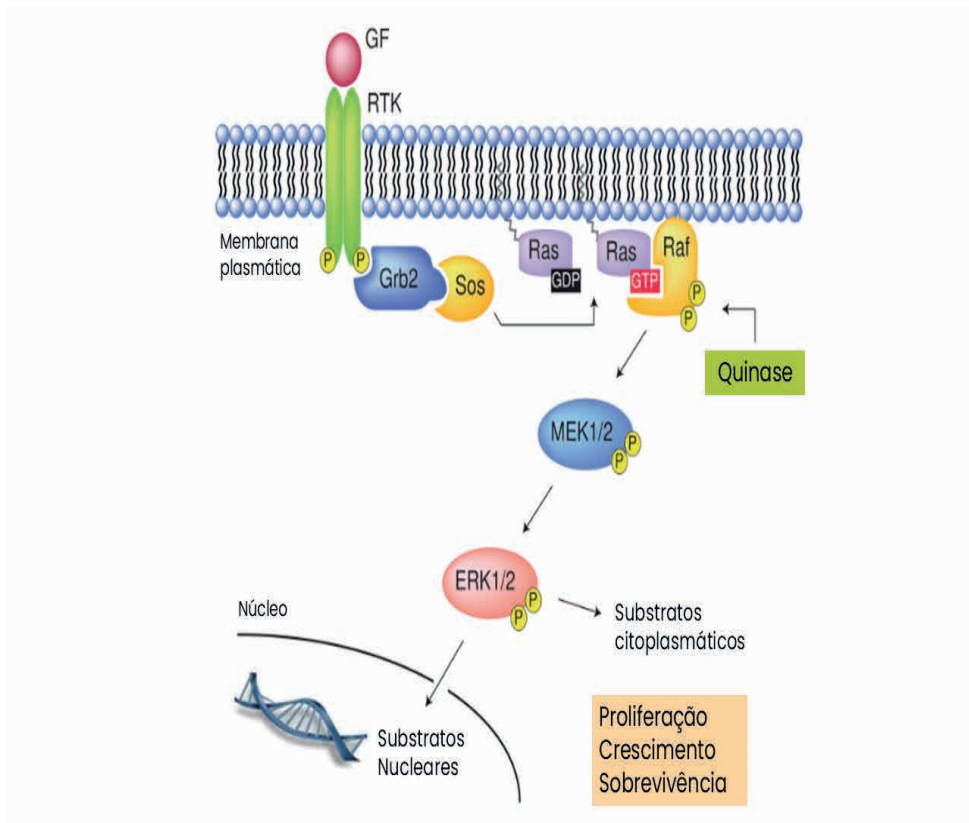


Figura 2. Representação da via de sinalização MAPK.

Fonte: Traduzido de Frémin & Meloche, 2010.

No melanoma, essa via é frequentemente hiperativada devido a mutações em genes como RAF e RAS, sendo presente em 50% dos casos (Bahar *et al.*, 2023). A mutação mais comum, BRAF V600E, resulta na substituição de uma valina por ácido glutâmico na posição 600 da proteína, levando à ativação constitutiva da quinase BRAF (uma isoforma de RAF) (Alqathama, 2020). Assim, mesmo na ausência de sinais mitogênicos extracelulares, BRAF promove a divisão celular descontrolada e a resistência à apoptose, características essenciais para a progressão tumoral (Sever & Brugge, 2015).

A ativação constitutiva da via MAPK/ERK, devido às mutações em BRAF, leva à proliferação descontrolada de células melanocíticas e se classifica como um evento chave na transformação maligna do melanoma. A descoberta deste mecanismo resultou no desenvolvimento de inibidores de BRAF, como o vemurafenibe e drafenibe, que bloqueiam especificamente a proteína aberrante BRAF V600E (Castellani *et al.*, 2023).

Contudo, a resistência ao tratamento com inibidores de BRAF é comum e frequentemente ocorre devido à reativação da via MAPK através de mutações secundárias

em RAS ou amplificação do gene RAF. Dessa forma, foram desenvolvidos inibidores de MEK, como trametinibe e cobimetinibe, que tem sido utilizado, em combinação com inibidores de BRAF para bloquear a via em múltiplos pontos, melhorando a resposta terapêutica e retardando a progressão tumoral (Proietti *et al.*, 2020).

Via PI3K/AKT/mTOR

Outra via fundamental no desenvolvimento e progressão do melanoma são as vias PI3K/AKT/mTOR, sendo uma das principais vias envolvidas na regulação de processos celulares como crescimento, proliferação E sobrevivência celular, conforme representado na Figura 3.

A ativação das vias PI3K/AKT/mTOR ocorrem quando um fator de crescimento, como *Fator de crescimento epidérmico* (EGF) se liga a receptores de tirosina-quinase na membrana celular, que promovem a ativação da enzima PI3K, que converte *fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato* (PIP2) em *fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato* (PIP3), que atua como um segundo mensageiro que recruta e ativa *Proteína quinase B* (AKT). Neste processo, o gene PTEN desempenha um papel regulador essencial, regulando negativamente a ação da PI3K ao converter PIP3 à PIP2. No entanto, mutações ou perda de função do PTEN levam à hiperativação da via. A perda de função do gene PTEN é relatada em cerca de 30-50% dos melanomas e leva a ativação descontrolada da via PI3K/AKT/ mTOR (Glaviano *et al.*, 2023).

Quando ativada, a AKT fosforila uma série de alvos intracelulares, promovendo a sobrevivência celular por inibição de proteínas pró-apoptóticas, como *Promotor de morte associado a Bcl-2* (BAD) (Liu et al., 2020) e ativação de proteínas que promovem o crescimento celular, síntese proteica e metabolismo, como o alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), a partir da inativação do complexo hamartina e tuberina (TSC1/ TSC2), que são supressores de tumores que inibem a ação do mTORC1.

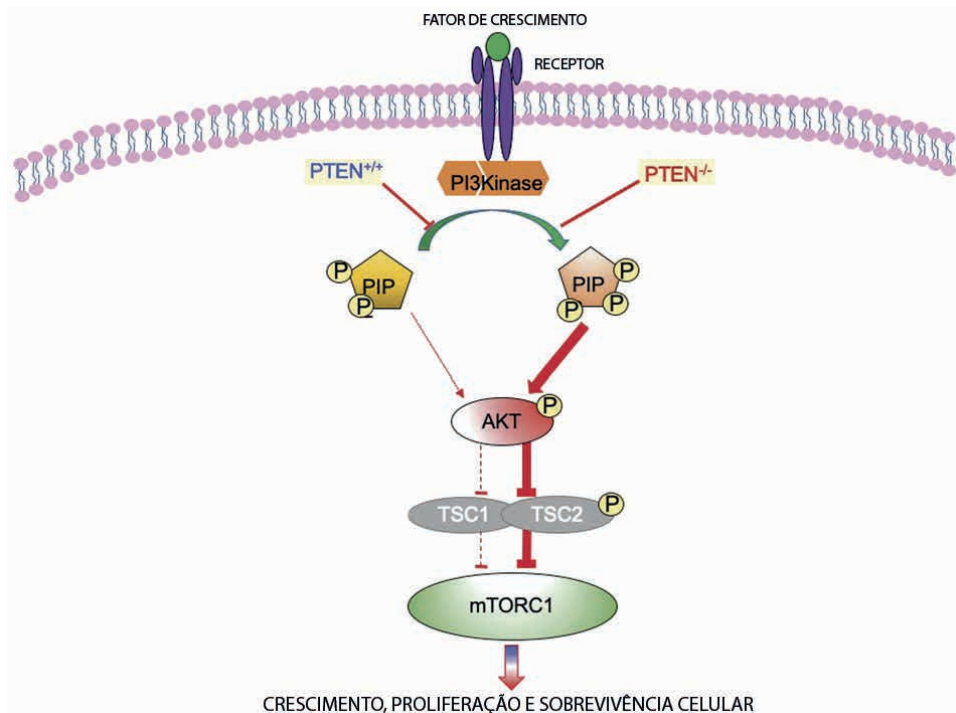


Figura 3. Representação da via de sinalização PI3K/AKT/mTOR.

