

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS
CAMPUS ALFENAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

GABRIELI TROLEIS DE SOUZA

**RELAÇÃO DO COLÁGENO COM O CRESCIMENTO DE CÉLULAS
CANCERÍGENAS: REVISÃO DE LITERATURA**

ALFENAS-MG

2025

GABRIELI TROLEIS DE SOUZA

**RELAÇÃO DO COLÁGENO COM O CRESCIMENTO DE CÉLULAS
CANCERÍGENAS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Biológicas. Orientadora: Prof.^a Dr.^a Deila Rosély Carneiro.

ALFENAS-MG

2025

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Souza, Gabrieli Troleis de.

Relação do colágeno com o crescimento de células cancerígenas :
revisão de literatura / Gabrieli Troleis de Souza. - Alfenas, MG, 2025.
34 f. : il. -

Orientador(a): Deila Rosély Carneiro.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) -
Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2025.
Bibliografia.

1. Câncer. 2. Colágeno. 3. Colágeno tipo I. 4. Microambiente tumoral. 5.
Resistência terapêutica. I. Carneiro, Deila Rosély, orient. II. Título.

GABRIELI TROLEIS DE SOUZA

**RELAÇÃO DO COLÁGENO COM O CRESCIMENTO DE CÉLULAS
CANCERÍGENAS: REVISÃO DE LITERATURA**

O(A) Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Biológicas.

Aprovada em: 11 de Dezembro de 2025


Prof.^a Dr.^a Deila Rosély Carneiro
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:  Documento assinado digitalmente
DEILA ROSELY CARNEIRO
Data: 18/12/2025 15:34:32-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Luís Felipe Cunha dos Reis
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:  Documento assinado digitalmente
LUIS FELIPE CUNHA DOS REIS
Data: 16/12/2025 21:36:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Graziela Domingues de Almeida Lima
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:  Documento assinado digitalmente
GRAZIELA DOMINGUES DE ALMEIDA LIMA
Data: 18/12/2025 15:09:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força, pela sabedoria e por me iluminar em todos os momentos desta caminhada. Sem Sua presença, nada disso seria possível.

Aos meus pais, por todo amor, paciência e incentivo incondicional. Por acreditarem em mim mesmo nos momentos mais difíceis e por serem meu maior exemplo de dedicação e perseverança.

Ao meu padrinho, que me ajudou em todos os momentos, sempre acreditando no meu potencial, mesmo quando já não estava mais em condições. Levarei comigo para sempre tudo o que me ensinou, todo o amor e a força que me deixou, mesmo não estando mais aqui.

À minha orientadora, por toda orientação, disponibilidade e compreensão durante o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço pelo apoio, pela paciência e por compartilhar comigo seus conhecimentos, contribuindo imensamente para o meu crescimento pessoal e profissional.

A todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa trajetória, deixo aqui meu mais sincero agradecimento.

RESUMO

O câncer é uma das principais causas de mortalidade no mundo e está relacionado a múltiplos fatores, como as características do microambiente tumoral. A matriz extracelular, especialmente o colágeno tipo I, tem papel relevante nesse contexto, influenciando diretamente na proliferação, adesão, migração e sobrevivência das células tumorais. Este trabalho teve como objetivo analisar, por meio de revisão bibliográfica, incluindo levantamento de artigos científicos, a relação do colágeno com o crescimento de células cancerígenas. Estudos indicam que o colágeno tipo I, além de estruturar o microambiente tumoral, atua na ativação de vias de sinalização celular, promovendo a transição epitelial-mesenquimal e a resistência terapêutica. Também podendo atuar na formação de barreiras físicas e bioquímicas que dificultam a ação de medicamentos e a resposta imunológica. Fragmentos derivados da sua degradação vêm sendo estudados como biomarcadores para diagnóstico e prognóstico em diversos tipos de câncer. Pesquisas com modelos animais reforçam a importância da estrutura e organização do colágeno no comportamento tumoral. Portanto, concluiu-se que o colágeno tipo I desempenha funções além do suporte estrutural, influenciando diretamente na progressão do câncer e apresentando-se como um potencial alvo terapêutico e biomarcador clínico.

Palavras-chave: câncer; colágeno; colágeno tipo I; microambiente tumoral; resistência terapêutica.

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death worldwide and is related to multiple factors, such as the characteristics of the tumor microenvironment. The extracellular matrix, especially type I collagen, plays a relevant role in this context, directly influencing the proliferation, adhesion, migration, and survival of tumor cells. This work aimed to analyze, through a literature review, including a survey of scientific articles, the relationship between collagen and the growth of cancerous cells. Studies indicate that type I collagen, in addition to structuring the tumor microenvironment, acts in the activation of cell signaling pathways, promoting epithelial-mesenchymal transition and therapeutic resistance. It can also act in the formation of physical and biochemical barriers that hinder the action of drugs and the immune response. Fragments derived from its degradation have been studied as biomarkers for diagnosis and prognosis in various types of cancer. Research with animal models reinforces the importance of collagen structure and organization in tumor behavior. Therefore, it was concluded that type I collagen plays roles beyond structural support, directly influencing cancer progression and presenting itself as a potential therapeutic target and clinical biomarker.

Keywords: cancer; collagen; type I collagen; tumor microenvironment; therapeutic resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 Representação esquemática das TACSs.
- Quadro 1 Trabalhos selecionados para construção do presente estudo.

LISTA DE SIGLAS

BC	Câncer de Mama
CAFs	Fibroblastos Associados ao Câncer
CCE	Carcinoma de células escamosas
CDIS	Carcinoma Ductal In Situ
CIM	Câncer de Mama Invasivo
CEPs	Células Estreladas Pancreáticas
COL1A1	Gene Codificador da Cadeia Alfa 1 do Colágeno Tipo I
COL11A1	Gene Codificador da Cadeia Alfa 1 do Colágeno Tipo XI
CPT	Câncer Papilar de Tireoide
DDR1	Receptor Tipo Discoidina 1
DDR2	Receptor Tipo Discoidina 2
EMT	Transição Epitelial-Mesenquimal
ERK	Quinase Regulada por Sinal Extracelular
HOTAIR	RNA Longo Não Codificante HOX Transcript Antisense RNA
ICTP	Telopectídeo Carboxiterminal do Colágeno Tipo I

I κ B	Inibidor do Fator Nuclear Kappa B
IL-10	Interleucina 10
ILK	Cinase Ligada à Integrina
lncRNA	RNA Longo Não Codificante
LAIR-1	O receptor 1 semelhante à imunoglobulina associada a leucócitos
LIHC	Carcinoma Hepatocelular do Fígado
LOX	Lisil Oxidase
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
ERK	Quinase Regulada por Sinal Extracelular
MEC	Matriz Extracelular
MET	Transição mesenquimal-epitelial
MMPs	Metaloproteinases da Matriz
NF- κ B	Fator Nuclear Kappa B
NSCLC	Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas
NTx	Amino Telopectídeo Reticulado do Colágeno Tipo I
PDAC	Adenocarcinoma Ductal Pancreático

