

DESREGULAÇÃO DA VIA WNT BETA-CATENINA NO CÂNCER COLORRETAL: INTERSECÇÃO ENTRE MICROAMBIENTE INFLAMATÓRIO, COLAPSO PROTEASSÔMICO E ONCOGÊNESE

**DYSREGULATION OF THE WNT BETA-CATENIN PATHWAY IN COLORECTAL
CANCER: INTERSECTION BETWEEN INFLAMMATORY
MICROENVIRONMENT, PROTEASOMAL COLLAPSE AND ONCOGENESIS**

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 29/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/790538130](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/790538130)

Rosivaldo Silva Almeida

RESUMO

O Câncer Colorretal (CCR) permanece como uma das principais causas de morbimortalidade neoplásica globalmente, apresentando um desenvolvimento fortemente atrelado à desregulação de vias de sinalização celular e ao microambiente estromal [1,2]. A via canônica Wnt beta-catenina desempenha papel central na homeostase do epitélio intestinal, regulando os processos de proliferação, diferenciação e renovação das células-tronco criptais [1,3]. Em condições fisiológicas, os níveis citoplasmáticos de beta-catenina são rigorosamente controlados por um complexo de destruição multiproteico (composto por APC, Axina, GSK3 beta e CK1) que direciona a proteína para degradação no proteassoma 26 S [2,3]. No entanto, o surgimento de um microambiente inflamatório crônico, caracterizado pela liberação contínua de citocinas como IL1, IL-6 e TNF-alpha, espécies reativas de oxigênio e estímulo angiogênico via VEGF, atua em sinergia com mutações oncogênicas driver, especialmente no gene APC e no CTNNB1 [3-5]. Essa interação promove o colapso estrutural do complexo de destruição e a alteração da dinâmica espacial da Axina, culminando no escape proteassômico da beta-catenina [6,7]. A translocação nuclear descontrolada da beta-catenina e sua associação com os fatores TCF/LEF disparam a transcrição de oncogenes críticos (MYC, CCND1, LGR5), impulsionando a transição epitélio-mesenquimal, a vascularização aberrante e a manutenção de células-tronco tumorais [1,8]. Este trabalho revisa os mecanismos moleculares envolvidos nessa tríade, inflamação, colapso proteassômico e translocação oncogênica, destacando potenciais alvos terapêuticos [2,8].

Palavras-chave: Câncer Colorretal; Via Wnt beta-Catenina; Proteassoma; Microambiente Tumoral; Angiogênese; Axina.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) remains a leading cause of cancer-related morbidity and mortality worldwide, with its development strongly linked to the dysregulation of cell signaling pathways and the stromal microenvironment [1,2]. The canonical Wnt/ β -catenin pathway plays a central role in intestinal epithelial homeostasis, regulating the proliferation, differentiation, and renewal processes of crypt stem cells [1,3]. Under physiological conditions, cytoplasmic β -catenin levels are tightly controlled by a multiprotein destruction complex (composed of APC, Axin, GSK3 β , and CK1) that targets the protein for degradation by the 26S proteasome [2,3]. However, the emergence of a chronic inflammatory microenvironment—characterized by the continuous release of cytokines (such as IL-6 and TNF- α) and reactive oxygen species, as well as angiogenic stimulation via VEGF—acts synergistically with oncogenic driver mutations (particularly in the *APC* and *CTNNB1* genes) [3-5]. This interaction promotes the structural collapse of the destruction complex and alters Axin's spatial dynamics, ultimately allowing β -catenin to escape proteasomal degradation [6,7]. Uncontrolled nuclear translocation of β -catenin and its association with TCF/LEF factors trigger the transcription of critical oncogenes (e.g., *MYC*, *CCND1*, *LGR5*), driving the epithelial-mesenchymal transition, aberrant vascularization, and the maintenance of tumor stem cells [1,8]. This review examines the molecular mechanisms underlying this triad—inflammation, proteasomal collapse, and oncogenic translocation—while highlighting potential therapeutic targets [2,8].

Keywords: Colorectal Cancer; Wnt β -Catenin Pathway; Proteasome; Tumor Microenvironment; Angiogenesis; Axin.

1. INTRODUÇÃO

A via de sinalização da beta-catenina desempenha um papel central e dual na biologia celular, atuando fundamentalmente como um componente estrutural do complexo de adesão intercelular e como um efetor transcricional chave na via de sinalização Wnt [1]. Em condições homeostáticas, a maior fração da beta-catenina encontra-se ancorada ao domínio citoplasmático das caderinas (como a E-caderina) na membrana plasmática, assegurando a manutenção da arquitetura e da integridade dos tecidos epiteliais [2]. A fração livre no citosol é rigorosamente controlada por um complexo multiproteico de degradação composto pela axina, pela proteína de polipose adenomatosa do cólon (APC), pela glicogênio sintase quinase 3-beta (GSK-3beta) e pela caseína quinase 1 (CK1) [3]. Esse complexo promove a fosforilação contínua da beta-catenina, direcionando-a para a ubiquitinação e subsequente degradação pelo proteassoma 26 S, mantendo assim seus níveis citoplasmáticos e nucleares em concentrações basais extremamente baixas [4].