Fonte: Adaptador de Wang *et al.*, 2021).

No contexto do melanoma, a ativação desregulada de AKT aumenta a sobrevivência das células cancerígenas, favorecendo o processo de invasão e resistência à apoptose, que são características que contribuem diretamente para a agressividade e letalidade do melanoma (He *et al.*, 2021). Além disso, a via PI3K/AKT pode promover resistência à terapia com inibidores de BRAF, uma vez que permite a sobrevivência celular mesmo quando a via MAPK/ERK é inibida. Por essa razão, terapias combinadas e direcionadas a ambas as vias MAPK/ERK e PI3K/AKT/mTOR estão sendo investigadas como uma estratégia para superar a resistência terapêutica em melanomas metastáticos (Corrales *et al.*, 2022).

RESISTÊNCIA À MORTE CELULAR

A morte celular é um processo biológico essencial para a manutenção da homeostase tecidual, respostas a lesões ou estresse e do funcionamento adequados dos organismos vivos (Brown *et al.*, 2023). Existem diferentes tipos de morte celular, cada tipo com características e mecanismos distintos, como a apoptose, necrose, autofagia, entre outros tipos de mecanismos, que pode ser influenciado por fatores funcionais, morfológicos e imunológicos.

A apoptose, ou morte celular programada, é um processo altamente regulado que mantém a integridade dos tecidos sem induzir resposta inflamatória (Elmore, 2007). Durante a apoptose, a célula sofre uma série de mudanças morfológicas e bioquímicas que resultam na fragmentação do DNA, condensação do núcleo e formação de corpos apoptóticos (Mustafa *et al.*, 2024). Este processo é mediado por uma série de proteínas chamadas caspases, que são ativadas em resposta a sinais intracelulares e extracelulares.

A necrose é um tipo de morte celular não programada, geralmente resultante da lesão aguda ou estresse excessivo. Ao contrário da apoptose, a necrose envolve a ruptura da membrana celular e o extravasamento do conteúdo celular, o que pode levar a uma resposta inflamatória. Os principais fatores que desencadeiam a necrose incluem a hipóxia, infecção por patógenos e estresse oxidativo (Zhang *et al.*, 2022).

Já a autofagia é um processo pelo qual a célula degrada e recicla seus próprios componentes, uma forma de autodestruição regulada. Embora a autofagia geralmente funcione como um dos mecanismos de sobrevivência em resposta a condições de estresse, como a falta de nutrientes, ela também pode levar à morte celular se for excessivamente ativada. Este processo é mediado por uma série de genes e proteínas, como os genes relacionados à autofagia (ATG) (Liu *et al.*, 2023).

No contexto do melanoma, a resistência à morte celular refere-se à capacidade das células cancerígenas de evitar mecanismos de morte celular e essa capacidade de evasão está associada com a progressão da doença, formação de metástases e reflete na resposta terapêutica.

Sendo considerado um *hallmark* central no desenvolvimento da doença, a resistência à apoptose é frequentemente facilitada por alterações em vias moleculares-chave, como a via de sinalização controlada pela proteína supressora de tumor, conhecida como p53 e a expressão desregulada de proteínas antiapoptóticas da família *Linfoma de células B-2* (Bcl-2), que contribuem para a sobrevivência das células cancerígenas (Adams *et al.*, 2019).

A proteína p53 é frequentemente chamada de “guardião do genoma” devido ao seu papel na resposta ao estresse genotóxico e à indução de morte celular, principalmente por apoptose em células com danos irreparáveis ao DNA (Aubrey *et al.*, 2016). A Figura 4 sumariza o papel da p53 como regulador da resposta celular ao estresse, destacando diferentes tipos de estressores que podem ativá-lo e as diversas respostas celulares induzidas.

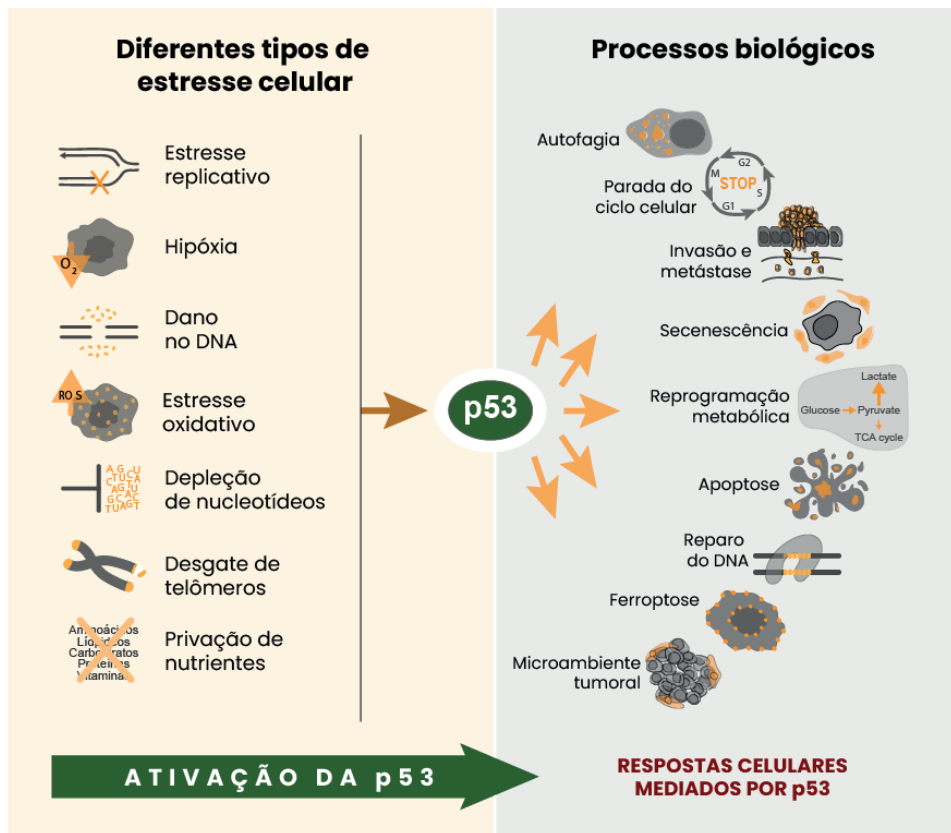


Figura 4. Respostas celulares mediados por p53 frente a diferentes tipos de estresse.