PICP	Propeptídeo C-terminal do Pró-Colágeno Tipo I
PI3K/AKT	Fosfatidilinositol 3-quinase / Proteína Quinase B
PINP	Propeptídeo N-terminal do Pró-Colágeno Tipo I
PSCs	Células Estreladas Pancreáticas
Smad	Proteína de Transdução de Sinal e Ativação da Transcrição
TACS	Assinaturas de Colágeno Associadas ao Tumor
TGF- β 3	Fator de Crescimento Transformador Beta 3
TILs	Linfócitos Infiltrantes de Tumor
TME	Microambiente Tumoral
YAP	Proteína Yes-Associated Protein

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	OBJETIVOS.....	14
1.1.1	OBJETIVO GERAL.....	14
1.1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
1.2	JUSTIFICATIVA.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	FUNÇÃO, ESTRUTURA E BIOSÍNTESE DO COLÁGENO.....	16
2.2	PAPEL PRÓ-TUMORAL DO COLÁGENO TIPO I.....	17
2.3	VIAS DE SINALIZAÇÃO.....	19
2.4	BARREIRA FÍSICA, BIOQUÍMICA E IMUNOLÓGICA.....	20
2.4.1	BARREIRA FÍSICA.....	20
2.4.2	BARREIRA BIOQUÍMICA.....	21
2.4.3	BARREIRA IMUNOLÓGICA.....	21
2.5	COLÁGENO TIPO I COMO BIOMARCADOR.....	22
2.6	ORGANIZAÇÃO DO COLÁGENO E PROGNÓSTICO TUMORAL.....	23
2.7	COMPARAÇÃO COM MODELOS ANIMAIS.....	25
3	METODOLOGIA	26
4	RESULTADOS	27
5	DISCUSSÃO	30
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo e é caracterizado pelo crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos formando tumores. Segundo a OPAS, em 2022 essa doença foi responsável por 1,4 milhão de mortes (OPAS, 2022). O processo de crescimento de células tumorais, chamado tumorigênese, não só envolve alterações genéticas, estilo de vida e ambiente, pode também estar relacionado com as interações das células tumorais com os componentes da matriz extracelular (MEC), como o colágeno (WANG *et al.*, 2024).

O colágeno é uma proteína fibrosa e estrutural de origem animal que constitui a MEC, uma rede de proteínas e polissacarídeos que dá suporte ao funcionamento, organização e remodelação dos tecidos do corpo humano (OLIVEIRA; SILVA; PINTO, 2021). A MEC é o principal componente do microambiente tumoral (TME), e possui um papel na progressão do câncer quando seus componentes entram em contato com as células tumorais (BEDOYA *et al.*, 2016).

Estudos recentes demonstram que a composição e organização do colágeno na MEC em alguns tipos de câncer, se apresentam alteradas e anormais. Algumas pesquisas indicam que o colágeno tipo I está mais envolvido no desenvolvimento tumoral, por promover a adesão, migração e sobrevivência das células (SHI *et al.*, 2022). A ligação do colágeno tipo I aos seus receptores nas células cancerígenas desempenha um papel crucial na iniciação e proliferação celular, bem como na disseminação do câncer, devido ao seu potencial metastático (SHI *et al.*, 2022).

O colágeno tipo I é frequentemente regulado positivamente durante a tumorigênese, conferindo agressividade ao tumor por mecanismos como a estimulação da angiogênese tumoral, estabilização do câncer e redução da eficácia de terapias, como a quimioterapia (WANG *et al.*, 2024). Compreender a relação do colágeno com o crescimento de células cancerígenas e esclarecer os mecanismos que regulam sua expressão será fundamental para estudos que buscam o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem o colágeno como alvo (OLIVEIRA; SILVA; PINTO, 2021). Além de seu papel no tratamento, o colágeno pode atuar como biomarcador diagnóstico ou prognóstico, indicando a presença ou estágio do tumor (SHI *et al.*, 2022).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O presente trabalho analisou, por meio de uma revisão bibliográfica, a atuação do colágeno, com ênfase no tipo 1, na progressão de diferentes tipos de câncer, destacando sua influência nos processos que favorecem esse processo. Com base em dados consolidados na literatura científica, buscou-se compreender sobre sua importância como alvo de interesse para o avanço das investigações e práticas médicas e biomédicas no diagnóstico, prognóstico e tratamento oncológico.

1.1.2 Objetivos específicos

O trabalho teve como objetivos específicos aprofundar a compreensão sobre a estrutura, função e biossíntese do colágeno tipo I, investigando de que forma essa proteína participa ativamente da dinâmica do microambiente tumoral e da progressão das células tumorais. Analisou-se como as interações com receptores celulares influenciam em processos como proliferação celular e como a organização estrutural do colágeno contribui para a formação de barreiras. Ademais, objetivou-se avaliar o potencial do colágeno tipo I como biomarcador diagnóstico, prognóstico e preditivo em diferentes tipos de câncer. Por fim, refletiu-se sobre o uso de modelos animais na investigação de sua participação tumoral, com o intuito de ampliar as possibilidades de aplicação desses conhecimentos no desenvolvimento de terapias-alvo ou no aprimoramento de estratégias diagnósticas.

1.2 JUSTIFICATIVA

O câncer continua a ser uma das principais causas de mortalidade mundial, representando um grave problema de saúde pública. Apesar dos avanços terapêuticos, muitos tipos de câncer apresentam comportamento agressivo e resistência significativa às abordagens convencionais, o que aumenta a necessidade de novas estratégias terapêuticas. Nesse

contexto, a MEC, e especialmente o colágeno tipo I, têm ganhado destaque nos estudos sobre o microambiente tumoral. Com isso, investigar a relação entre o colágeno e o crescimento de células cancerígenas parte da necessidade de compreender como essas estruturas participam ativamente da tumorigênese.

Embora o colágeno tipo I tenha sido tradicionalmente visto como um componente de sustentação da MEC, estudos sugerem que ele desempenha funções dinâmicas na modulação do comportamento das células cancerígenas, influenciando a invasão tumoral, a angiogênese e a resistência à terapia.

Diante disso, este trabalho se justificou pela necessidade de aprofundar o entendimento dos processos pelos quais o colágeno tipo I participa e que contribuem para o avanço do câncer. Ao analisar os mecanismos, ativação de vias de sinalização, desenvolvimento de barreiras pelo colágeno nas células tumorais, este trabalho visou-se esclarecer como essas etapas podem ser importantes para potencializar as terapias existentes e melhorar a eficácia dos tratamentos. Buscou-se reunir dados atualizados sobre o papel do colágeno tipo I em diferentes contextos tumorais, destacando também seu potencial como biomarcador diagnóstico e prognóstico..