O câncer colorretal (CCR) representa um dos maiores desafios de saúde pública contemporâneos no Brasil, figurando de forma consistente como a segunda neoplasia maligna mais incidente e a segunda causa mais frequente de mortalidade por câncer em ambos os sexos, superado apenas pelo câncer de mama em mulheres e de próstata em homens [5,6]. Dados epidemiológicos do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e de registros populacionais apontam para um diagnóstico anual superior a 45 mil novos casos no país, evidenciando uma tendência sustentada de elevação da incidência ao longo da última década [5,7]. Esse panorama epidemiológico reflete transições demográficas e socioeconômicas marcantes na população brasileira, nas quais o envelhecimento populacional se associa à ampla adoção de hábitos de vida ocidentalizados, caracterizados por elevado consumo de carnes

processadas e ultraprocessadas, sedentarismo, obesidade e consumo inadequado de fibras alimentares [8,9].

A distribuição da prevalência e da taxa de mortalidade por CCR no território nacional exhibe profundas disparidades regionais e socioeconômicas. As regiões Sul e Sudeste concentram os maiores coeficientes de incidência e mortalidade padronizados por idade, apresentando taxas comparáveis às de países de alta renda [9,10]. Por outro lado, embora as regiões Norte e Nordeste historicamente registrem menor incidência, observa-se nessas localidades o crescimento percentual mais acelerado de novos casos nos últimos anos, frequentemente acompanhado por diagnósticos em estágios avançados decorrentes de barreiras de acesso ao rastreamento e ao diagnóstico precoce [11,12]. Compreender a magnitude do CCR e suas particularidades epidemiológicas na população brasileira é imprescindível para fundamentar estratégias públicas de prevenção primária, expandir programas de rastreamento por colonoscopia ou teste de sangue oculto e identificar alvos moleculares e patogênicos que orientem intervenções terapêuticas mais eficazes [13,14].

A desregulamentação da via de sinalização da beta-catenina é um evento crucial em diversos processos patológicos, sendo a inativação do seu complexo multiproteico de degradação o marco central que permite a transição do estado fisiológico para o oncogênico [15]. O desencadeamento dessa inativação inicia-se com a ligação de ligantes Wnt aos receptores Frizzled (FZD) e aos co-receptores LRP5/6, promovendo o recrutamento e a fosforilação da proteína Dishevelled (DVL), que passa a atuar como um docking site para a Axina na membrana plasmática [15-17]. Essa translocação espacial da Axina desorganiza a estequiometria do complexo de destruição, impedindo que a GSK-3 beta e a CK1 acessem eficientemente o

substrato citosólico [18,19]. Concomitantemente, citocinas pró-inflamatórias elevadas no microambiente ativam quinases oncogênicas adicionais, como Akt, IKK e Src, que promovem fosforilações inibitórias na própria GSK-3 beta ou modificações pós-traducionais na beta-catenina, desacoplando-a do complexo [20,21].

O colapso funcional da montagem macromolecular é frequentemente exacerbado por mutações somáticas inativadoras nos genes APC ou AXIN1/2, ou por mutações oncogênicas de ganho de função no próprio exon 3 do gene CTNNB1 (que codifica os sítios de fosforilação N-terminais da beta-catenina) [22,23]. O desmantelamento estrutural ou a saturação do complexo impede a poliubiquitinação mediada por beta-TrCP, interrompendo abruptamente o fluxo de degradação proteassômica [24]. Com a inativação desse freio molecular, a beta-catenina recém-sintetizada escapa ilesa do citosol, atingindo limiares de acúmulo citoplasmático que saturam a capacidade de tamponamento celular e direcionam sua translocação maciça para o compartimento nuclear [22,25]. Compreender as etapas precisas envolvidas na desestruturação do complexo de destruição é fundamental para mapear vulnerabilidades moleculares e guiar o desenvolvimento de terapias direcionadas.

Com a dissociação da membrana e a concomitante inibição do complexo de degradação mediada por quinases ativadas na inflamação (como a IKK e a Akt), a beta-catenina escapa do direcionamento ao proteassoma [21]. Esse desvio metabólico leva ao seu acúmulo progressivo no compartimento citoplasmático. O excesso de proteína estabilizada e não fosforilada na sua região N-terminal satura a capacidade de tamponamento citosólico, favorecendo sua sinalização para o envoltório nuclear [22]. A

translocação nuclear ocorre por meio da interação com complexos de poro nuclear (NPC), de forma independente de importinas clássicas em diversos contextos, permitindo que a beta-catenina atinja o nucleoplasma de maneira desregulada [22].

No ambiente nuclear, a beta-catenina atua como um coativador transcrricional, associando-se aos fatores de transcrição da família TCF/LEF (T-cell factor/lymphoid enhancer factor) [23]. Essa montagem de complexos nucleares recruta remodeladores de cromatina e coativadores, induzindo a transcrição de genes-alvo envolvidos na proliferação celular, sobrevivência, angiogênese e invasividade, como MYC, CCND1 (ciclina D1) e MMP7 [23,24]. A perpetuação desse eixo inflamação, beta-catenina cria um circuito de retroalimentação positiva que sustenta a desdiferenciação celular e a progressão patológica, estando diretamente implicada na patogênese de doenças inflamatórias crônicas, fibroses teciduais e transformações neoplásicas [25].

