

CAPÍTULO 8

ESTABELECENDO MECANISMOS E DESVENDANDO O PAPEL DO GENE IGF-1 NA NEOPLASIA MAMÁRIA: REVISÃO NARRATIVA

Data de submissão: 04/01/2023

Data de aceite: 01/03/2023

Guarany Montalverne de Arruda

Universidade Federal do Ceará, UFC –
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4937389290938037>

Lailton Oliveira da Silva

Universidade Federal do Ceará, UFC –
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4930035727123725>

Gefferson Dias Teixeira

Universidade Federal do Ceará, UFC –
Médico, Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/2099413354172503>

Ivo Rafael Cunha Braga

Universidade Federal do Ceará, UFC –
Faculdade de Medicina, Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/0975251525915262>

Antonio Roger Mesquita Sousa

Universidade Federal do Ceará, UFC –
Faculdade de Medicina, Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4714454104897013>

Francisco Ítalo Barboza e Silva

Universidade Federal do Ceará, UFC –
Faculdade de Medicina, Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1485310580598564>

Sarah Suellen Sena da Silva Siqueira

Universidade Federal do Ceará, UFC –
Faculdade de Medicina, Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1109113828408860>

Louhanna Pinheiro Rodrigues Teixeira

Universidade De Fortaleza, UNIFOR,
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/8760091179009346>

José Jackson do Nascimento Costa

Universidade Federal do Ceará, UFC
- Programa de Pós-Graduação em
Biotecnologia, Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/8813841001992268>

Emmanuelle Coelho Noronha

Universidade Federal do Ceará, UFC –
Faculdade de Medicina, Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/8135827331262485>

Anderson Weiny Barbalho Silva

Universidade Federal do Ceará, UFC
- Programa de Pós-Graduação em
Biotecnologia, Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/0128127271859252>

José Juvenal Linhares

Universidade Federal do Ceará, UFC –
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4271773842034567>

RESUMO: O câncer de mama foi reconhecido como o tipo de câncer mais comum em mulheres, e a principal causa de doenças relacionadas a malignidade nessa população em todo o mundo. O estudo teve o objetivo de descrever os fatores envolvidos na neoplasia mamária e o papel do gene IGF-1 e seus polimorfismos genéticos no câncer de mama. As bases de dados utilizadas foram: Science direct, Pubmed e Google Acadêmico. Os resultados foram organizados em categorias analíticas. Evidenciou-se que o câncer de mama é influenciado por diversos fatores, que podem modificar o prognóstico do paciente no decorrer dos estágios do câncer. Além disso, o IGF-1 está relacionado ao prognóstico do paciente. Desse modo, foi possível estabelecer e concluir que o câncer de mama é uma patologia multifatorial e que novas terapias direcionadas para o gene IGF-1 podem ser úteis no futuro, conferindo um melhor prognóstico para os pacientes com neoplasia mamária.

PALAVRAS-CHAVE: Quimioterapia. Expressão genética. Neoadjuvância. Polimorfismos. Câncer de mama.

ABSTRACT: Breast cancer has been recognized as the most common type of cancer in women, and the leading cause of malignancy-related illness in this population worldwide. The study aimed to describe the factors involved in breast cancer and the role of the IGF-1 gene and its genetic polymorphisms in breast cancer. The databases used were: Science direct, Pubmed and Google Scholar. The results were organized into analytical categories. It was evident that breast cancer is influenced by several factors, which can modify the patient's prognosis during the stages of cancer. In addition, IGF-1 is related to the patient's prognosis. Thus, it was possible to establish and conclude that breast cancer is a multifactorial pathology and that new therapies directed at the IGF-1 gene may be useful in the future, providing a better prognosis for patients with breast cancer.

KEYWORDS: Chemotherapy. Gene expression. Neoadjuvancy. Polymorphisms. Breast Cancer.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer pode ser classificado como uma doença causada por uma desordem genética em células normais do organismo, por meio de alterações cumulativas no material genético, causando um desequilíbrio entre as taxas de crescimento e morte celular (BARZAMAN *et al.*, 2020). Em mulheres, o câncer de mama (CM) foi reconhecido como o mais comum e a principal doença relacionada a malignidade em todo o mundo (WILCOCK; WEBSTER, 2021).

As causas que contribuem para o desenvolvimento do câncer são multifatoriais, envolvendo fatores ambientais (tabagismo, radiação ionizante, álcool, administração de hormônios etc.) fatores endógenos (envelhecimento, obesidade, alterações hormonais, entre outros) e herança genética, em proporções variadas (LÓPEZ- JORNET *et al.*, 2021).