Dessa forma, o estudo pode oferecer uma contribuição não apenas para a base científica do câncer, mas também para as estratégias clínicas emergentes. Ao integrar pesquisa básica e clínica, este trabalho fortalecerá a interface entre as duas áreas, permitindo um possível salto no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados, com o objetivo de aprimorar as estratégias terapêuticas e beneficiar a saúde pública.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FUNÇÃO, ESTRUTURA E BIOSÍNTESE DO COLÁGENO

O colágeno é uma proteína fibrosa de origem animal que contém cadeias peptídicas dos aminoácidos glicina, prolina, lisina, hidroxilisina, hidroxiprolina e alanina (SILVA; PENNA, 2012). Sua função é contribuir com a integridade estrutural da matriz extracelular ou ajudar a fixar células na matriz, e conseqüentemente garantir resistência mecânica e elasticidade aos tecidos conjuntivos, como pele, ossos, cartilagens, tendões, vasos sanguíneos e córnea (OLIVEIRA; SILVA; PINTO, 2021). É a proteína mais abundante do corpo humano, correspondendo a aproximadamente 30% da proteína total, sendo o colágeno tipo I fibrilar, o mais prevalente entre os 28 tipos conhecidos, divididos em colágenos fibrilares e não fibrilares (SHI *et al.*, 2022).

A estrutura molecular do colágeno é composta por uma tripla hélice, formada por três cadeias polipeptídicas do tipo α (alfa), organizadas de forma paralela a um eixo, desenvolvendo as fibras para conferir estabilidade e resistência à molécula (SHI *et al.*, 2022). Todos compartilham dessa estrutura tripla-helicoidal, contudo a variação na composição, promotores e organização supramolecular dá origem à diversidade dos tipos. A estrutura tripla-helicoidal do colágeno é composta por repetições do padrão glicina-XY, onde as posições X e Y podem ser preenchidas por diferentes aminoácidos, sendo que, comumente, X corresponde à prolina e Y à 4-hidroxiprolina (SHI *et al.*, 2022). Os vários colágenos são distinguidos pela habilidade de suas regiões helicoidais e não helicoidais em se associarem a fibrilas para formar lâminas, ou por ligarem-se de forma cruzada a outros colágenos (SOUZA; CASTRO; SILVA, 2021).

A biossíntese do colágeno tipo I tem seu início nos ribossomos, ligados ao retículo endoplasmático rugoso, onde o RNA mensageiro é traduzido em cadeias polipeptídicas chamadas cadeias $\alpha 1$ e $\alpha 2$ (SHI *et al.*, 2022). No retículo endoplasmático, essas cadeias sofrem modificações pós-traducionais, incluindo a hidroxilação da prolina e da lisina pelas enzimas prolil e lisil hidroxilases, formando hidroxiprolina e hidroxilisina, que estabilizam a hélice tripla do colágeno (OLIVEIRA; SILVA; PINTO, 2021). Além disso, ocorre a glicosilação, especialmente de resíduos de hidroxilisina, o que também contribui para a estabilidade da

molécula (SILVA; PENNA, 2012). Após essas modificações, as três cadeias α se enrolam umas nas outras, formando uma estrutura helicoidal tripla, chamada procolágeno tipo I (SHI *et al.*, 2022). A elevada concentração de glicina e prolina é fundamental para que o colágeno maduro forme sua característica estrutural em tripla hélice (SOUZA; CASTRO; SILVA, 2021).

Essa forma de procolágeno, que ainda possui as estruturas N- (nitrogênio) e C- (carbono) terminais globulares, é transportada para o complexo de Golgi e secretada para o meio extracelular (SILVA; PENNA, 2012). No meio extracelular, as enzimas C-peptidases e N-peptidases clivam essas extremidades, convertendo o procolágeno em tropocolágeno, iniciando o processo de fibrilogênese (produção de colágeno). Esses tropocolágenos começam a se unir com outras moléculas de tropocolágeno, formando as fibrilas (OLIVEIRA; SILVA; PINTO, 2021). Essas fibrilas, estabilizadas por ligações covalentes, se agrupam para formar as fibras de colágeno, que se organizam em feixe, conferindo à estrutura a resistência e estabilidade necessárias para o suporte dos tecidos. A resistência mecânica é aumentada ainda mais pela formação de uma super-hélice destrógiros, o que permite a organização compacta e rígida das cadeias, semelhante a uma corda trançada (SILVA; PENNA, 2012).

2.2 PAPEL PRÓ-TUMORAL DO COLÁGENO TIPO I

A oncogênese é o processo pelo qual células saudáveis transformam-se em células neoplásicas após alterações no material genético envolvido no controle do ciclo celular, levando à proliferação celular desordenada. Além dessas alterações genéticas, a remodelação da matriz extracelular (MEC) também exerce papel fundamental nesse processo (LAURITO, 2019).

A MEC é o principal componente da TME e participa diretamente na progressão do câncer ao transmitir sinais às células tumorais. Essa função se deve à abundância de colágeno tipo 1 na matriz extracelular, sendo este o elemento-chave na regulação da TME e nas interações celulares (SHI *et al.*, 2022). Essa proteína é frequentemente degradada e modificada estruturalmente por enzimas liberadas tanto pelos fibroblastos associados ao câncer (CAFs) quanto pelas próprias células tumorais (LAURITO, 2019).

Nas células cancerosas, o conteúdo e a distribuição do colágeno são modificados para coordenar ainda mais as propriedades biológicas das células cancerosas (XU *et al.*, 2019). Os mecanismos pelos quais o colágeno desempenha seu papel pró-tumoral, dependem do tipo de tumor. O colágeno tipo I é frequentemente regulado positivamente em diversos tipos de câncer, contribuindo significativamente para a progressão tumoral por meio de diferentes formas (SHI *et al.*, 2022).

Os FACs, que foram mencionados anteriormente, são importantes, por exemplo, na progressão do carcinoma in situ (CDIS) para o câncer de mama invasivo (CIM), exercendo uma função relevante na remodelação da MEC. Esta capacidade deve-se à contribuição dos FACs para a formação de rotas de colágeno, as quais possibilitam que as células cancerígenas invadam outros locais, permitindo que elas saiam do sítio tumoral primário. Ademais, os FACs são capazes de reconfigurar a organização do colágeno para suportar a invasão, atuando como uma fonte predominante de expressão de colágeno (HULAHAN; ANGEL, 2024). Essa alta concentração de colágeno tipo I está associada a desfechos clínicos piores, por facilitar a invasividade tumoral, promover resistência terapêutica e contribuir para a evasão da resposta imune (SHI *et al.*, 2022).

No câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), sua expressão elevada induz a ativação de RNAs não codificantes longos (lncRNAs) com função oncogênica, como o HOTAIR, promovendo a proliferação e agressividade celular. No câncer papilar de tireoide (PTC), observa-se aumento da expressão do gene COL1A1 que codifica uma das cadeias do colágeno tipo I, esse aumento está relacionado à maior capacidade de proliferação, migração e invasão das células tumorais. No adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), ocorre deposição excessiva de colágeno tipo I pelas células estreladas pancreáticas ativadas (PSCs), o que contribui para um microambiente tumoral mais denso e permissivo à progressão do câncer (SHI *et al.*, 2022).

No carcinoma hepatocelular (LIHC), o colágeno tipo I regula a transição epitelial-mesenquimal (EMT) e estimula a formação de células-tronco cancerígenas, o que favorece a recorrência do tumor. A interação entre as células cancerígenas do fígado e o colágeno circundante promove a proliferação e a metástase do tumor. A presença de colágeno também está associada à resistência a tratamentos no câncer de fígado, pelo fato de que as vias de sinalização das células cancerígenas são alteradas, o que leva ao desenvolvimento de resistência a medicamentos específicos (DING *et al.*, 2024).

No câncer colorretal (CCR), o colágeno tipo I é encontrado em grandes quantidades nos casos mais agressivos e invasivos. Sua alta presença é um sinal de pior prognóstico no CCR primário, pois ele ajuda o tumor a crescer rapidamente, estimula a formação de novos vasos sanguíneos e aumenta a capacidade de metástase. Além de envolver as células cancerígenas, o acúmulo desse colágeno cria um ambiente que muda a função imunológica do corpo e facilita o desenvolvimento e a disseminação do tumor (SANTOS *et al.*, 2021).

2.3 VIAS DE SINALIZAÇÃO

O colágeno, assim como os fragmentos gerados por sua quebra, precisam, primeiramente, se ligar a um receptor localizado na superfície celular, como as integrinas e os receptores do tipo discoidina, para exercer sua função (LAURITO, 2019). A variedade de receptores existentes indica que a resposta gerada por essa interação depende, em grande parte, do tipo de receptor envolvido e da cascata de sinalização que é ativada (SHI *et al.*, 2022).

O colágeno tipo I, como componente crucial da MEC, desempenha um papel fundamental na progressão dos processos de transição epitelial-mesenquimal (EMT) e transição mesenquimal-epitelial (MET), que são essenciais para a biologia tumoral. O colágeno tipo I interage com diversos receptores, o que permite a ativação de múltiplas vias de sinalização que influenciam a EMT (SHI *et al.*, 2022).

Um exemplo é a ativação da via PI3K/AKT, que resulta na regulação positiva da expressão do fator Snail, um repressor da E-caderina, promovendo assim a EMT. No câncer de pulmão, o colágeno tipo I também ativa a transcrição de TGF- β 3, que ativa a via Smad, aumentando a expressão de genes associados à EMT. Além disso, o colágeno tipo I pode aumentar a fosforilação do inibidor do fator nuclear- κ B (I κ B) via integrina ligada à cinase (ILK), o que leva à translocação nuclear do NF- κ B e à indução de Snail, reforçando a EMT (SHI *et al.*, 2022).

No câncer gástrico, o colágeno tipo I induz a dispersão celular e o rearranjo do citoesqueleto, favorecendo a metástase, além de reduzir a adesão célula-célula, desmontando o complexo E-caderina/catenina (SHI *et al.*, 2022).

Em células de carcinoma colorretal cultivadas em colágeno tipo I, observa-se uma morfologia mais achatada e menos coesa, pois o colágeno regula negativamente a expressão de E-caderina e β -catenina nas junções célula-célula. A β -catenina, ativada por colágeno tipo I, desempenha um papel importante na proliferação celular ao se dissociar da E-caderina e entrar no núcleo, onde ativa a expressão da ciclina D1, que é um regulador essencial da progressão celular, promovendo a passagem das células cancerígenas pela fase G1 do ciclo celular (SHI *et al.*, 2022).

Adicionalmente, tumores primários podem liberar exossomos ou metaloproteinases de matriz (MMPs) para alterar a organização e as propriedades físicas da MEC, favorecendo a remodelação do nicho pré-metastático e promovendo a metástase e a sobrevivência das células cancerígenas (SHI *et al.*, 2022).

2.4 BARREIRA FÍSICA, BIOQUÍMICA E IMUNOLÓGICA

2.4.1 Barreira física

O colágeno, especialmente o tipo I, é o principal componente estrutural da MEC dos tumores sólidos (WANG *et al.*, 2024). Ele forma uma rede de fibras densas e rigidamente organizadas, secretadas por fibroblastos associados ao câncer (CAFs), células tumorais e, em alguns casos, macrófagos (WANG *et al.*, 2024). Uma vez secretado, o procolágeno é convertido em colágeno maduro por proteases como as metaloproteinases de matriz (MMPs), e então sofre reticulação cruzada mediada por enzimas como a lisil oxidase (LOX), tornando-se altamente resistente e compactado (WANG *et al.*, 2024). Essa rigidez é percebida mecanicamente pelas células tumorais, ativando a via YAP, que induz mudanças fenotípicas pró-invasivas e estimula a produção contínua de colágeno, criando um ciclo auto sustentável de progressão tumoral (LO BUGLIO *et al.*, 2024).

Essa organização estrutural cria uma barreira física que dificulta a penetração de agentes terapêuticos, como quimioterápicos, imunoterápicos e até mesmo oxigênio, gerando zonas de hipóxia no centro tumoral (WANG *et al.*, 2024). Isso é especialmente observado em tumores como o adenocarcinoma pancreático, nos quais a elevada densidade colagênica impede a difusão adequada da gemcitabina, reduzindo sua eficácia (WANG *et al.*, 2024).

2.4.2 Barreira bioquímica

As interações do colágeno com os receptores celulares desencadeiam cascatas de sinalização como PI3K/AKT e MAPK/ERK, que estão envolvidas na proliferação celular, evasão da apoptose, EMT e resistência a fármacos (SHI *et al.*, 2022).

Essa barreira bioquímica é um dos mecanismos centrais de resistência terapêutica, pois mesmo quando o medicamento alcança a célula tumoral, essa já está bioquimicamente adaptada para sobreviver (SHI *et al.*, 2022). Por exemplo, em câncer de mama, a ativação do receptor DDR1 pelo colágeno tipo I está diretamente associada à ativação da via MAPK e à maior resistência à doxorrubicina (SHI *et al.*, 2022). Já o receptor DDR2 está associado à recorrência e à agressividade do tumor no câncer de mama invasivo. Estudos observaram que o DDR2 fica mais elevado em casos de câncer de mama recorrentes e quando está presente junto com o colágeno, ele ajuda as células tumorais a sobreviverem e a se manterem viáveis (HULAHAN; ANGEL, 2024).

2.4.3 Barreira imunológica

O colágeno também contribui significativamente para a evasão imune tumoral, estabelecendo uma barreira imunológica com três principais mecanismos. Primeiro, sua organização densa atua como um obstáculo físico à infiltração de células imunes, como linfócitos T citotóxicos (CD8+), células NK e células dendríticas, confinando essas células à periferia tumoral (WANG *et al.*, 2024).