A interconexão mecânica entre o microambiente inflamatório crônico e a desregulação da via Wnt beta-catenina constitui um evento condutor determinante na carcinogênese colorretal, onde a sinalização pró-inflamatória contínua atua desestabilizando ativamente o complexo de destruição no epitélio intestinal [28]. Sob a ação de citocinas inflamatórias elevadas, como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-17, e o estresse oxidativo derivado do infiltrado imune, quinases oncogênicas adicionais (como IKK, Akt e Src) são hiperativadas, inibindo a ação da GSK-3 β ou fosforilando diretamente os resíduos de tirosina da beta-catenina e das caderinas [20,26]. Esse processo resulta na perda da ancoragem membranar da beta-catenina, desmantelando as junções de aderência e deflagrando a TEM, enquanto previne sua degradação

proteassômica no citosol [21,27]. O subsequente acúmulo citoplasmático e a maciça translocação nuclear da beta-catenina livre promovem sua complexação permanente aos fatores transcricionais TCF/LEF, ativando a transcrição aberrante de proto-oncogenes cruciais para a progressão neoplásica no cólon, incluindo MYC, CCND1, VEGF e MMP7 [23,29].

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura focalizada na caracterização mecânica e molecular da sinalização da beta-catenina e no panorama epidemiológico do câncer colorretal no Brasil.

Bases de Dados: Levantamento realizado nas bases PubMed, MEDLINE, SciELO, LILACS e Web of Science, além de relatórios epidemiológicos oficiais do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Estratégia de Busca: Combinação de descritores indexados (DeCS/MeSH) utilizando operadores booleanos: ("Beta Catenin" OR "Wnt Signaling Pathway") AND ("Colorectal Neoplasms" OR "Inflammation") AND ("Carcinogenesis" OR "Tumor Microenvironment").

Critérios de Inclusão: Artigos originais, revisões sistemáticas e dados epidemiológicos publicados em português ou inglês que abordassem a estrutura do complexo de destruição da beta-catenina, os efeitos de citocinas inflamatórias na via Wnt ou a incidência do CCR.

Critérios de Exclusão: Estudos com escopo restrito a outras neoplasias sem relação com o trato gastrointestinal, artigos

duplicados, editoriais ou estudos sem validação mecânica e molecular.

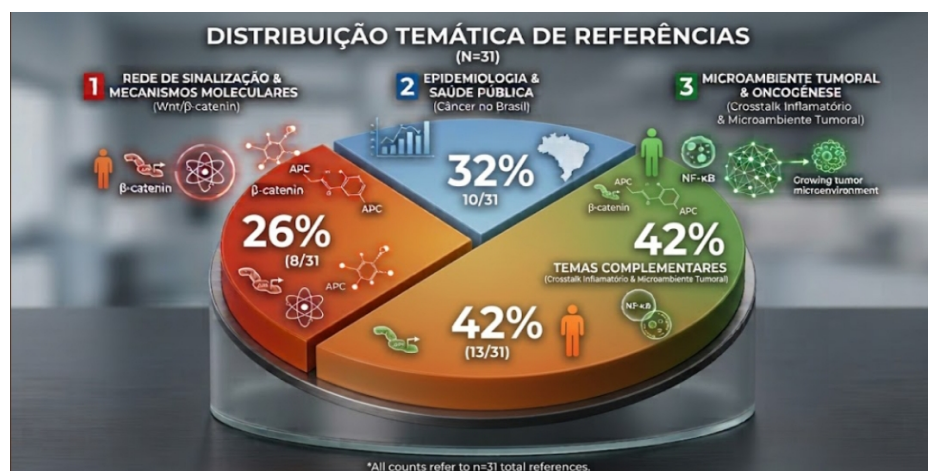
Síntese dos Dados: Os achados foram categorizados em três eixos analíticos: (1) A importância da via Wnt/beta-catenina no aparecimento do câncer do colo retal (CCR); (2) Epidemiologia e disparidades do CCR no Brasil; e (3) Cruzamento (crosstalk) entre mediadores inflamatórios, translocação nuclear da beta-catenina e desmantelamento do complexo multiproteico de degradação da beta catenina.

Tabela de comparação dos autores

1	Bloco 1	Visão Molecular & Mecanismos	Beta catenina
	1- Nusse & Clevers (2017) 2- Van der Wal & van Amerongen (2020) 3- Schaefer & Peifer (2019) 4- Stamos & Weis (2017) 5- Rim et al. (2022) 6- Clevers (2019) 7- Morgan et al. (2021) 8- Söderholm & Cantù (2021)	Visão Molecular & Mecanismos	Sinalização Wnt/beta-catenina clássica, complexo de destruição, regulação molecular e translocação nuclear.

2	Bloco 2	(Epidemiologia & Saúde Pública)	Prevalência
	1-Santos et al. (2023) 2- INCA (2022) 3-Guimarães et al. (2021) 4- Silva et al. (2024) 5- Oliveira et al. (2018) 6- Dutra et al. (2022) 7- Bergmann et al. (2020) 8- Barchuk et al. (2022) 9- Souza et al. (2021) 10-Santos et al. (2023)	População	Incidência, mortalidade, rastreamento e disparidades socioespaciais do câncer colorretal no Brasil e América do Sul.
3	Bloco 3	Microambiente & Oncogênese	Microambiente
	1- Katoh (2017) 2- Shang et al. (2017) 3- Zhang & Wang (2020) 4- Lamberti et al. (2020) 5- Gao et al. (2018) 6- Liu et al. (2022) 7- Silva et al. (2023) 8- Muto et al. (2018)	Translacional	Crosstalk inflamatório (NF- κ B/citocinas), transição epitélio-mesênquimal (EMT), microambiente imunossupressor e patologia geral.

