

Associação entre o CA de MAMA e a OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica não transmissível (DCNT), caracterizada pelo excesso de adiposidade corporal, que de acordo com o índice de massa corporal (IMC), deve ser $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$. Trata-se de uma doença multifatorial, cuja base etiológica envolve o estado inflamatório crônico e de baixa intensidade, o qual promove alteração da expressão RNAm de genes associados com a via de sinalização pró-inflamatória, como a via de ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B).

Por outro lado, a obesidade constitui importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, visto que mecanismos moleculares semelhantes estão envolvidos no processo de patogênese, tais como síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 (interleucina 6) e TNF- α (fator de necrose tumoral α).

De acordo com a última Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2008-2009) realizada pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), o excesso de peso atinge 48% das mulheres brasileiras acima de 20 anos, sendo que desse total, cerca de, 17% já são classificadas como obesas.

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil e corresponde por, aproximadamente 25% de casos novos a cada ano. Já em homens, a incidência é rara e acomete 1% do total de casos da doença. O INCA (Instituto Nacional de Câncer) fez uma estimativa de 57.960 novos casos de câncer de mama para 2016.

Estudos observacionais de meta-análise sugerem que o risco para o desenvolvimento de câncer de mama aumenta 12% a cada acréscimo de 5 Kg/m^2 no IMC, todavia, quando os dados são ajustados pela idade e pela etnia, a associação não se replica, mostrando que além da composição corporal, o perfil genético parece ter impacto importante.

A associação entre obesidade e risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa se refere também ao balanço hormonal, envolvendo o aumento das concentrações da aromatase, complexo enzimático da família do citocromo P-450, presente no tecido adiposo, no músculo esquelético, no fígado e no próprio tumor mamário, responsável pela conversão de androstenediona em estrona e de testosterona em estradiol. A inibição da aromatase pode ser importante estratégia para o tratamento de câncer de mama hormônio-dependente, já que a aromatase pode aumentar sua atividade em até **2 vezes mais em mulheres obesas**, fato este associado com aumento da resposta inflamatória e maior risco para o câncer de mama.

Para tanto, a figura 1 extraída e adaptada do artigo de revisão publicado por Simone et al., 2016, resume as vias de sinalização e os mecanismos moleculares envolvidos no eixo obesidade-câncer de mama.

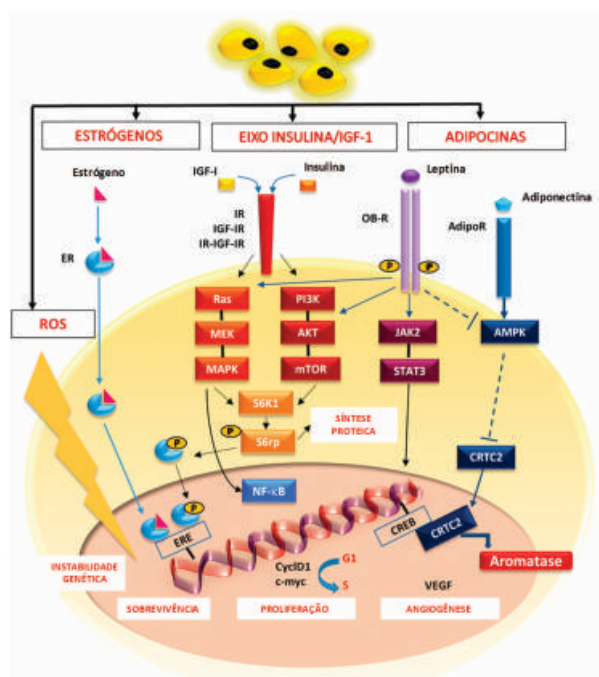


Figura 1. Vias moleculares relacionadas ao câncer de mama ativadas na obesidade. Em pacientes obesos, vias de ativação de estrógenos, insulina, IGF e adipocinas parecem estar desreguladas no câncer de mama. O complexo de receptores de estrógenos migra ao núcleo e se liga ao ERE dos promotores de genes alvo que regulam a sobrevivência celular. A obesidade causa aumento dos níveis de insulina, IGF-I e IGF-II, os quais se ligam ao IR, IGF-IR e a uma forma híbrida (IR-IGF-IR), ativando as vias RAS/MEK/MAPK e PI3K/Akt/mTOR que convergem em S6K1. A fosforilação da S6rp pela S6K1 promove a síntese proteica e a proliferação celular. Leptina ativa a sinalização da JAK/STAT pelo seu receptor (OB-R). Adiponectina ativa a AMPK por meio do seu receptor AdipoR. A fosforilação da AMPK reduz a translocação nuclear do CRT2 que se liga ao CREB, aumentando a atividade da aromatase. Essas vias, convergem no NF- κ B, levando uma expressão do CyclD1 e do c-Myc, os quais promovem a sobrevivência e proliferação celular, bem como a secreção do VEGF e angiogênese tumoral. ROS contribui para a progressão tumoral, favorecendo a instabilidade genômica. **Abreviações:** AdipoR, receptor da adiponectina; AMPK, proteína quinase ativada por AMP; CREB, proteína ligadora do elemento de resposta do cAMP; CRT2, coativador de transcrição regulado por CREB 2; CyclD1, ciclina D1; EREs, elemento de resposta ao estrógeno; IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; IGF-IR, receptor de IGF-I; IR, receptor de insulina; JAK2/STAT3, janus quinase 2/transdução de sinal e ativador de transcrição 3; NF- κ B, fator nuclear κ B; PI3K, fosfatidilinositol-3-fosfato; ROS, espécie reativa de oxigênio; S6K1, S6 quinase-1; S6rp, proteína ribossomal S6; VEGF, fator de crescimento vascular endotelial.