Fonte: Adaptado de Panatta *et al.*, 2021.

Embora o papel fisiológico da p53 na resposta ao estresse celular seja essencial para preservação da homeostase celular e na prevenção da transformação neoplásica, a sua funcionalidade pode ser severamente comprometida por mutações no gene TP53 (Borrero & El-Deiry, 2021). Essas mutações estão entre as mais comuns nos cânceres humanos e resultam na perda da capacidade da p53 de ativar respostas celulares protetoras, permitindo a sobrevivência de células com danos no DNA e podendo favorecer a progressão de células malignizadas (Marei *et al.*, 2021).

A Figura 5 ilustra as principais vias moleculares afetadas pela mutação em p53 e sua contribuição significativa para a progressão tumoral. A figura destaca que 75% das mutações em TP53 resultam na perda de função da p53, resultando em proliferação celular desordenada, evasão de mecanismos de morte e metástase.

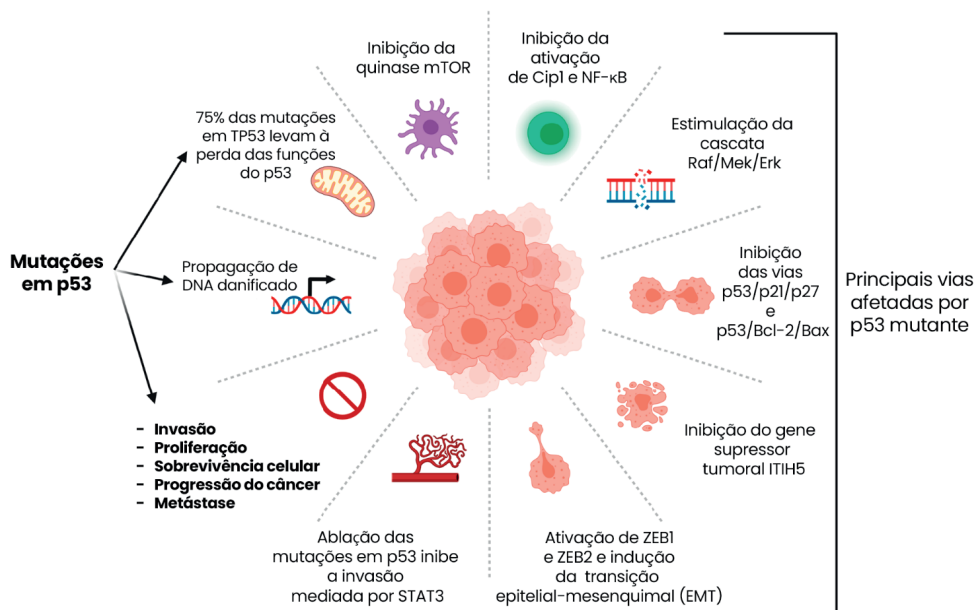


Figura 5. Impacto das mutações em p53 na progressão tumoral e vias afetadas.

Fonte: Traduzido de Marei *et al.*, 2021.

Além disso, a p53 estimula a transcrição de genes pró-apoptóticos, como a *proteína associada ao BCL-2 X (BAX)*, o *modulador de apoptose regulado por p53 (PUMA)* e a *proteína induzida por p53 atípica (NOXA)*, que promovem a permeabilização de membrana mitocondrial, liberando fatores apoptóticos como o citocromo c, e, subsequentemente, ativando a caspase-9 e a cascata de caspases que resultam na morte celular programada de células cancerígenas (Nakano & Vousden, 2001; LI, 2021)

A resistência à apoptose no melanoma é fortemente influenciada pela desregulação de proteínas da família Bcl-2, que regulam o equilíbrio entre os sinais pró-apoptóticos e antiapoptóticos (Qian *et al.*, 2022). A alta expressão de Bcl-2 e outras proteínas antiapoptóticas torna as células de melanoma altamente resistentes a estímulos apoptóticos, como a quimioterapia e a radioterapia (Maji *et al.*, 2018). Estratégias terapêuticas visam reverter essa resistência por meio de inibidores de Bcl-2 e combinações de agentes pró-apoptóticos, buscando restaurar a sensibilidade das células cancerígenas e melhorar a eficácia do tratamento.

Angiogênese

A angiogênese, processo de formação de novos vasos sanguíneos, é essencial para o crescimento de tumores sólidos e sua disseminação no organismo. A angiogênese tumoral é ativada em resposta a hipóxia e as outras condições de estresse no microambiente do melanoma (Saman *et al.*, 2020). Sob condições de hipóxia, as células tumorais liberam sinais que estimulam o crescimento de novos vasos. A representação da regulação da angiogênese está apresentada na Figura 6.

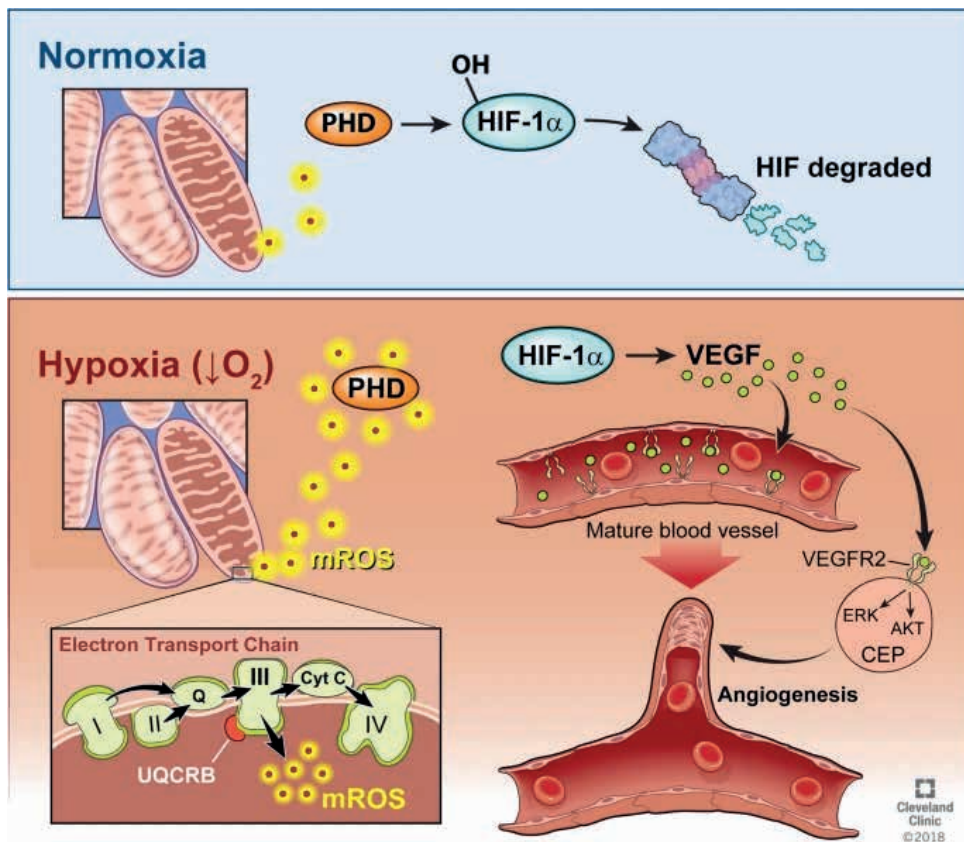


Figura 6. Regulação da Angiogênese pela Via HIF-1α em Condições de Normóxia e Hipóxia. Fonte: Traduzido de (Reichard & Asosingh, 2019).