Um dos principais objetivos da terapia neoadjuvante é reduzir parcialmente o tumor, para posterior complementação com a cirurgia ou radioterapia (PONDÉ; ZARDAVAS; PICCART, 2019; SHIEN; IWATA, 2020).

Este tratamento tem a vantagem de conservação mamária mais frequente (SHIEN; IWATA, 2020) e oferece a oportunidade de pesquisa translacional de preditores moleculares de resposta tumoral. Além disso, o sistema de classificação histológica Miller e Payne (MP) pode ser usado para avaliar a resposta a Quimioterapia Neoadjuvante (QTNA) porque está associado a sobrevida livre de doença e sobrevida geral dos pacientes (DA COSTA; CHAGAS, 2013).

Concomitantemente, para o tratamento bem-sucedido do CM, torna-se fundamental o conhecimento das opções terapêuticas. Nas últimas duas décadas, a pesquisa segue uma abordagem integrativa utilizando redes de interação gene/proteína, refletindo que fatores biológicos devem interagir influenciando o comportamento da doença e a resposta terapêutica (SHIEN; IWATA, 2020).

O Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1 (IGF-1) desempenha um papel crucial na biologia do câncer humano, estando associado à formação de tumores de mama e resistência à terapia, tornando-se um alvo atraente para os agentes antineoplásicos (KURODA *et al.*, 2015; SARKISSYAN *et al.*, 2014). Além disso, estudos epidemiológicos têm mostrado uma relação entre altos níveis de IGF-1 circulantes, densidade mamária, e risco de desenvolvimento da doença (DIORIO *et al.*, 2005). Níveis de IGF-1 aumentados estão associados a uma mortalidade elevada do CM e com resistência inerente aos tratamentos antitumorais em modelos pré-clínicos (DUGGAN *et al.*, 2013).

Contudo, o objetivo do estudo, foi descrever e analisar os fatores que interferem no câncer de mama, e compreender melhor os mecanismos de ação e expressão do IGF-1, para uma melhor compreensão do comportamento da doença e da resposta terapêutica.

2 | METODOLOGIA

Para cumprir o objetivo proposto foi realizada uma revisão narrativa. Os artigos de revisão narrativa são publicações com a finalidade de descrever e discutir o estado da arte de um determinado conteúdo. Visto a abrangência da temática e a dificuldade em estabelecer uma pergunta de pesquisa exata e precisa, a revisão narrativa foi utilizada por possibilitar uma discussão ampliada.

A revisão foi realizada de forma não sistemática no período de setembro de 2022 a outubro de 2022. As buscas se basearam na pergunta norteadora: Quais as evidências científicas sobre os fatores envolvidos na neoplasia mamária? E qual o papel da expressão do IGF1 e seus polimorfismos no tratamento neoadjuvante do câncer de mama?

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Science direct, Pubmed e Google Acadêmico, complementada com uma busca manual nas listas de referências dos trabalhos selecionados. A busca incluiu as palavras-chave *Chemotherapy, Gene expression., Neoadjuvancy; Polymorphisms* com *Breast Cancer*. As buscas foram realizadas por dois dos autores, com artigos publicados nos últimos 30 anos, sem limitação de país do estudo.

Foram incluídos no estudo artigos originais e de revisão nos idiomas espanhol, inglês e português.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Câncer de mama

O Câncer de Mama (CM) é considerado uma doença heterogênea com relação à clínica e à morfologia. É um tipo de câncer considerado multifatorial, envolvendo fatores biológico, endócrinos, vida reprodutiva, comportamento e estilo de vida (AKA *et al.*, 2021).

Além disso, envolve o envelhecimento, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, história familiar, alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama), sendo esses conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama (BOŠKAILO *et al.*, 2021). No mais, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo e exposição à radiação ionizante também são considerados agentes potenciais para o desenvolvimento desse câncer. A idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco, visto que as taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos (KLECKNER *et al.*, 2021; FREUDENHEIM, 2020).

Após essa idade, o aumento ocorre de forma mais lenta, o que reforça a participação dos hormônios femininos na etiologia da doença (SUBRAMANI *et al.*, 2017). Entretanto, o CM observado em mulheres jovens apresenta características clínicas e epidemiológicas bem diferentes das observadas em mulheres mais velhas (ROSSI; MAZZARA; PAGANI, 2019).

Geralmente são mais agressivos, apresentam uma alta taxa de presença da mutação dos genes BRCA1 e BRCA2, além de super expressarem o gene do fator de crescimento epidérmico humano receptor 2 (HER2) (YADAV *et al.*, 2021). No que se refere à idade das pacientes, a incidência dessa doença tende a crescer progressivamente a partir dos 40 anos, assim como a mortalidade (INCA, 2019).