No contexto genômico, a presença de alguns polimorfismos associados com a obesidade, também podem ter relação com o risco de câncer de mama. A tabela 1, também retirada do artigo citado, mostra os efeitos funcionais dessas variantes.

Tabela 1 - Polimorfismos em genes associados à obesidade e ao câncer de mama

GENES	NOME DO GENE	SNP	TROCA	POSIÇÃO	EFEITO FUNCIONAL
LEP	Leptina	rs7799039	-22548G>A	Promotor	Risco aumentado para câncer de mama, Aumento tumoral
LEPR	Receptor da Leptina	rs1045895	16734G>A (mRNA 6920G>A)	3' UTR	Risco diminuído para câncer de mama
		rs1137101	177266A>G (mRNA 668A>G)	Gln223Arg	Risco aumentado em Leste Asiáticos e Tunisianos
		rs11585329	192567G>T	Intron	Menor sobrevivência celular
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α	rs1800629	-308G>A	promotor	Aumento elevado de TNF, risco aumentado para câncer de mama
					Risco de câncer de mama aumentado em pacientes com IMC>30 kg/m ²
FTO	Gene associado à massa adiposa e à obesidade	rs1121980	76393C>T	Intron	Associado com sobrepeso e obesidade
		rs9939609	87653T>A	intron	Risco de câncer de mama
		rs1477196	75384A>G	intron	Obesidade e risco de câncer de mama
FTO*MC4R	Gene associado à massa adiposa e à obesidade	rs9939609	87653T>A	intron	Câncer de mama em mulheres jovens com histórico familiar e diagnóstico em estágios avançados
					Risco aumentado para câncer de mama em 4,59 vezes, independente da idade e do IMC
MC4R	Receptor 4 da melanocortina	rs17782313	Associação do cluster de SNPs próximo ao gene	Intron/intron próximo ao gene	Risco aumentado para câncer de mama
ADRB2	Receptor 2 beta adrenérgico	rs1042713	5285A>G (mRNA46A>G)	Gly16Arg	Risco aumentado de câncer de mama em indivíduos com IMC>25
		rs1042714	5318C>G (mRNA79C>G)	Gln27Glu	risco diminuído em mulheres hispânicas
GSTP1	Glutathione S-transferase P1	rs1695	6624A>G (mRNA313A>G)	Ile105Val	Frequência 1,5 -1,6 vezes maior para câncer de mama
GSTM1	Glutathione S-transferase M1	Deleção			Risco aumentado para câncer de mama
PR	Receptor de progesterona	rs10895068	+331G>A (-420G>A)	promotor	Risco aumentado para câncer de mama comparado ao genótipo GG

IMC: Índice de Massa Corporal

Como se pode observar, a obesidade é um importante fator de risco para o câncer de mama e pode ser modulada pela alimentação e prática regular de exercícios físicos e quanto mais personalizada for a intervenção proposta, mais promissoras e eficazes serão os resultados.

A fim de se reduzir o impacto desse eixo obesidade-câncer de mama, condutas profissionais baseadas nos quatro pontos principais do contexto da medicina precisão, como **Prevenção, Predição, Participação e Personalização**, serão sempre bem-vindas.

Para saber mais, Acesse o nosso site: <http://www.centrodegenomas.com.br>

REFERÊNCIAS CONSULTADAS:

- Brasil. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. IBGE. Rio de Janeiro, 2010.
- Howe LR, Subbaramiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. Clin Cancer Res. 2013 Nov 15;19(22):6074-83.
- Khan S, Shukla S, Sinha S, Meeran SM. Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: therapeutic targets. Cytokine Growth Factor Rev. 2013 Dec;24(6):503-13.
- Simone V, D' Avenia M, Argentiero A, Felici C, Rizzo FM, De Pergola G, Silvestris F. Obesity and Breast Cancer: Molecular Interconnections and Potential Clinical Applications. Oncologist. 2016 Apr;21(4):404-17.

4^PGENÔMICA®

Certificações:



WWW.CENTRODEGENOMAS.COM.BR

NTD: Rua Leofred Dupré, 967 - Vl. Clementino - São Paulo / SP.

ADM: Rua Leofred Dupré, 1304, 1º andar - Vl. Clementino - São Paulo / SP.

Autoria: Dr^a. Tatiane Fujii e Dr^a. Monica Yamada.

Revisão: Cintia Vilhena Ms, MBA

Todas as edições estão disponíveis para consulta, acesse: www.cartamolecular.com.br



centro de genomas®
referência em medicina molecular e genética avançada