Segundo, o colágeno tipo I interage com o receptor LAIR-1 presente em células T, B e NK, o que inibe a resposta de linfócitos citotóxicos, reforçando a evasão imune (LO BUGLIO *et al.*, 2024). Terceiro, ele induz a polarização de macrófagos para o fenótipo M2 (pró-tumorigênicos), que são imunossupressores e promovem a liberação de IL-10 e TGF- β , contribuindo para a tolerância imune e progressão tumoral (WANG *et al.*, 2024).

No CDIS, os macrófagos se tornam mais abundantes do que no tecido mamário normal. Estudos mostram que a presença de colágeno faz com que esses macrófagos em abundância se transformem mais no tipo M2, aquele que ajuda o tumor a se desenvolver. Essa combinação de fatores, colágeno agindo sobre os macrófagos, cria um ambiente

imunossupressor, que favorece e permite o avanço do câncer de mama (HULAHAN; ANGEL, 2024).

Por fim, estudos mostraram que os Linfócitos Infiltrantes de Tumores (TILs), incluindo as células T reguladoras, também modulam a matriz. Em um estudo, notou-se que quanto maior a quantidade de uma proteína de colágeno chamada COL11A1, mais densa era a presença de TILs na área. Isso sugere que as células T, especialmente as Células T Reguladoras que protegem o tumor, não só reagem ao tumor, mas modificam a matriz de colágeno ao redor dele, o que é um fator contrário a sua função real, pois contribui para a invasão de células cancerígenas (HULAHAN; ANGEL, 2024).

Esses efeitos tornam o microambiente tumoral "frio", ou seja, pouco responsivo a imunoterapias. Mesmo tratamentos com inibidores de checkpoint imunológico, como anti-PD-1, têm eficácia reduzida em tumores com alta deposição colagênica (WANG *et al.*, 2024).

2.5 COLÁGENO TIPO I COMO BIOMARCADOR

Diversos fragmentos do colágeno tipo I, liberados durante sua síntese ou degradação, têm se mostrado biomarcadores valiosos no diagnóstico, prognóstico e monitoramento de metástases ósseas em diferentes tipos de câncer (SHI *et al.*, 2022).

O PINP sérico (propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo I) é um biomarcador clinicamente validado para a detecção de células de câncer de mama metastáticas no osso, além de atuar como um marcador prognóstico (SHI *et al.*, 2022).

Da mesma forma, o PICP (propeptídeo C-terminal do pró-colágeno tipo I) é utilizado em pacientes com câncer de pulmão para diferenciar casos com ou sem metástases ósseas, especialmente quando submetidos a tratamentos paliativos com cloreto de estrôncio-89 ou radioterapia externa (SHI *et al.*, 2022).

O ICTP (telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I) sérico, também é um marcador clínico relevante na oncologia. No câncer de pulmão, seus níveis elevados permitem distinguir com precisão pacientes com e sem metástases ósseas, funcionando como um marcador diagnóstico confiável. Já em casos de câncer de mama triplo-negativo e subtipo

luminal B, concentrações aumentadas de ICTP no período pré-operatório estão associadas a pior prognóstico, destacando seu valor como marcador prognóstico em tumores de comportamento mais agressivo. (SHI *et al.*, 2022).

O NTx (aminotelopeptídeo reticulado do colágeno tipo I), facilmente detectado na urina, apresenta alta sensibilidade para metástase óssea. Ele se correlaciona bem com a extensão das lesões em pacientes com câncer de próstata, mama e pulmão, sendo útil tanto para diagnóstico quanto para avaliação de resposta ao tratamento (SHI *et al.*, 2022).

Em conjunto, esses achados sustentam a utilização do colágeno como um biomarcador multifuncional, capaz de refletir tanto a biologia do tumor quanto a sua resposta a diferentes abordagens terapêuticas.

2.6 ORGANIZAÇÃO DO COLÁGENO E PROGNÓSTICO TUMORAL

A arquitetura do colágeno e a organização das fibras, podem se relacionar com o prognóstico do paciente com câncer. Estudos revelam que não é apenas a quantidade de colágeno que importa, mas também o modo como ele está organizado ao redor do tumor, o que funciona como um forte indicador de quão agressivo o câncer é (HEYDARI *et al.*, 2025).

Estudos mostraram que fibras de colágeno mais largas, alta variabilidade na largura das fibras de colágeno, arranjo mais desorganizado das fibras de colágeno e a alta variabilidade no arranjo das fibras de colágeno em diferentes regiões do tecido, foram associadas a pior sobrevida global em pacientes com câncer de mama invasivo (CIM). Outro estudo constatou que fibras com uma estrutura mais anisotrópica, que são estruturas de colágeno que tem propriedades que variam dependendo do ângulo observado, foram associadas a uma melhor sobrevida global. A organização e o alinhamento alterados das fibras de colágeno são características do microambiente tumoral que promovem a invasão, servindo como marcadores de agressividade e mau prognóstico em muitos tipos de câncer (HEYDARI *et al.*, 2025).

Pesquisadores definiram diferentes padrões de colágeno I TME, nomeados por assinaturas de colágeno associadas ao tumor (TACSSs), que ocorrem durante a evolução do tumor. TACS-1 foi associado a aglomerações densas de colágeno cercando focos iniciais do tumor, TACS-2 a fibras esticadas e tensionadas, circundando o tumor e sugerindo um crescimento anormal e aumento do tumor. TACS-3 representa fibras alinhadas em formato de

raios, perpendiculares ao tumor e fortemente associado a invasão celular e metástase. TACS-4 representa uma rede de colágeno apertada, criando uma barreira ou um limite ao redor do tumor em expansão. TACS-5 e TACS-6 descrevem a migração de células cancerígenas, TACS-5 refere-se ao alinhamento que permite a migração unidirecional, enquanto TACS-6 é um alinhamento caótico que permite a migração multidirecional. As classes TACS-7 e TACS-8 distinguem a frente de invasão tumoral pela densidade do colágeno circundante, sendo TACS-7 uma barreira fibrosa densa e TACS-8 uma estrutura fibrosa esparsa que pode facilitar o avanço das células. Essencialmente, as TACS demonstram que a arquitetura física do colágeno não é uniforme, ela se reorganiza ativamente, sendo um potencial marcador prognóstico para a agressividade e o potencial metastático do tumor (HEYDARI *et al.*, 2025).