Um dos principais reguladores dessa resposta é o *fator induzível por hipóxia* (HIF-1α), que, em situações de baixa oxigenação, se acumula no núcleo celular e ativa a transcrição de uma série de genes pró-angiogênicos, incluindo o *Fator de crescimento endotelial vascular* (VEGF, e suas isoformas, B, C e D), sendo o VEGF-A o mais relevante no melanoma (Zimna & Kurpisz, 2015).

Este alvo se liga a receptores específicos na superfície das células endoteliais, particularmente os receptores 1 e 2 do fator de crescimento endotelial vascular VEGFR-1 e VEGFR-2, que são tirosina-quinases responsáveis por transduzir sinais que promovem a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais, além de aumentar a permeabilidade vascular (Shibuya, 2011).

A sinalização mediada pelo VEGF é essencial para o recrutamento e a proliferação de células endoteliais, que formam o revestimento dos novos vasos sanguíneos. O VEGFR-2, em particular, desempenha um papel fundamental na angiogênese tumoral ao ativar diversas cascatas de sinalização intracelular, incluindo as vias MAPK/ERK e PI3K/AKT, que estimulam a proliferação celular e protegem as células endoteliais da apoptose (Lorenc *et al.*, 2024).

Além disso, o VEGF também promove a degradação da matriz extracelular ao estimular a produção de enzimas como as metaloproteinases da matriz, facilitando a invasão de novas células endoteliais e rearranjo tecidual necessário para a formação de novos vasos. No melanoma, o VEGF é um mediador-chave da angiogênese tumoral (Quintero-Fabián *et al.*, 2019).

O aumento da expressão de VEGF é frequentemente observado em melanomas metastáticos e está associado a um prognóstico desfavorável. Inibidores de VEGF, como o bevacizumabe, têm sido empregados em combinação com outras terapias para reduzir o suprimento sanguíneo ao tumor, limitando seu crescimento e disseminação (Turley *et al.*, 2012).

Invasão e metástase

A invasão e a metástase são processos essenciais para a progressão de tumores malignos, sendo responsáveis pela disseminação de células cancerígenas para tecidos adjacentes e órgãos distantes. A capacidade invasiva das células tumorais é um pré-requisito para a metástase e envolve mecanismos moleculares altamente regulados (Valastyan & Weinberg, 2011).

A invasão celular é um processo multiestágio que envolve a redução da expressão de moléculas de adesão, como a *E-caderina*, alterações nos filamentos de actina, que permitem a remodelação do citoesqueleto e capacidade de motilidade (Niessen *et al.*, 2011), a degradação da matriz extracelular mediada por metaloproteinases (MMP) facilitando a invasão tecidual (Cabral-Pacheco *et al.*, 2020), e a aquisição de um fenótipo mais invasivo, que favorece o rompimento de barreiras, como a membrana basal e matriz extracelular (Yang *et al.*, 2020).

Embora sejam processos distintos, a invasão e metástase estão interligados por mecanismos moleculares relacionados, como a transição epitelial-mesenquimal (EMT). Esses processos representam um dos principais desafios no tratamento do câncer, sendo responsáveis pela maioria das complicações e mortalidade associadas a doença.

A EMT é um processo biológico no qual células epiteliais perdem suas características de adesão celular e polaridade, adquirindo propriedades mesenquimais, como motilidade e capacidade invasiva (Chen *et al.*, 2017), como esquematizado na Figura 7. Este processo está envolvido em diversos contextos fisiológicos e patológicos, como desenvolvimento embrionário, a cicatrização de feridas e, principalmente, a progressão do câncer (Yang *et al.*, 2020). A EMT também pode ser revertida por meio da transição mesenquimal-epitelial (MET), permitindo que células metastáticas formem novos tumores em outros sítios (Serrano-Gomez *et al.*, 2016).

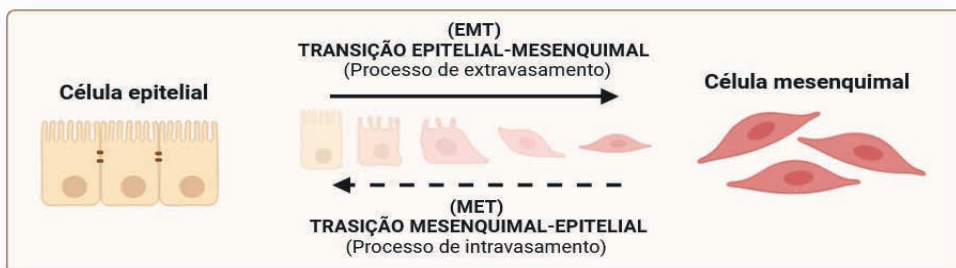


Figura 7. Transição epitelial-mesenquimal (EMT).

Fonte: Adaptado de Team, B. (2020) BioRender.

As células tumorais que passam pelo processo de EMT podem se disseminar por disseminação de células únicas ou migração coletiva, como esquematizado na Figura 8. Na disseminação de células únicas, células individuais sofrem EMT completa e adquire um fenótipo altamente móvel e invasivo. Diferentemente, na migração coletiva, as células sofrem EMT parcial e algumas células tumorais mantêm conexões celulares e invadem o tecido em grupos, podendo proporcionar vantagens adaptativas às células tumorais, garantindo maior sobrevivência ao permitir comunicação e suporte metabólico dentro do nicho.

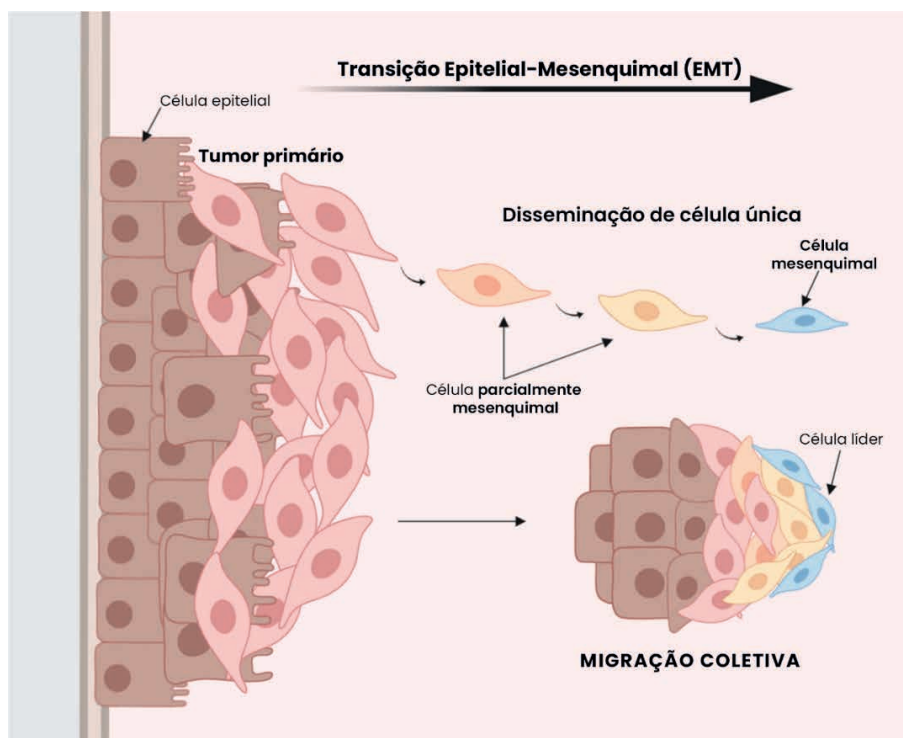


Figura 8. Estágios da transição epitélio-mesenquimal (EMT).