9-
Pastushenko
& Blanpain
(2019)
10-Schmitt &
Greten (2021)
11-Patel et al.
(2019)
12- Ganesh et
al. (2019)
13 Brasileiro
Filho (2021)



3. RESULTADOS

A análise sintética da literatura evidenciou os seguintes pontos centrais:

- **3.1. Perfil Epidemiológico e Disparidades do CCR:**

O CCR consolida-se como a segunda neoplasia mais incidente no Brasil (>45 mil novos casos/ano), impulsionado pelo envelhecimento populacional e estilo de vida ocidentalizado. As regiões Sul e Sudeste apresentam os maiores coeficientes de incidência, enquanto as regiões Norte e Nordeste registram o crescimento percentual mais acelerado de novos casos e diagnósticos em estágios avançados.

- **3.2. Mecanismo de Colapso do Complexo de Degradação:**

A inativação do complexo multiproteico (Axina, APC, GSK-3, beta, CK1) ocorre por ligação de ligantes Wnt aos receptores FZD/LRP5/6 ou por mutações somáticas (APC, AXIN1/2, CTNNB1). Quinases ativadas na inflamação (Akt, IKK, Src) promovem a fosforilação inibitória da GSK-3 beta, impedindo a marcação da beta-catenina para ubiquitinação pelo proteassoma [26].

- **3.3. Incapacitação e Sinalização Nuclear Aberrante:**

As citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) e o estresse oxidativo desestabilizam as junções de aderência via fosforilação de tirosina nas E-caderinas, liberando a beta-catenina da membrana. O acúmulo citoplasmático satura a capacidade de tamponamento e resulta na translocação maciça para o núcleo. No nucleoplasma, a ligação aos fatores TCF/LEF ativa a transcrição contínua dos genes MYC, CCND1, VEGF e MMP7, deflagrando a transição epitélio-mesênquima (TEM), sobrevivência celular e invasão tumoral.

4. DISCUSSÃO

A integração dos dados epidemiológicos nacionais com os mecanismos de biologia molecular elucidada como o câncer colorretal (CCR) se estabeleceu como um grave problema de saúde pública no Brasil, cuja gênese está intimamente associada a alterações na regulação do microambiente epitelial e à desregulação da via de sinalização Wnt beta-catenina aliada a inativação da P53 [1,5].

4.1. Transição Epidemiológica e o Microambiente Intestinal

A ativação e sustentação do microambiente inflamatório alteram profundamente esse dinamismo molecular. A presença sustentada de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-1 (IL-1 β) e a interleucina-6 (IL-6), associada ao estresse oxidativo e à ativação da via do fator nuclear kappa B (NF-kappaB), desacopla as sinalizações fisiológicas normais [20,21]. Mediadores inflamatórios desencadeiam modulações pós-traducionais, como a fosforilação em resíduos específicos de tirosina via quinases da família Src, que enfraquecem a afinidade de ligação entre a beta-catenina e as E-caderinas [26]. Esse processo culmina na perda da expressão membranar do complexo de adesão, enfraquecendo as junções de oclusão e aderência, o que desencadeia eventos de remodelamento tecidual e transição epitélio-mesênquimal (TEM) [27].

Do ponto de vista genético-molecular, o surgimento do CCR é amplamente descrito pelo modelo da sequência adenoma-carcinoma. A ativação desregulada da via de sinalização Wnt beta-catenina atua como o evento disparador inicial na maioria dos tumores esporádicos, promovendo proliferação celular descontrolada nas criptas intestinais. Subsequentemente, a perda de função ou mutação pontual do gene TP53 (responsável pela síntese do supressor tumoral p53) desativa pontos de checagem do ciclo celular e a apoptose, permitindo que células com instabilidade genômica progridam para estágios invasivos. Os achados epidemiológicos que posicionam o CCR como a segunda neoplasia mais frequente no país reflete o impacto direto da urbanização e da adoção de hábitos ocidentalizados, caracterizados pela alta ingestão de ultraprocessados e baixo consumo de fibras [5,8]. A literatura demonstra que esse padrão dietético altera adversamente a microbiota intestinal e a integridade da barreira epitelial, induzindo

um estado de endotoxemia metabólica e inflamação subclínica crônica [8,28]. As disparidades regionais observadas, com elevados coeficientes nas regiões Sul e Sudeste e rápida ascensão de casos avançados nas regiões Norte e Nordeste, ressaltam o papel das desigualdades no acesso ao rastreamento precoce (como a colonoscopia) e a exposição contínua a fatores de risco socioambientais [9,11,12].

Paralelamente às vias moleculares intrinsecamente celulares, a literatura científica recente destaca o papel da comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal, o eixo intestino-cérebro. Alterações no microbioma intestinal (disbiose), aliadas ao estresse neuropsicológico e à neuroinflamação, modulam a barreira epitelial e o microambiente tumoral. Metabólitos bacterianos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), exercem influência direta na sinalização celular, evidenciando uma complexa rede de integração entre o estado emocional, a microbiota e o controle oncogênico. Dessa forma, a inflamação intestinal crônica transforma um mecanismo homeostático de regeneração epitelial em um circuito oncogênico autoconsustentado, caracterizado por proliferação descontrolada, evasão da apoptose, angiogênese aumentada e transição para o adenocarcinoma colorretal invasivo [28,30].