Estudos recentes no desenvolvimento de biomarcadores prognósticos em câncer de mama, correlacionaram TACS-1 e TACS-4 com melhor sobrevida do paciente, enquanto TACS-3 e TACS-6 indicaram maior risco (HEYDARI *et al.*, 2025). A identificação do padrão TACS-3 nas biópsias tumorais serve como um alerta clínico, indicando que o tumor é agressivo, está ativamente invadindo e remodelando o tecido e, provavelmente resultará em um pior resultado para o paciente (HULAHAN; ANGEL, 2024). Em consonância com a Figura 1 abaixo, que se restringe à representação das TACS-1, TACS-2 e TACS-3, os padrões destacam-se como marcadores morfológicos relevantes da progressão tumoral.

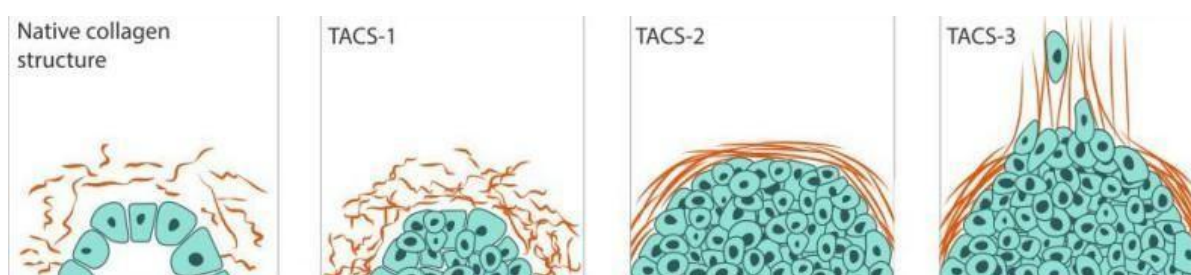


Figura 1. Representação esquemática das TACSs. Esta figura ilustra os padrões evolutivos da organização do colágeno, conhecidos como TACSs, no microambiente tumoral do câncer de mama. O painel "Estrutura do colágeno nativo" mostra o arranjo basal das fibras de colágeno. A TACS-1 representa o colágeno denso circundando o tumor emergente, enquanto a TACS-2 ilustra as fibras de colágeno esticadas ao redor do tumor, sugerindo crescimento tumoral e aumento de volume. Por fim, a TACS-3 mostra fibras de colágeno alinhadas radialmente associadas à invasão de células tumorais, potencialmente indicando crescimento invasivo (HEYDARI *et al.*, 2025).

Por fim, pesquisadores agruparam as características das fibras de colágeno em fatores, sendo associadas a menor risco ou maior risco de recorrência. Fatores 1 (alta densidade, baixo alinhamento) e 4 (alto alinhamento, paralelo à borda) não tiveram associações significativas,

contudo, fatores 2 (fibras densas e distantes da borda do tumor), 3 (serpentino, não reto) e 5 (fibras longas e largas) foram associados a uma melhor sobrevida livre de recorrência. Por outro lado, a quantidade elevada de colágeno dentro do tumor e uma maior uniformidade do colágeno intratumoral foi um indicador de alto risco de recorrência, sugerindo que a presença excessiva deste componente é desfavorável (HEYDARI *et al.*, 2025).

2.7 COMPARAÇÃO COM MODELOS ANIMAIS

Em tumores humanos, já se sabe que o colágeno, especialmente o tipo I, pode ajudar o câncer a proliferar, se espalhar e até resistir aos tratamentos (SHI *et al.*, 2022). Mas para entender melhor esse comportamento, os pesquisadores da área também estudaram o colágeno em modelos animais, como os cães, que desenvolvem câncer de forma espontânea, parecida com a dos humanos.

Um exemplo disso é o estudo feito por Bedoya *et al.* (2016), que analisou a presença dos colágenos tipo I e III em tumores de pele chamados carcinoma de células escamosas (CCE) em cães. Eles descobriram que o colágeno tipo I era o mais abundante no tecido tumoral dos animais, mesmo nos casos em que o câncer estava mais avançado. Isso é muito parecido com o que acontece nos humanos, onde o colágeno tipo I forma fibras grossas e alinhadas que criam uma estrutura mais rígida ao redor do tumor, dificultando o acesso de medicamentos e células de defesa (BEDOYA *et al.*, 2016).

Por outro lado, o colágeno tipo III apareceu em maior quantidade nos tumores considerados "bem diferenciados", ou seja, menos agressivos. Esse padrão também já foi observado em tumores humanos de glândulas salivares, onde o colágeno tipo III era mais comum em tumores benignos ou menos invasivos. Isso levanta a hipótese de que o colágeno tipo III pode estar ligado a um comportamento tumoral mais controlado (BEDOYA *et al.*, 2016).

Outro ponto interessante é que a forma como o colágeno se organiza também muda conforme o tumor se torna mais agressivo. Em cães com CCE pouco diferenciados (mais malignos), os pesquisadores notaram que as fibras de colágeno tipo I estavam desorganizadas e fragmentadas, diferente do padrão mais uniforme visto em tumores menos agressivos (BEDOYA *et al.*, 2016).

Em resumo, o que essas comparações com modelos animais nos mostram é que o colágeno tipo I continua sendo dominante nos tumores, mesmo nos mais agressivos, e que o colágeno tipo III pode estar mais ligado a tumores com melhor prognóstico. Essas semelhanças entre cães e humanos mostram que os tumores caninos podem ser usados como modelo confiável para entender o comportamento do colágeno nos tumores humanos. A composição, distribuição e organização das fibras colagênicas parecem seguir padrões semelhantes, o que reforça a utilidade desses estudos para pensar em novos tratamentos e em possíveis marcadores que indiquem o grau de agressividade de um tumor.

3 METODOLOGIA

Este trabalho é uma pesquisa descritiva, com abordagem qualitativa, realizada por meio de uma revisão bibliográfica. Foi baseada em estudos e textos científicos já publicados, sendo as principais fontes os artigos de Shi et al. (2022), publicado no *International Journal of Cancer*, e de Hulahan e Angel (2024), publicado no *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, selecionados por apresentarem análises abrangentes e atualizadas sobre o papel do colágeno tipo I na progressão tumoral, na resistência terapêutica, na organização do colágeno e em seu valor prognóstico.

Além desse, outros artigos foram pesquisados em sites e plataformas confiáveis, como PubMed e SciELO. Foram utilizados termos como: matriz extracelular, colágeno, colágeno tipo I, organização do colágeno, colágeno como biomarcador, câncer, crescimento tumoral, microambiente tumoral e terapias-alvo.

Os trabalhos incluídos foram publicados entre 2012 e 2025, disponíveis em português ou inglês, com acesso ao conteúdo completo, e que tratam direta ou indiretamente do tema, podendo contribuir de alguma forma para a revisão de literatura. Para os critérios de inclusão, foram escolhidos e selecionados os estudos mais relevantes que ligam o colágeno à agressividade e progressão de diferentes tipos de câncer e foram priorizados artigos de revisão e estudos originais de alta qualidade. Foram excluídos da análise, artigos duplicados e trabalhos que abordavam o colágeno em contextos não oncológicos.