Fonte: Traduzido de Fares *et al.* (2020).

O processo de EMT é amplamente regulado por vias de sinalização, como *Fator de Transformação do Crescimento Beta* (TGF- β), Wnt/ β -catenina, Notch e Hedgehog, que modulam a expressão de fatores transcricionais, incluindo o *Repressor transcricional da família Snail 1* (SNAI1, Snail), *Repressor transcricional da família Snail 2* (SNAI2, Slug), *Fator de Transcrição Twist 1* (TWIST1, Twist) e *Caixa homeozinco de ligação à E-box 1/2* (ZEB1/2). A ativação desses fatores promove a perda da adesão celular e aumenta a capacidade migratória e invasiva das células tumorais.

A metástase é um processo complexo e multifásico que permite a disseminação de células cancerígenas do tumor primário para órgãos distantes, sendo a principal causa de mortalidade associada ao câncer, principalmente pacientes com melanoma. O melanoma metastático apresenta um potencial disseminador elevado, afetando múltiplos órgãos e dificultando o tratamento. Os principais sítios metastáticos do melanoma incluem pulmões, fígado, cérebro, ossos e linfonodos (Damsky *et al.*, 2010).

Acascata metastática compreende cinco etapas principais, a invasão, intravasamento, circulação, extravasamento e colonização, como apresentado na Figura 9. Para que ocorra a metástase, as células tumorais precisam superar diversos deságios biológicos, envolvendo mecanismos moleculares e celulares específicos que regulam sua capacidade de invasão, sobrevivência e adaptação a novos microambientes (Fares *et al.*, 202). Cada uma dessas etapas representa um potencial alvo terapêutico, pois interfere diretamente na capacidade das células tumorais de se disseminar e estabelecer metástases.

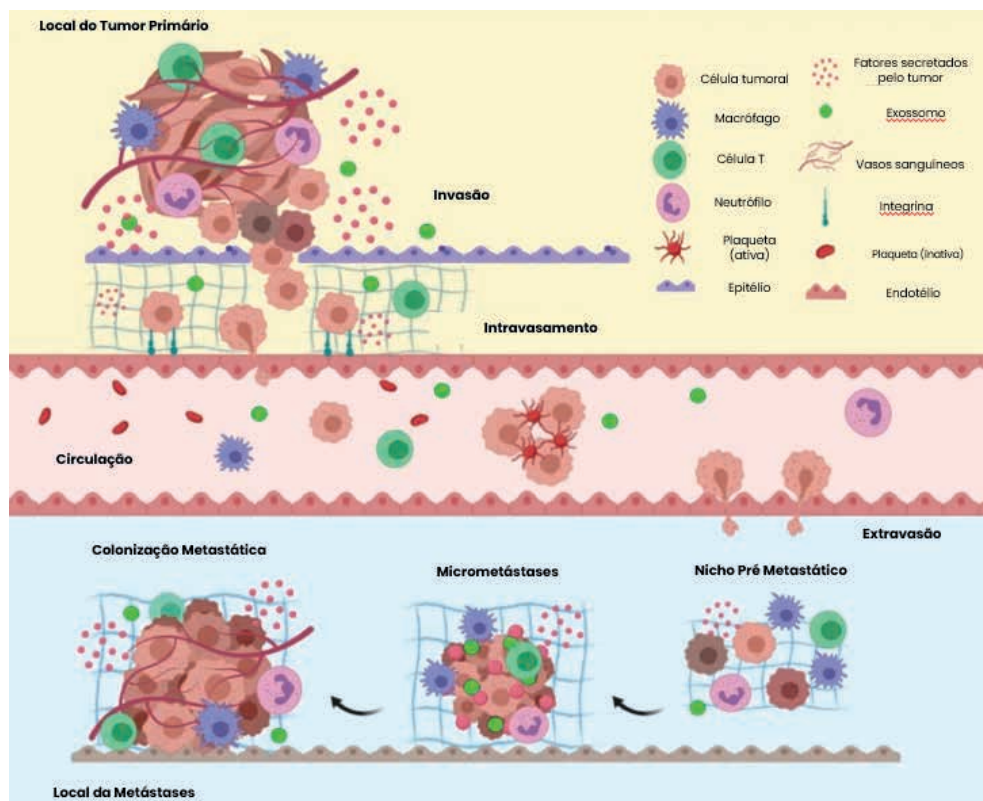


Figura 9. A cascata metastática.

Fonte: Traduzido de Fares *et al.*, 2020.

A compreensão das vias moleculares que regulam a invasão e a metástase, como a ativação de *metaloproteinases de matriz* (MMP) e a modulação de moléculas de adesão, oferece possibilidades para o desenvolvimento de terapias direcionadas que possam inibir a capacidade de infiltração local dos tumores e a disseminação metastática.

Diferentes abordagens terapêuticas têm sido exploradas, como inibidores de MMP, que bloqueiam a degradação da matriz extracelular anticorpos monoclonais contra integrinas, que interferem na adesão e migração celular e moduladores do microambiente tumoral, que atuam na plasticidade celular e na progressão metastática (Raeeszadeh-Sarmazdeh *et al.*, 2020)

Adicionalmente, uma abordagem terapêutica promissora envolve os medicamentos migrastáticos, uma classe de fármacos desenvolvidos para inibir a migração e invasão de células tumorais, com o objetivo de prevenir ou reduzir a metástase, sendo uma estratégia promissora para complementar terapias oncológicas, especialmente em casos de tumores altamente metastáticos, como o melanoma (Gandalovičová *et al.*, 2017).

A complementação das terapias com os migrastáticos pode reduzir a progressão metastática e melhorar o prognóstico dos pacientes, diminuindo a taxa de recorrência e aumentando a sobrevida. Embora sejam promissores, muitos estão em fases experimentais e ensaios clínico.

CHECKPOINTS IMUNOLÓGICOS

Os *checkpoints* imunológicos são fundamentais na regulação da resposta imune, atuando como mecanismos que garantem a auto tolerância e evitam respostas imunes excessivas que podem danificar tecidos saudáveis (Pardoll, 2012). No entanto, células cancerígenas podem se aproveitar desses mecanismos para escapar da vigilância imunológica, permitindo a disseminação e sobrevivência de células malignas (Kim & Cho, 2022).