A modulação do microambiente tumoral constitui uma estratégia promissora na prevenção do câncer colorretal, atuando diretamente sobre o estroma para interromper os nichos que favorecem a transformação maligna e a angiogênese precoce [31]. Intervenções direcionadas ao ecrã microbiano e inflamatório como o uso de prebióticos e simbióticos para aumentar a produção de butirato, associado ao emprego de anti-inflamatórios que inibem a via da

COX-2, demonstram capacidade de atenuar a sinalização de citocinas pro-inflamatórias (como 1L-1 IL-6 e PGE2) e reverter o perfil imunossupressor local [31]. Adicionalmente, a neutralização de espécies reativas de oxigênio por compostos bioativos e o controle do estresse metabólico celular reduzem o estímulo para a liberação de fatores vasculares como o VEGF, reconfigurando a matriz extracelular e prevenindo o estabelecimento de um microambiente permissivo ao desenvolvimento neoplásico [31].

4.2. Colapso do Complexo de Destruição e Escape Proteassômico

O eixo de sinalização Wnt beta-catenina representa um dos principais sistemas de controle morfogênico e de homeostase tecidual, cuja desregulação está diretamente ligada à tumorigênese epitelial. Em condições fisiológicas de ausência do ligante Wnt, a concentração citoplasmática da beta-catenina é mantida em níveis mínimos por meio da ação contínua de um complexo de destruição multiproteico. Este complexo é estruturado pelas proteínas de andaime Adenomatous Polyposis Coli (APC) e Axina, e pelas quinases Caseína Quinase 1 (CK1) e Glicogênio Sintase Quinase 3 Beta (GSK3).

O fluxo clássico de degradação envolve a fosforilação primária da beta-catenina pela CK1 no resíduo Ser 45, permitindo a fosforilação sequencial pela GSK3 nos resíduos Thr41, Ser37 e Ser33 (Nusse e Clevers, 2017). Essa marcação cria um modelo de ligação específico para o adaptador de E3-ubiquitina ligase beta-TrCP (proteína contendo repetições WD40). A subsequente poliubiquitinação da beta-catenina direciona o polipeptídeo para proteólise no proteassoma 26 S, prevenindo sua translocação ao compartimento nuclear (Saito-Diaz et al., 2015).

No âmbito molecular, os resultados confirmam que a inativação do complexo multiproteico de degradação (composto por Axina, APC, GSK-3 e CK1) é o divisor de águas entre a homeostase epitelial e a transformação oncogênica [3,4,15]. Em condições fisiológicas, a fosforilação sequencial da beta-catenina resulta em sua degradação constante pelo proteassoma 26 S [4]. Contudo, a perda de função do gene APC, presente em mais de 80% dos tumores colorretais esporádicos, ou mutações no gene CTNNB1 impedem esse direcionamento, permitindo que a proteína recém-sintetizada escape da destruição e se acumule no citosol [22,23].

O colapso do complexo de destruição pode ocorrer por indução ligando-dependente ou por mutações oncogênicas. Na via fisiológica ativada, a ligação de proteínas Wnt aos receptores Frizzled (FZD) e aos co-receptores LRP5/6 promove o recrutamento do efetor citoplasmático Dishevelled (Dvl). A agregação de Dvl induz a translocação da Axina e o sequestro da GSK3 para microdomínios da membrana, resultando na inibição catalítica do complexo [23].

Por outro lado, em Neoplasias Colorretais e em tumores sólidos com mutações driver, o colapso ocorre majoritariamente por alterações genéticas intrínsecas. Mutações frameshift ou nonsense no gene APC, comumente localizadas na região de agregação de mutações (MCR), resultam em uma proteína truncada incapaz de ancorar a Axina ou de interagir com as repetições de aminoácidos necessárias para apresentar a beta-catenina à GSK3 [22,25]. Alternativamente, mutações pontuais no éxon 3 do gene CTNNB1 que codifica a beta-catenina alteram diretamente os resíduos de serina e treonina suscetíveis à fosforilação, impedindo o reconhecimento pela beta-TrCP [22,25].

Sem a fosforilação e a subsequente ubiquitinização, ocorre o completo escape proteossômico da beta-catenina. O acúmulo proteico citosólico excede a capacidade de depuração basal da célula, saturando os mecanismos de buffering citoplasmático. A fração livre de beta-catenina se estabiliza e transloca para o núcleo através de mecanismos de transporte dependentes e independentes de importinas [22,24]. No nucleoplasma, a beta-catenina atua como um coativador transcricional, deslocando repressores como a família Groucho TLE dos fatores de transcrição TCF/LEF (T-cell factor/lymphoid enhancer factor). Este complexo recruta remodeladores de cromatina (como p300/CBP) e dispara a transcrição de um programa oncogênico que estimula a progressão da fase G₁/S do ciclo celular e a transição epitélio-mesenquimal (CCND1, MYC, SNAI1) [19,23].

Em condições de repouso, a Axina reside predominantemente no citoplasma, onde organiza o andaime macromolecular responsável pela proteólise da beta-catenina. Diante do estímulo por ligantes Wnt autócrinos ou parácrinos, inicia-se uma translocação espacial da Axina do citosol para a face interna da membrana plasmática.

Este reposicionamento ocorre pela interação do domínio DIX da Axina com o domínio correspondente da proteína Dishevelled (Dvl), a qual é reencaminhada para a membrana após a ligação de Wnt aos receptores Frizzled (FZD) e aos co-receptores LRP5/6. A translocação da Axina para o complexo de membrana (conhecido como signalosome) induz uma alteração conformacional que inibe a capacidade da GSK3 e da CK1 de fosforilarem a beta-catenina. A Axina passa a ser sequestrada pelo di-Mero LRP5/6 fosforilado, colapsando a função do complexo de destruição sem a necessidade de sua degradação imediata.