Após a seleção dos materiais, foi feita uma leitura atenta para compreender os principais pontos de cada um. As informações foram organizadas por tema, a fim de facilitar a

explicação sobre como o colágeno tipo I influencia o câncer e como isso poderá auxiliar no diagnóstico e tratamento da doença.

4 RESULTADOS

O quadro a seguir esboça os resultados dos 14 trabalhos selecionados a partir dos critérios de inclusão escolhidos.

Quadro 1. Trabalhos selecionados para construção do presente estudo.

Primeiro Autor	Título do trabalho	Ano de publicação	Principais resultados
BEDOYA <i>et al.</i>	Caracterização de colágenos tipo I e III no estroma do carcinoma de células escamosas cutâneas em cães.	2016	Col-I associado a piores prognósticos e Col-III a melhores prognósticos em tumores humanos e animais.
DING <i>et al.</i>	Collagen in hepatocellular carcinoma: A novel biomarker and therapeutic target.	2024	Detalhamento da relação do colágeno no carcinoma hepatocelular (LIHC), incluindo proliferação, metástase e resistência a medicamentos.
HEYDARI <i>et al.</i>	The association between tumor-stromal collagen features and the clinical outcomes of patients with breast cancer: a systematic review.	2025	Abordagem sobre a organização estrutural e arquitetura do colágeno (TACSs) como fatores prognósticos, principalmente no câncer de mama.
HULAHAN & ANGEL	From ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: the prognostic value of	2024	Foco no microambiente extracelular no câncer de mama (CDIS para CIM),

	the extracellular microenvironment.		detalhando o papel dos FACs e a contribuição do colágeno para a evasão imune (macrófagos M2).
LAURITO, T. L.	Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais.	2012	Papel da remodelação da MEC e do colágeno (ligação a receptores) na oncogênese e no microambiente tumoral.
LO BUGLIO <i>et al.</i>	The Multifaced Role of Collagen in Cancer Development and Progression.	2024	Discute o papel multifacetado do colágeno, incluindo a formação da barreira física/rigidez (via YAP) e a barreira imunológica (receptor LAIR-1).
OLIVEIRA <i>et al.</i>	Collagen: a brief review.	2021	Revisão geral sobre a estrutura, função e biossíntese do colágeno.
PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO)	Câncer.	2022	Estatística sobre a mortalidade global por câncer (1,4 milhão de mortes).
SANTOS <i>et al.</i>	Increased Expression of Type-I Collagen in Malignant Colorectal Lesion and Positive Correlations with Clinical Factors.	2021	Demonstra a expressão aumentada do Col-I no câncer colorretal (CCR), correlacionando-a com fatores clínicos e pior prognóstico.

SHI <i>et al.</i>	Targeting type I collagen for cancer treatment.	2022	Artigo principal da revisão, cobrindo o papel pró-tumoral do Col-I, vias de sinalização e seu uso como biomarcador.
SILVA & PENNA	Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais.	2012	Detalhamento das características químicas e propriedades funcionais do colágeno.
SOUZA <i>et al.</i>	A biologia da proliferação fibroblástica: a excessiva deposição extracelular de colágeno durante o reparo de lesões na pele.	2021	Aspectos biológicos da deposição extracelular de colágeno e formação da tripla hélice.
WANG <i>et al.</i>	Targeting collagen in “armored and cold” tumors: Overcoming barriers to cancer therapy.	2024	Foco no papel do colágeno como barreira física e imunológica em tumores “blindados e frios”, discutindo a resistência a imunoterapias.
XU <i>et al.</i>	The role of collagen in cancer: from bench to bedside.	2019	Papel do colágeno no câncer.

Fonte: Própria.

A leitura do Quadro 1 fornece um panorama da distribuição das publicações que fundamentam esta revisão bibliográfica, sendo observados 13 artigos e 1 Organização de Referência (PAHO). A análise temporal dos artigos mostrou uma alta concentração de estudos recentes, com 8 artigos publicados entre 2024 e 2025. Essa predominância de artigos atuais sobre a relação do colágeno com o câncer comprova que a pesquisa está baseada em dados de última geração, garantindo a atualidade e a relevância deste trabalho para a área.

5 DISCUSSÃO

Este trabalho reuniu de forma clara e objetiva, as principais informações científicas disponíveis sobre o papel do colágeno tipo I no desenvolvimento e progressão de diferentes tipos de câncer. SHI *et al.* (2022), evidenciou como essa proteína exerce um papel pró-tumoral participando de processos fundamentais da biologia tumoral, como na proliferação celular, na formação de metástases e na modulação do microambiente tumoral, contribuindo significativamente para a progressão tumoral por meio de diferentes formas. Corroborando esta visão, Hulahan e Angel (2024), identificaram a capacidade de FACs criarem “rotas” para o colágeno, as quais permitem maior invasão de células cancerígenas em outros locais e resistência terapêutica. Contudo concluiu-se que a alta concentração de colágeno tipo I é fortemente associada a desfechos clínicos piores.

Shi *et al.* (2022) demonstraram que a expressão elevada do Col-I em tumores como o câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) é capaz de induzir a ativação de vias oncogênicas, como os lncRNAs, aumentando a proliferação e a agressividade celular. Reforçando esse papel, Ding *et al.* (2024) identificaram que no carcinoma hepatocelular (LIHC), o Col-I regula a Transição Epitelial-Mesenquimal (EMT) e estimula a formação de células-tronco cancerígenas, promovendo recorrência e resistência a medicamentos. A presença elevada de Col-I é um indicador de desfecho desfavorável. Na mesma linha de estudos, Santos *et al.* (2021) concluíram que no câncer colorretal (CCR), o acúmulo de Col-I não só estimula o crescimento e a metástase, mas também compromete a função imunológica, estabelecendo um sinal de pior prognóstico.

Laurito (2019) concluiu que o colágeno tipo I reconhece e interage com diversos receptores diferentes para assim cumprirem seu papel ativo, contudo essa variedade de interação permite que ative vias de sinalização que favorecem o câncer. De modo análogo, Shi *et al.* (2022) observaram que a alta expressão e reorganização estrutural do colágeno tipo I estão associadas à ativação de vias de sinalização como PI3K/AKT e TGF- β , que promovem a transição epitelial-mesenquimal e a resistência a terapias.

O colágeno tipo I é um elemento importante na resistência terapêutica do câncer, pois estabelece barreiras no microambiente tumoral. Wang *et al.* (2024) e Lo Buglio *et al.* (2024) descrevem a barreira física, onde o Col-I forma uma rede densa que não só impede a

difusão intratumoral de agentes terapêuticos, mas também restringe as células imunes na periferia do tumor, como exemplo, no adenocarcinoma pancreático, a densidade de colágeno funciona como uma barreira física, bloqueando a chegada adequada da gemcitabina e, assim, reduzindo a eficácia do tratamento.