Os *checkpoints* imunológicos podem ser classificados em inibitórios e estimulatórios, no contexto do câncer, os *checkpoints* inibitórios são os mais estudados, pois os tumores frequentemente os exploram para evitar a destruição por células T, sendo a *Proteína 1 de Morte Celular Programada* (PD-1), *Ligante de PD-1* (PD-L1) e *Antígeno 4 Associado a Linfócitos T Citotóxicos* (CTLA-4) (Waldman et al., 2020).

A proteína PD-1 é um receptor imunossupressor expresso principalmente em células T ativadas, células B e células NK, atuando como um modulador da resposta imune periférica, prevenindo reações exacerbadas e regulando a duração e intensidade da ativação imunológica. Quando PD-1 se liga ao PD-L1, que pode ser expresso por células tumorais e células imunossupressora, ocorre a inibição da ativação de células T, reduzindo a resposta imune antitumoral. Enquanto, o bloqueio de PD-1 ou PDL-1 permite a destruição da célula tumoral pelas células T, como ilustrado na Figura 10.

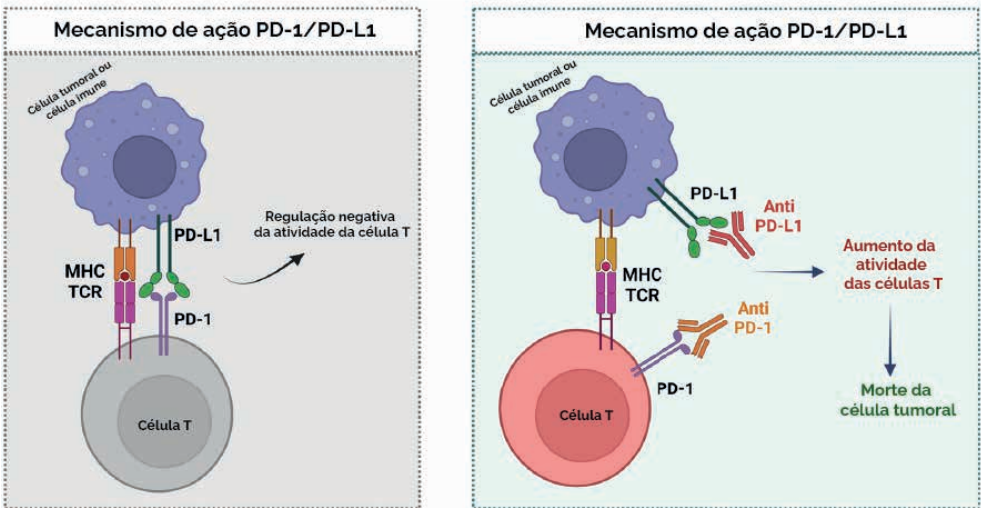


Figura 10. PD-1/PD-L1: mecanismo e bloqueio terapêutico.

Fonte: Traduzido de (Fernandes et al., 2023).

No melanoma, PD-L1 pode ser altamente expresso pelas células malignas, criando um microambiente imunossupressor e tem sido associada a um prognóstico desfavorável e a resistência terapêutica (Lin *et al.*, 2024). Em situações de hipóxia, inflamação e presença de citocinas, a expressão de PD-L1 pode ser aumentada, levando à inibição da atividade das células *T* e permitindo que as células tumorais evitem a destruição pelo sistema imunológico (Cha *et al.*, 2019).

Por outro lado, o CTLA-4 é um checkpoint imunológico que atua principalmente nas fases iniciais da ativação das células *T*. Após a ativação das células *T*, o CTLA-4 compete com o *cluster de diferenciação 28* (CD28) para se ligar às moléculas de co-estímulo B7-1 e B7-2 expressas nas células apresentadoras de antígenos. A interação do CTLA-4 com B7-1 e B7-2 resulta na inibição da sinalização coestimuladora necessária para a ativação plena das células *T*, levando a uma resposta imune atenuada. Os anticorpos monoclonais anti-CTLA-4, bloqueiam essa interação, impedindo a sinalização inibitória e permitindo que CD28 interaja com CD80/CD86, levando à ativação e proliferação das células *T*. Esse efeito amplifica a resposta imune contra as células tumorais, favorecendo a migração de células *T* para o microambiente e aumentando a resposta citotóxica contra o câncer, como ilustrado na figura 11 (Fernandes *et al.*, 2023). No melanoma, a expressão elevada de CTLA-4 em células *T* infiltrantes tem sido associada à imunossupressão no microambiente tumoral (Simiczyjew *et al.*, 2020).

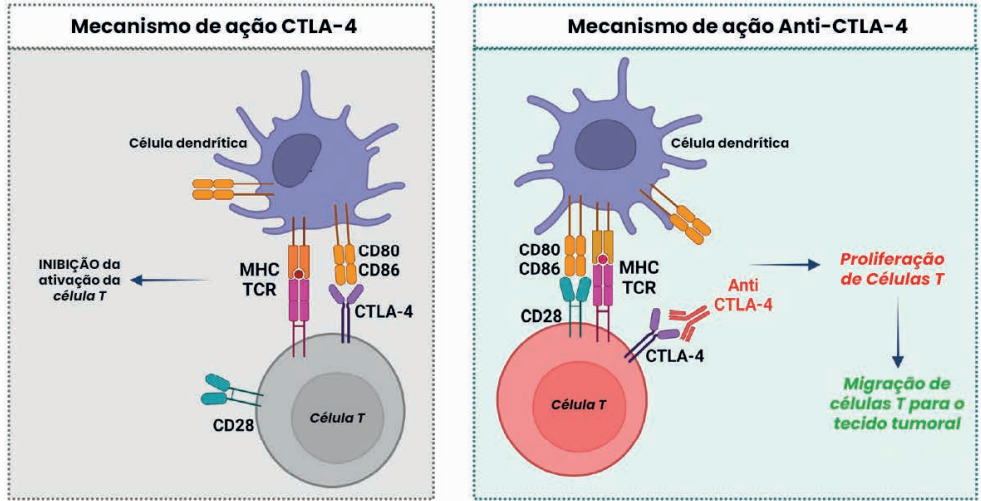


Figura 11. Mecanismo de ação do checkpoint imunológico CTLA-4/Anti-CTLA-4

Fonte: Traduzido de (Fernandes *et al.*, 2023).

A inibição desses checkpoints tem se mostrado uma estratégia promissora no tratamento do câncer, permitindo a reativação do sistema imunológico contra os tumores, revolucionando a imunoterapia (Ghemrawi *et al.*, 2024). Inibidores de checkpoint, como

Pembrolizumabe e *Nivolumabe* (ambos anti PD-1) e *Ipilimumabe* e *tremelinumabe* (ambos anti-CTLA-4), têm demonstrado eficácia significativa no tratamento do melanoma avançado (Shiravand *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A identificação dos *hallmarks* do câncer e seus respectivos alvos moleculares no melanoma, como as mutações no gene BRAF, a ativação das vias MAPK e regulação dos checkpoints imunológicos, tem revolucionado o tratamento dessa doença. As descobertas permitiram o desenvolvimento de terapias-alvo e imunoterapias eficazes, que atuam diretamente sobre as vias específicas responsáveis pela proliferação e sobrevivência das células tumorais. Avanços contínuos na compreensão dos mecanismos moleculares do melanoma são essenciais para otimizar as terapias existentes e desenvolver novas abordagens, oferecendo novas perspectivas para um tratamento mais eficaz e uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS

ADAMS, C. M. et al. **Targeting the Bcl-2 Family in B Cell Lymphoma.** *Frontiers in Oncology*, v. 8, p. 636, 8 jan. 2019.