O colapso do complexo de destruição da β -catenina representa um evento crucial na via da sinalização Wnt envolvida na carcinogênese colorretal [31]. Em condições fisiológicas, esse arranjo multiproteico, composto pelas proteínas APC, axina, GSK-3 β e CK1, promove a fosforilação e subsequente degradação proteassômica da β -catenina livre no citoplasma, mantendo baixos os seus níveis celulares [31]. Contudo, mutações inativadoras no gene APC ou alterações oncogênicas na própria β -catenina desestruturam esse complexo multinuclear, impedindo a degradação da proteína [31]. O consequente acúmulo e a translocação da β -catenina não degradada para o núcleo celular ativam a transcrição desregulada de genes-alvo essenciais (como MYC e CCND1), disparando a proliferação epitelial descontrolada e a progressão da sequência adenoma-adenocarcinoma [31]. Contudo, mutações inativadoras no gene APC ou alterações oncogênicas na própria β -catenina desestruturam esse complexo multinuclear, impedindo a degradação da proteína [31].

4.2.1. A Disfunção da Translocação e Degradação Acelerada no Câncer Colorretal

No ecossistema do Câncer Colorretal, a regulação espacial da Axina é severamente desmantelada por dois mecanismos principais: Incapacidade de Ancoragem Citosólica por Mutações no Gene APC: Em mais de 80% dos casos de CCR, ocorrem mutações deletérias no gene APC. A proteína APC truncada perde os motivos de repetição de aminoácidos necessários para interagir com a Axina. Sem o suporte estrutural da APC, a Axina perde sua capacidade de retenção citosólica eficiente e sofre agregação aberrante ou degradação descontrolada, impedindo o sequestro da beta-catenina solúvel. Degradação Mediada por Tankyrases (TNKS1/2): No estroma

e nas células do CCR, a Axina é continuamente marcada para degradação por meio da poli-ADP-ribosilação (Parilação) promovida pelas enzimas Tankyrases. A Parilação da Axina atua como sinal para a ubiquitinação mediada pela E3 ligase RNF146, levando à destruição da Axina no proteassoma. A redução drástica nos níveis de Axina impede a formação do andaime citosólico, liberando a beta-catenina livre para translocar ao núcleo de forma contínua.

4.2.2. Implicações na Progressão Tumoral e Células-Tronco Tumerais (CSCs)

O colapso da retenção espacial da Axina e o consequente escape da beta-catenina para o nucleoplasma disparam programas transcricionais oncogênicos cruciais no CCR. A ativação desregulada dos fatores TCF4/LEF1 promove a superexpressão de alvos como MYC, CCND1 (Ciclina D1) e LGR5. Este último é o marcador definitivo das células-tronco do Câncer Colorretal (CSCs), responsáveis pela autorrenovação tumoral, quimioresistência e capacidade invasiva e metastática.

Adicionalmente, a regulação do gene AXIN2 funciona como um loop de feedback negativo na via fisiológica. Contudo, em linhagens de CCR com mutações driver, a indução aberrante de AXIN2 não é suficiente para restaurar a montagem do complexo de destruição devido à alteração funcional das proteínas de suporte (como APC) ou à intensa atividade degradativa das Tankyrases, perpetuando o estado oncogênico do tecido colônico.

O desmantelamento estrutural ou a saturação do complexo impede a poliubiquitinação mediada por beta-TrCP, interrompendo abruptamente o fluxo de degradação proteassômica [24]. Com a

inativação desse freio molecular, a beta-catenina recém-sintetizada escapa ilesa do citosol, atingindo limiares de acúmulo citoplasmático que saturam a capacidade de tamponamento celular e direcionam sua translocação maciça para o compartimento[31].

4.3. Cross-Talk Inflamação Beta-Catenina e Translocação Nuclear

A sinalização Wnt aberrante não ocorre de forma isolada, mas em profunda sinergia com o microambiente inflamatório crônico. Citocinas pró-inflamatórias elevadas no estroma tumoral, como TNF-alpha, IL-1beta e IL-6, ativam quinases oncogênicas adicionais (IKK, Akt e Src) [20,21].

Perda da Ancoragem Membranar: A ativação da quinase Src induz a fosforilação em resíduos de tirosina da beta-catenina e das E-caderinas, enfraquecendo as junções de aderência e liberando o pool membranar de beta-catenina para o citosol [26,27]. **Inibição da GSK-3beta:** As vias Akt e IKK promovem a fosforilação inibitória da GSK-3beta, neutralizando a capacidade funcional do complexo de destruição remanescente [20,21].

O excesso de beta-catenina citoplasmática satura os mecanismos celulares de tamponamento e aciona sua translocação para o núcleo [22]. No compartimento nuclear, ao complexar-se com os fatores da família TCF/LEF, a beta-catenina substitui repressores transcricionais e recruta coativadores, deflagrando a transcrição desregulada dos proto-oncogenes MYC, CCND1, VEGF e MMP7 [23,24,29]. Esse evento orchestra a proliferação descontrolada, a transição epitélio-mesênquima (TEM) e o potencial invasivo do adenocarcinoma [27,30].

4.3.1. O Microambiente Inflamatório Como Indutor da Angiogênese e Vasculogênese

A angiogênese é um processo de formação de novos vasos sanguíneos a partir de uma rede vascular pré-existente. Ele é um mecanismo fundamental para o crescimento, progressão e disseminação metastática do câncer colorretal (CCR) [31]. À medida que o tumor primário se desenvolve, sua demanda por oxigênio e nutrientes ultrapassa a capacidade de difusão passiva [31]. A hipóxia tecidual resultante ativa fatores transcricionais (como o HIF-1 α), disparando o chamado "switch angiogênico", onde a produção de fatores pró-angiogênicos supera a de inibidores endógenos.