Patogênese do Câncer de Mama

Segundo SUN *et al.* (2017), mutações e oncogêneses em células mamárias podem se transformar em células de CM, gerando um tumor de pobre prognóstico (Figura 1). Mutações que ocorrem em células progenitoras diferenciadas podem formar um CM de bom prognóstico e não metastático (BUTTI *et al.*, 2019)

No entanto, nos tumores de pobre prognóstico e metastáticos, sob a influência de células estromais, a população de células cancerígenas possuem a habilidade de metastatizar (MALLER *et al.*, 2021). Parece que as células de câncer diferem entre si de acordo com o tecido para o qual, seletivamente, darão origem a uma metástase (SUN *et al.*, 2017; MALLER *et al.*, 2021). No local da metástase, as células de câncer podem induzir uma resposta estromal similar àquela do sítio primário do tumor mamário (LI *et al.*, 2021).

Fatores Hereditários

Assim como qualquer outro tumor maligno, o CM, não tem uma causa única, mas podem estar relacionados à fatores genéticos, essas alterações ocorrem a partir de modificações nos genes, que irão atuar na proliferação celular, provocadas em circunstâncias e exposição de fatores biológicos, químicos e físicos (GARCIA- MARTINEZ *et al.*, 2021; AKA *et al.*, 2021; PATTERSON *et al.*, 2018).

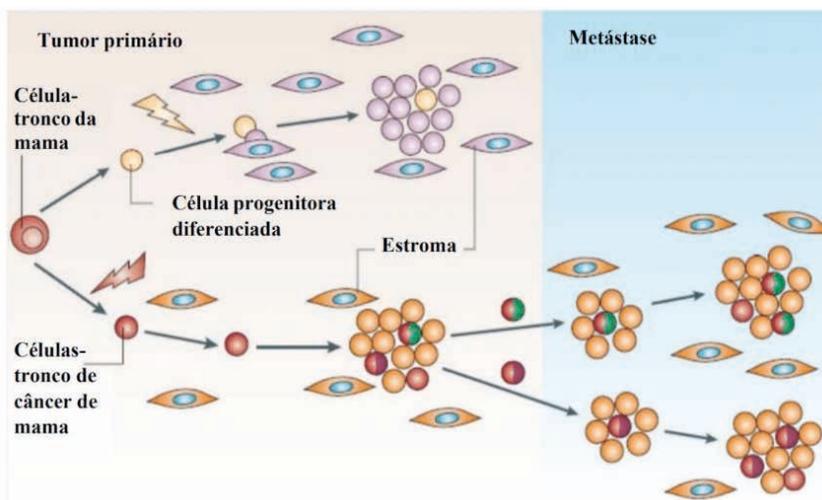


Figura 1 – Modelo esquemático de metástase de câncer de mama

Fonte: Weigelt; Petersen; van't Veer (2005).

No entanto, algumas dessas modificações nos genes, podem estar relacionadas a fatores hereditários de predisposição (Figura 2). Desse modo, os fatores genéticos/hereditários estão relacionados em determinados genes (WANG *et al.*, 2018). Dentre as mutações principais associadas ao CM destacam-se os genes BRCA1 e BRCA2, que apresentam um risco de alta penetrância na população (YADAV *et al.*, 2021).

Penetrância	Genes
Alta	BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1
Moderada	ATM, CHEK2, BRIP1, PALB2, FGFR2, MAP3K1, LSP1, COX11
Baixa	TNP1/IGFBP5/IGFBP2, TOX3, FAM84B/c-MYC, NEK10/SLC4A7, RAD51L1, NS1, CASP8 (D302H), NOTCH2/FCGR1B, MRPS30/FGFR10, ESR1

Tabela 1: Mutações de alta, média e baixa penetrância associadas ao câncer de mama.

Fonte: Modificado de MAVADDAT *et al.*, 2010; BREAST CANCER ASSOCIATION CONSORTIUM, 2021.

Como citado anteriormente, as células sofrem uma mutação, e replicam essa mutação, que pode ser tanto genética como associada as alterações epigenéticas, tornando uma célula normal com um potencial maligno alto (metastáticas), alterando o ciclo e parada celular, reparo, e proliferação celular desordenada (SUN *et al.*, 2017; MALLER *et al.*, 2021).

A metilação de ilhas CqG que se encontra nas regiões promotoras de genes supressores de tumor, pode sofrer determinadas alterações, que alteram a expressão de genes associados ao processo de carcinogênese, fazendo com que haja um silenciamento transcricional e a progressão do câncer (POULIOT *et al.*, 2015).