AHMED, B.; QADIR, M. I.; GHAFOR, S. **Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment.** *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, v. 30, n. 4, p. 291–297, 2020.

AL HMADA, Y. et al. **Mechanisms of Melanoma Progression and Treatment Resistance: Role of Cancer Stem-like Cells.** *Cancers*, v. 16, n. 2, p. 470, jan. 2024.

ALQATHAMA, A. **BRAF in malignant melanoma progression and metastasis: potentials and challenges.** *American Journal of Cancer Research*, v. 10, n. 4, p. 1103–1114, 1 abr. 2020.

AN, X. et al. **Oxidative cell death in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities.** *Cell Death & Disease*, v. 15, n. 8, p. 556, 1 ago. 2024.

ANAND, U. et al. **Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics.** *Genes & Diseases*, v. 10, n. 4, p. 1367–1401, 18 mar. 2022.

ARNOLD, M. et al. **Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040.** *JAMA Dermatology*, v. 158, n. 5, p. 495, 1 maio 2022.

ASCIERTO, P. A. et al. **The role of BRAF V600 mutation in melanoma.** *Journal of Translational Medicine*, v. 10, n. 1, p. 85, dez. 2012.

AUBREY, B. J.; STRASSER, A.; KELLY, G. L. **Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 6, n. 5, p. a026062, maio 2016.

BACHELOR, M. A.; BOWDEN, G. T. **UVA-mediated activation of signaling pathways involved in skin tumor promotion and progression.** *Seminars in Cancer Biology*, v. 14, n. 2, p. 131–138, abr. 2004.

- BAHAR, M. E.; KIM, H. J.; KIM, D. R. **Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies.** *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, n. 1, p. 1–38, 18 dez. 2023.
- BAI, X.; FLAHERTY, K. T. **Targeted and immunotherapies in BRAF mutant melanoma: where we stand and what to expect.** *British Journal of Dermatology*, v. 185, n. 2, p. 253–262, ago. 2021.
- BIRKBAK, N. J.; MCGRANAHAN, N. **Cancer Genome** Evolutionary Trajectories in Metastasis. *Cancer Cell*, v. 37, n. 1, p. 8–19, jan. 2020.
- BORRERO, L. J. H.; EL-DEIRY, W. S. **Tumor Suppressor p53: Biology, Signaling Pathways, and Therapeutic Targeting.** *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*, v. 1876, n. 1, p. 188556, ago. 2021.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2022: **GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024.
- Brown K, Awan NA, Le PH, et al. **Histology, Cell Death.** [Updated 2023 Jan 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526045/>
- CABRAL-PACHECO, G. A. et al. **The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 24, p. 9739, 20 dez. 2020.
- CARVALHO, C. et al. **P53 and the Ultraviolet Radiation-Induced Skin Response: Finding the Light in the Darkness of Triggered Carcinogenesis.** *Cancers*, v. 16, n. 23, p. 3978, jan. 2024.
- CASTELLANI, G. et al. **BRAF Mutations in Melanoma: Biological Aspects, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers.** *Cancers*, v. 15, n. 16, p. 4026, 8 ago. 2023.
- CHA, J.-H. et al. **Mechanisms controlling PD-L1 expression in cancer.** *Molecular cell*, v. 76, n. 3, p. 359–370, 7 nov. 2019.
- CHEN, T. et al. **Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation and tumorigenesis.** *Journal of cellular physiology*, v. 232, n. 12, p. 3261, 10 abr. 2017.
- CORRALES, E. et al. **PI3K/AKT signaling allows for MAPK/ERK pathway independency mediating dedifferentiation-driven treatment resistance in melanoma.** *Cell Communication and Signaling : CCS*, v. 20, p. 187, 24 nov. 2022.
- CURTI, B. D.; FARIES, M. B. **Recent Advances in the Treatment of Melanoma.** *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 23, p. 2229–2240, 10 jun. 2021.
- DAMSKY, W. E.; ROSENBAUM, L. E.; BOSENBERG, M. **Decoding Melanoma Metastasis.** *Cancers*, v. 3, n. 1, p. 126–163, 30 dez. 2010.
- DARWICHE, N. **Epigenetic mechanisms and the hallmarks of cancer: an intimate affair.** *American Journal of Cancer Research*, v. 10, n. 7, p. 1954, 1 jul. 2020.

- DERYNCK, R.; MUTHUSAMY, B. P.; SAETEURN, K. Y. **Signaling pathway cooperation in TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition**. *Current opinion in cell biology*, v. 31, p. 56–66, dez. 2014.
- DIMITRIOU, F. et al. **The World of Melanoma**: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Current Oncology Reports*, v. 20, n. 11, p. 87, 24 set. 2018.
- ELMORE, S. **Apoptosis**: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, v. 35, n. 4, p. 495–516, jun. 2007.
- FARES, J. et al. **Molecular principles of metastasis**: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 5, n. 1, p. 28, dez. 2020.
- FEITELSON, M. A. et al. **Sustained proliferation in cancer**: mechanisms and novel therapeutic targets. *Seminars in cancer biology*, v. 35, n. Suppl, p. S25–S54, dez. 2015.
- FERNANDES, M. P. et al. **New Approaches in Early-Stage NSCL Management**: Potential Use of PARP Inhibitors and Immunotherapy Combination. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 4, p. 4044, jan. 2023.
- FRÉMIN, C.; MELOCHE, S. **From basic research to clinical development of MEK1/2 inhibitors for cancer therapy**. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 3, n. 1, p. 8, 11 fev. 2010.
- GANDALOVIČOVÁ, A. et al. **Migrastatics-Anti-metastatic and Anti-invasion Drugs**: Promises and Challenges. *Trends in Cancer*, v. 3, n. 6, p. 391–406, jun. 2017.
- GHEMRALI, R. et al. **Revolutionizing Cancer Treatment: Recent Advances in Immunotherapy**. *Biomedicine*, v. 12, n. 9, p. 2158, set. 2024.
- GLAVIANO, A. et al. **PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer**. *Molecular Cancer*, v. 22, n. 1, p. 138, 18 ago. 2023.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. **Hallmarks of Cancer**: The Next Generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. **The Hallmarks of Cancer**. *Cell*, v. 100, n. 1, p. 57–70, 7 jan. 2000.
- HE, Y. et al. **Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy**. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 6, n. 1, p. 1–17, 16 dez. 2021.
- JI, S. et al. **Cellular rejuvenation**: molecular mechanisms and potential therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, n. 1, p. 1–39, 14 mar. 2023.
- KIM, S. K.; CHO, S. W. **The Evasion Mechanisms of Cancer Immunity and Drug Intervention in the Tumor Microenvironment**. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 868695, 24 maio 2022.
- LAMBERT, A. W.; PATTABIRAMAN, D. R.; WEINBERG, R. A. **Emerging Biological Principles of Metastasis**. *Cell*, v. 168, n. 4, p. 670–691, fev. 2017.
- LI, M. **The role of P53 up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) in ovarian development, cardiovascular and neurodegenerative diseases**. *Apoptosis*, v. 26, n. 5–6, p. 235–247, 2021.