Os neovasos resultantes desse processo apresentam alterações estruturais marcantes, como alta permeabilidade e desorganização endotelial, o que não apenas assegura o aporte metabólico para o sustentáculo neoplásico, mas também reduz a barreira para a intravasação de células tumorais na circulação portal, favorecendo a disseminação metastática predominantemente hepática [31]. Dessa forma, a interrupção dessa sinalização vascular por meio de agentes antiangiogênicos estabeleceu-se como um pilar essencial nas estratégias terapêuticas avançadas para o câncer colorretal [31]. O Câncer Colorretal (CCR) representa um dos exemplos mais contundentes da transição entre processos inflamatórios crônicos e o desenvolvimento de neoplasias epiteliais. A presença contínua de um microambiente inflamatório, como o observado na Doença Inflamatória Intestinal (DII), altera a homeostase do epitélio colônico por meio da liberação persistente de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e Espécies Reativas de Oxigênio (ROS). [31].

Na última década, a literatura científica remodelou a compreensão da neovascularização tumoral. Longe de ser um evento meramente induzido pela hipóxia celular, a neovascularização no CCR é ativamente orquestrada pela rede de sinalização inflamatória local. As células tumorais, em sinergia com macrófagos associados ao tumor (TAMs) e fibroblastos associados ao Câncer (CAFs), secretam mediadores solúveis cruciais como o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF-A), a Interleucina-6 (IL-6), a Interleucina-8 (IL-8/CXCL8) e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α).

A via transcriptional ativada pelo NF-kappaB (Fator Nuclear Kappa B) e pelo STAT3 atua como o eixo confluyente entre a inflamação e o surgimento de novos vasos sanguíneos. Conforme demonstrado por Greten e Grivnickov (2019), a ativação sustentada de STAT3 em células epiteliais e imunes induz a expressão continuada de VEGF e da ciclo-oxigenase-2 (COX-2). Esta última, por meio da produção de Prostaglandina E₂ (PGE₂), estimula a proliferação de Células Endoteliais Vasculares (CEVs), aumenta a permeabilidade dos vasos e recruta adicionais populações de células imunes imunossupressoras e pro-angiogênicas, como as Células Supressoras Derivadas de Mielóide (MDSCs).

A angiogênese desempenha um papel central no desenvolvimento do câncer colorretal ao viabilizar a formação de uma nova rede vascular necessária para suprir a alta demanda metabólica do tumor. À medida que a massa tumoral se expande, a escassez de oxigênio no microambiente ativa fatores de transcrição como o HIF-1 α , disparando a superexpressão de mediadores pró-angiogênicos—com destaque para o VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular). Além de fornecer nutrientes essenciais para a progressão tumoral, esses novos vasos, caracterizados por alta permeabilidade e

fragilidade estrutural, facilitam a intravasação de células neoplásicas e sua subsequente disseminação metastática, sobretudo para o fígado. Por essas razões, a interrupção dessa sinalização vascular por meio de terapias antiangiogênicas consolidou-se como uma das estratégias biológicas mais relevantes no manejo clínico do câncer colorretal avançado. Dessa forma, a literatura corrobora que a inflamação intestinal crônica atua como um potente catalisador molecular, transformando uma via originalmente dedicada à renovação e regeneração tecidual em um circuito oncogênico autossustentado [25,28].

5. CONCLUSÃO

A desregulação da via canônica Wnt beta-catenina no Câncer Colorretal resulta de uma convergência entre alterações genéticas e estresse do microambiente tecidual [1,3]. O microambiente inflamatório não apenas fornece o suporte angiogênico e metabólico para o crescimento tumoral, mas também amplifica os sinais de sobrevivência celular [3,10]. Concomitantemente, o colapso do complexo de destruição, impulsionado por mutações no gene APC e pela degradação e translocação atípica da Axina, assegura o escape proteossômico da beta-catenina [6,8,9].

A compreensão detalhada da interação entre a inflamação, o remodelamento vascular e a estabilização nuclear da beta-catenina reforça a importância do desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinadas [2,8]. Módulos direcionados à inibição das Tankyrases, bloqueadores de citocinas pró-inflamatórias e inibidores da interação beta-catenina, TCF representam promissoras vias para interromper a progressão do Câncer Colorretal [2,8].

Desta forma a angiogênese consolida-se como um evento indispensável para a progressão, manutenção metabólica e disseminação metastática do câncer colorretal [31]. A transição para o fenótipo angiogênico, impulsionada pela hipóxia e mediada por fatores como o HIF-1 α e o VEGF, promove a formação de uma microcirculação disfuncional que facilita a invasão vascular e o comprometimento sistêmico, sobretudo hepático [31]. Diante desse cenário, a compreensão aprofundada dos mecanismos de neovascularização no microambiente tumoral reafirma o valor estratégico das terapias antiangiogênicas, consolidando o direcionamento vascular como um pilar fundamental no manejo clínico e no prognóstico do adenocarcinoma colorretal avançado [31].

A prevenção do câncer colorretal pautada no microambiente tecidual fundamenta-se na interrupção preventiva dos estímulos inflamatórios, metabólicos e microbianos que favorecem a transformação neoplásica do epitélio intestinal. A modulação da microbiota por meio do estímulo à produção de ácidos graxos de cadeia curta (como o butirato), somada à inibição do eixo inflamatório COX-2 e PGE2 e à neutralização do estresse oxidativo, previne o estabelecimento de um estroma permissivo à lesão celular. Adicionalmente, ao conter a hipóxia subclínica e atenuar a expressão precoce de fatores pró-angiogênicos, preserva-se a integridade da barreira tecidual e estimula-se a imunovigilância local, impedindo a progressão de pólipos e lesões displásicas para o adenocarcinoma invasivo. [31]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. Cell. 2017;169(6):985-99.