Paralelamente, atua a barreira bioquímica, que, segundo Shi *et al.* (2022), consiste na interação do Col-I com receptores como o DDR1 em câncer de mama, desencadeando vias de sinalização que promovem a resistência a fármacos. Reforçando essa barreira, Hulahan e Angel (2024) identificam que o receptor DDR2, frequentemente elevado em casos de recorrência do câncer de mama, é ativado pelo colágeno. Essa ativação sinaliza para a célula um estado de sobrevivência adaptativa, contribuindo para a agressividade e a malignidade da doença.

Por fim, a barreira imunológica é criada pela evasão imune mediada pelo colágeno tipo I (Col-I). Lo Buglio *et al.* (2024) indicam que o Col-I interage com o receptor LAIR-1 em células imunes para inibir sua resposta, enquanto Wang *et al.* (2024) e Hulahan e Angel (2024) concordam que o colágeno induz a polarização de macrófagos para o fenótipo M2 liberando citocinas imunossupressoras e facilitando o desenvolvimento do câncer de mama. Essa barreira torna o microambiente tumoral "frio" e pouco responsivo a terapias.

Estudos de SHI *et al.* (2022) indicam que fragmentos de colágeno tipo 1 como PINP, PICP, ICTP e NTx demonstraram potencial como biomarcadores diagnósticos e prognósticos, principalmente em câncer de mama, pulmão e próstata. Também se destaca a relação entre a disposição das fibras de colágeno e o prognóstico do paciente, visto que o padrão de organização ao redor do tumor reflete diretamente o nível de agressividade do câncer.

Heydari *et al.* (2025) mostram que o arranjo desorganizado, fibras largas e alta variabilidade na largura estão associados a uma pior sobrevida global no câncer de mama invasivo, enquanto fibras com estrutura mais anisotrópica correlacionam-se com uma melhor sobrevida. Hulahan e Angel (2024) demonstram que a arquitetura do colágeno é um biomarcador prognóstico mais robusto do que sua simples quantidade, sendo classificada em TACSs. Sendo que TACS-3 (fibras alinhadas em formato de raios, perpendiculares ao tumor) e o TACS-6 (migração caótica) são fortemente correlacionados com invasão celular, metástase e pior sobrevida.

Estudos comparativos com modelos animais de BEDOYA *et al.* (2016), especialmente em cães com carcinoma de células escamosas, confirmaram padrões semelhantes de

deposição e organização do colágeno. As semelhanças entre os tumores caninos e humanos evidenciam que o estudo das neoplasias em cães é relevante para compreender o comportamento do colágeno e identificar possíveis marcadores de agressividade tumoral, reforçando sua importância como alvo terapêutico e prognóstico.

Por fim, analisando todos os estudos em conjunto, concluiu-se que as pesquisas estão bem avançadas, mas existem lacunas que ainda devem ser preenchidas, como o manejo de novas terapias mais eficazes e novas formas de estudos experimentais que visem melhores resultados.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, a presente revisão de literatura demonstrou que o colágeno possui outras funções além de ser um componente estrutural. Concluiu-se que a proteína, especialmente o colágeno tipo I, atua como um potente promotor da progressão tumoral e da resistência terapêutica em inúmeros tipos de tumores. Entendeu-se que o colágeno tipo I impulsiona a agressividade tumoral via mecanismos moleculares, ao mesmo tempo em que constrói uma barreira tripla no microambiente, conferindo às células cancerígenas resistência a fármacos e evasão imune. Por fim, observou-se que a arquitetura do Col-I se destaca como fator prognóstico, sendo os padrões TACS-3 e TACS-6 fortes biomarcadores de maior invasão e pior sobrevida, enquanto os padrões TACS-1 e TACS-4 indicam um melhor prognóstico.

Dessa forma, espera-se que o estudo contribua para reforçar a ideia de que o colágeno tipo I é um alvo terapêutico promissor e que sirva como apoio teórico para futuras pesquisas, inclusive aquelas de caráter experimental, que busquem alternativas mais eficazes de tratamento contra o câncer. Ao compilar e interpretar os achados mais relevantes da literatura científica sobre o tema, este trabalho pretende contribuir com o campo da oncologia e da biologia molecular, reforçando a importância do estudo sobre o colágeno tipo I para compreender melhor o comportamento tumoral.

REFERÊNCIAS

- BEDOYA, SIRLEY ADRIANA ORTIZ *et al.* Caracterização de colágenos tipos I e III no estroma do carcinoma de células escamosas cutâneo em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 68, n. 1, p. 147-154, 2016.
- DING, Dong-yang *et al.* Collagen in hepatocellular carcinoma: A novel biomarker and therapeutic target. **Hepatology Communications**, v. 8, n. 7, p. e0489, 2024.
- HEYDARI, Samane *et al.* The association between tumor-stromal collagen features and the clinical outcomes of patients with breast cancer: a systematic review. **Breast Cancer Research**, v. 27, n. 1, p. 69, 2025.
- HULAHAN, Taylor S.; ANGEL, Pegg M. From ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: the prognostic value of the extracellular microenvironment. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 43, n. 1, p. 329, 2024.
- LÜDERS LAURITO, Tiago. Carcinoma de células de Merkel: Estudo morfométrico das fibras de colágeno do ambiente tumoral através de microscopia óptica não linear por geração de segundo harmônico. [S.l.]: **Universidade Estadual de Campinas**, 2020.
- LO BUGLIO, Gabriele *et al.* The multifaced role of collagen in cancer development and progression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 24, p. 13523, 2024.
- OLIVEIRA, Nayara Rosa; DA SILVA, Ivanilde Almeida; PINTO, Rafaela Rocha. Colágeno: uma breve revisão Collagen: a brief review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 103346-103355, 2021.
- Câncer. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>.
- SANTOS, Monique Pinheiro *et al.* Expressão aumentada do colágeno tipo I na lesão colorretal maligna e correlações positivas com fatores clínicos. **Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)**, v. 41, p. 63-69, 2021.
- SHI, Run *et al.* Targeting type I collagen for cancer treatment. **International Journal of Cancer**, v. 151, n. 5, p. 665-683, 2022.
- SILVA, Tatiane Ferreira da; PENNA, Ana Lúcia Barretto. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, 2012.

DE SOUZA, Patrick Gomes; DE CASTRO, Marcia Seixas; DA SILVA, Leidiane Pereira. A Biologia da proliferação fibroblástica: a excessiva deposição extracelular de colágeno durante o reparo de lesões na pele. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 28989-29010, 2021.

WANG, Shaofei; LI, Jingjing; ZHAO, Yulei. Targeting collagen in "armored and cold" tumors: Overcoming barriers to cancer therapy. **Cancer Pathogenesis and Therapy**, v. 3, n. 05, p. 383-391, 2025.

XU, Shuaishuai *et al.* The role of collagen in cancer: from bench to bedside. **Journal of translational medicine**, v. 17, n. 1, p. 309, 2019.