- LIN, X. et al. **Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers**. *Molecular Cancer*, v. 23, n. 1, p. 108, 18 maio 2024.
- LIU, S. et al. **Autophagy: Regulator of cell death**. *Cell Death & Disease*, v. 14, n. 10, p. 1–17, 4 out. 2023.
- LIU, Y. et al. **Cellular senescence and cancer**: Focusing on traditional Chinese medicine and natural products. *Cell Proliferation*, v. 53, n. 10, out. 2020.
- LIU, Y.; SHEIKH, M. S. **Melanoma**: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Molecular and cellular pharmacology*, v. 6, n. 3, p. 228, 2014.
- LORENC, P. et al. **Physiological and tumor-associated angiogenesis**: Key factors and therapy targeting VEGF/VEGFR pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 180, p. 117585, 1 nov. 2024.
- LUGANO, R.; RAMACHANDRAN, M.; DIMBERG, A. **Tumor angiogenesis**: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, v. 77, n. 9, p. 1745–1770, 6 nov. 2019.
- MAJI, S. et al. Chapter Three - Bcl-2 **Antiapoptotic Family Proteins and Chemoresistance in Cancer**. Em: TEW, K. D.; FISHER, P. B. (Eds.). *Advances in Cancer Research*. [s.l.] Academic Press, 2018. v. 137p. 37–75.
- MAREI, H. E. et al. **p53 signaling in cancer progression and therapy**. *Cancer Cell International*, v. 21, n. 1, p. 703, 24 dez. 2021.
- McDaniel B, Badri T, Steele RB. **Basal Cell Carcinoma**. [Updated 2024 Mar 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/>
- MCGRATH, J. A.; UITTO, J. **Structure and Function of the Skin**. Em: *Rook's Textbook of Dermatology*. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd, 2024. p. 1–50.
- MEJÍA-GUARNIZO, L. V. et al. **The role of immune checkpoints in antitumor response**: a potential antitumor immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 15 dez. 2023.
- MUSTAFA, M. et al. **Apoptosis**: A Comprehensive Overview of Signaling Pathways, Morphological Changes, and Physiological Significance and Therapeutic Implications. *Cells*, v. 13, n. 22, p. 1838, jan. 2024.
- NAKANO, K.; VOUSDEN, K. H. **PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53**. *Molecular Cell*, v. 7, n. 3, p. 683–694, mar. 2001.
- National Cancer Institute. (2022). **Immune Checkpoint Inhibitors**. Disponível em <https://www.cancer.gov/aboutcancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors> Acesso 31 de janeiro de 2025
- NIESSEN, C. M.; LECKBAND, D.; YAP, A. S. **Tissue organization by cadherin adhesion molecules**: dynamic molecular and cellular mechanisms of morphogenetic regulation. *Physiological reviews*, v. 91, n. 2, p. 691–731, abr. 2011.

- PALUNCIC, J. et al. **Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, v. 1863, n. 4, p. 770–784, 1 abr. 2016.
- PANATTA, E. et al. **Understanding p53 tumour suppressor network.** *Biology Direct*, v. 16, n. 1, p. 14, 6 ago. 2021.
- PARDOLL, D. M. **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.** *Nature reviews. Cancer*, v. 12, n. 4, p. 252–264, 22 mar. 2012.
- PROIETTI, I. et al. **Mechanisms of Acquired BRAF Inhibitor Resistance in Melanoma: A Systematic Review.** *Cancers*, v. 12, n. 10, p. 2801, 29 set. 2020.
- QIAN, S. et al. **The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy.** *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 985363, 12 out. 2022.
- QUINTERO-FABIÁN, S. et al. **Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer.** *Frontiers in Oncology*, v. 9, p. 1370, 6 dez. 2019.
- RAEESZADEH-SARMAZDEH, M.; DO, L. D.; HRITZ, B. G. **Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics.** *Cells*, v. 9, n. 5, p. 1313, 25 maio 2020.
- RAIMONDI, S.; SUPPA, M.; GANDINI, S. **Melanoma Epidemiology and Sun Exposure.** *Acta Dermato-Venereologica*, v. 100, n. 11, p. 5746, 3 jun. 2020.
- REICHARD, A.; ASOSINGH, K. **The role of mitochondria in angiogenesis.** *Molecular Biology Reports*, v. 46, n. 1, p. 1393–1400, 1 fev. 2019.
- SAMAN, H. et al. **Inducing Angiogenesis, a Key Step in Cancer Vascularization, and Treatment Approaches.** *Cancers*, v. 12, n. 5, p. 1172, 6 maio 2020.
- SERRANO-GOMEZ, S. J.; MAZIVEYI, M.; ALAHARI, S. K. **Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications.** *Molecular Cancer*, v. 15, n. 1, p. 18, 24 fev. 2016.
- SEVER, R.; BRUGGE, J. S. **Signal Transduction in Cancer.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 5, n. 4, p. a006098, abr. 2015.
- SHIBUYA, M. **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis.** *Genes & Cancer*, v. 2, n. 12, p. 1097–1105, dez. 2011.
- STANG, A. et al. **The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment.** *European Journal of Cancer*, v. 94, p. 47–60, 1 maio 2018.
- SUN, L. et al. **Wnt/ β -catenin signalling, epithelial-mesenchymal transition and crosslink signalling in colorectal cancer cells.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 175, p. 116685, 1 jun. 2024.
- Team, B. (2020). **Epithelial to Mesenchymal Transition.** <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-5f984030b8682300abe9fe76-epithelial-to-mesenchymal-transition>

TURLEY, R. S. et al. **Bevacizumab-Induced Alterations in Vascular Permeability and Drug Delivery: A Novel Approach to Augment Regional Chemotherapy for In-Transit Melanoma.** Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, v. 18, n. 12, p. 3328–3339, 15 jun. 2012.

VALASTYAN, S.; WEINBERG, R. A. **Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms.** Cell, v. 147, n. 2, p. 275–292, 14 out. 2011.

WALDMAN, A. D.; FRITZ, J. M.; LENARDO, M. J. **A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice.** Nature Reviews Immunology, v. 20, n. 11, p. 651–668, nov. 2020.

WANG, B. et al. Targeting mTOR signaling overcomes acquired resistance to combined BRAF and MEK inhibition in BRAF-mutant melanoma. Oncogene, v. 40, n. 37, p. 5590–5599, set. 2021.

YANG, J. et al. **Guidelines and definitions for research on epithelial–mesenchymal transition.** Nature Reviews Molecular Cell Biology, v. 21, n. 6, p. 341–352, jun. 2020.

ZHANG, G. et al. **Regulated necrosis, a proinflammatory cell death, potentially counteracts pathogenic infections.** Cell Death & Disease, v. 13, n. 7, p. 1–14, 22 jul. 2022.

ZIMNA, A.; KURPISZ, M. **Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies.** BioMed Research International, v. 2015, p. 549412, 2015.