2. van der Wal T, van Amerongen R. Walking the tightrope: regulatory levels of Wnt/ β -catenin signaling in development and disease. *EMBO Rep.* 2020;21(12):e50289.
3. Schaefer KN, Peifer M. Wnt/ β -catenin signaling regulation and a role for scaffolding proteins. *Curr Top Dev Biol.* 2019;132:249-96.
4. Stamos JL, Weis WI. Molecular mechanisms of β -catenin destruction complex assembly and regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(1):a007898.
5. Santos MO, Lima FCS, Martins LF, Oliveira JFP, Almeida LM, Cancela MC. Estimativa de incidência de câncer no Brasil para o triênio 2023-2025. *Rev Bras Cancerol.* 2023;69(1):e-003700.
6. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
7. Guimarães RM, Rocha V, Souza-Santos R. Spatial-temporal distribution of colorectal cancer mortality in Brazil, 1990-2019. *Rev Saude Publica.* 2021;55:102.
8. Silva AR, Almeida RS, Taddei C, Santos MF. Epidemiology of gastrointestinal cancers in Brazil: trends, spatial distribution, and public health impact. *Braz J Med Biol Res.* 2024;57(2):e13010.
9. Oliveira MM, Latorre MRDO, Tanaka LF, Rossi BM, Curado MP. Disparities in colorectal cancer incidence and mortality in Brazil by geographic region. *Cad Saude Publica.* 2018;34(3):e00032017.

10. Dutra VG, Parreira BD, Reis PED, Mattos IE. Trends in colorectal cancer mortality in Brazil by geographic region and state from 1996 to 2020. *BMC Cancer*. 2022;22(1):780.
11. Bergmann A, Thuler LCS, Mattos IE. Colorectal cancer in young adults in Brazil: a 10-year population-based study. *Med Oncol*. 2020;37(5):45.
12. Barchuk A, Raitanen J, Sarkeala T, Anttila A. Interventions to improve colorectal cancer screening participation in South America: a systematic review. *Lancet Reg Health Am*. 2022;14:100320.
13. Souza DLB, Jerez-Roig J, Cabral JR, Lima JR, Rotalira MK, Costa JA. Colorectal cancer mortality in Brazil: predictions for the 2020-2030 decade. *Cancer Epidemiol*. 2021;72:101920.
14. Santos FS, Nogueira MC, Almeida RS, Silva GA. Spatial analysis of colorectal cancer mortality in Brazil and its association with socioeconomic indicators. *Rev Panam Salud Publica*. 2023;47:e88.
15. Rim EY, Clevers H, Nusse R. The Wnt pathway: from fundamental biology to clinical trials. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:855532.
16. Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease. *EMBO J*. 2019;38(10):e101800.
17. Katoh M. Canonical and non-canonical WNT signaling in cancer stem cells and their niches: Implications for cancer therapeutics. *Int J Oncol*. 2017;51(5):1357-69.

18. Shang S, Hua F, Hu ZW. The regulation of β -catenin activity and function in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:25-35.
19. Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer: Challenges and opportunities. *Int J Biol Sci*. 2020;16(11):1858-72.
20. Lamberti MJ, Rumie Vittar NB, de Carvalho MA. Cross-talk between NF- κ B and Wnt/ β -catenin pathways in inflammatory microenvironments. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:49-61.
21. Gao C, Xiao G, Muirhead L. Cytoplasmic stabilization of β -catenin driven by pro-inflammatory cytokine cascades. *BBA - Mol Basis Dis*. 2018;1864(4):1120-9.
22. Morgan RG, Ridsdale J, Tonks A. Mechanisms of nuclear import and translocational dynamics of β -catenin in disease. *Cell Signal*. 2021;85:110053.
23. Söderholm S, Cantù C. The Wnt/ β -catenin dependent transcription: a complex response. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:686629.
24. Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, et al. Wnt/ β -catenin signaling in inflammation and tissue repair: Mechanisms and therapeutic prospects. *Front Pharmacol*. 2022;13:1018922.
25. Silva AR, Almeida RS, Taddei C, Santos MF. Inflammatory signaling and Wnt/ β -catenin pathway crosstalk in chronic

tissue injury and oncogenesis. J Pathol Mech. 2023;259(3):301-14.

26. Muto J, Sayama K, Gallo RL. Tyrosine phosphorylation of β -catenin in response to inflammatory stimuli weakens epithelial barrier function. J Invest Dermatol. 2018;138(1):120-8.
27. Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis. Cell Stem Cell. 2019;24(3):362-78.
28. Schmitt M, Greten FR. Inflammation and colorectal cancer: the role of the tumor microenvironment. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021;1867(7):166119.
29. Patel S, Alam A, Pant R, Chattopadhyay S. Wnt/ β -catenin signaling in colorectal cancer: Potential targets and challenges. Curr Pharm Des. 2019;25(33):3564-77.
30. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, et al. Immunosuppressive microenvironment and Wnt/ β -catenin activation in colorectal cancer metastasis. Nat Med. 2019;25(10):1519-30
31. Brasileiro Filho G. Bogliolo: Patologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021.