Fatores Hormonais

Alguns fatores endócrinos/história reprodutiva estão associados na maioria dos casos de CM ao estímulo do estrogênico, seja endógeno ou exógeno, com aumento do risco quanto maior for a exposição (TRABERT *et al.*, 2020; GARCIA-MARTINEZ *et al.*, 2021).

Os fatores endócrinos incluem: história de menarca precoce (idade da primeira menstruação menor que 12 anos), menopausa tardia (após os 55 anos), primeira gravidez após os 30 anos, nuliparidade, uso de contraceptivos orais (estrogênio- progesterona) e terapia de reposição hormonal pós-menopausa (estrogênio-progesterona) (IARC, 2021).

Os hormônios esteroides sexuais ovarianos (estrógeno e progesterona) possuem uma relação direta no aumento de risco para o surgimento de CM, por serem hormônios que estão envolvidos no desenvolvimento da mama durante o período da puberdade, principalmente por meio de mecanismos parácrinos (TRABERT *et al.*, 2020).

Esses mecanismos parácrinos se dão ao fato que a progesterona estimula o epitélio mamário, sendo um fator de risco, pois promove a progressão pré-neoplásica por meio da estimulação de proliferação cíclica de pools de células-tronco mamárias ou células iniciadoras de tumor oculto no epitélio mamário adulto (TRABERT *et al.*, 2020).

Sabe-se, ainda, de fato que, alguns progestagênicos sintéticos exógenos administrados com estrógeno, usado na terapia hormonal da menopausa ou como contracepção aumenta o risco de CM, e conseqüentemente houve um declínio no uso desses agentes para aliviar os sintomas da pós-menopausa (CHAGAY; MKRTUMYAN; 2019).

Outros hormônios, como níveis elevados de andrógenos circulantes estão correlacionados ao aumento do risco de CM, mas o mecanismo subjacente não é claro. Sugere que os andrógenos podem aumentar o risco por meio da aromatização aos estrogênios, ou diminuir o risco exercendo efeitos antiestrogênicos e antiproliferativos via sinalização do Receptor de Andrógeno (AR) (TRABERT *et al.*, 2020; NARAYANAN; COSS; DALTON, 2015).

A prolactina é outro hormônio que interage com a progesterona e seus receptores para influenciar a proliferação de células epiteliais ductais e luminais. A prolactina pode agir influenciando a hierarquia das células epiteliais via feedback RANKL por meio de células tronco mamárias e progenitores luminais (LI *et al.*, 2021).

Na mama, o estrogênio pode agir por vários mecanismos: aqui serão discutidos a principal forma do estrógeno, o 17 β -estradiol (E2), que é utilizado como um substrato para as enzimas de fase I citocromo P50 (CYP) 1A1 e 1B1, e como um ligante para o receptor de estrogênio (RE). Em seu duplo papel de substrato e ligante, E2 tem sido implicado no desenvolvimento do CM pela forma como simultaneamente causa danos ao DNA através de seus produtos de oxidação, os estrógenos catecol 2-OH e 4-OH, e pela forma como estimula células de proliferação e expressão gênica via RE (TRABERT *et al.*, 2020; SAMAVAT; KURZER, 2015).

Assim, E2 e seus metabólitos oxidativos são carcinógenos únicos que afetam tanto a iniciação quanto a promoção do tumor, nos dois primeiros estágios da carcinogênese (TRABERT *et al.*, 2020; SAMAVAT; KURZER, 2015).

Fatores de Transcrição

Os oncogenes codificam fatores de transcrição, logo essa expressão desregulada ou ativada, bem como mutada e translocada, são importantes na tumorigênese. A maioria dessas vias de sinalização oncogênicas permite que haja conjuntos de fatores de transcrição que controlam o padrão de expressão gênica da célula, resultando em desenvolvimento tumoral, progressão e metástase (ZACKSENHAUS *et al.*, 2017).

No crescimento embrionário, é percebido um processo de migração e diferenciação celular, chamado de Transição Epitélio-Mesenquimal (EMT) tipo I, cuja sua principal função é o controle da morfologia celular e arquitetura durante a reorganização dos folhetos embrionários e migração das células da crista neural (HU *et al.*, 2019).

Desse modo, acontecem alterações que ocorrem na morfologia, capacidade de migração e adesão das células epiteliais para um fenótipo mesenquimal (HU *et al.*, 2019);

BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011). Algumas moléculas estão envolvidas nesse processo, são elas: E-caderina, Claudinas e Ocludinas, que são moléculas de adesão, e N-caderina, Vimentina e Fibronectina, que são marcadores de fenótipo mesenquimal.

Além disso, ocorre ainda, a secreção de metaloproteinasas (MMPs). Todas essas mudanças são reguladas e controladas por alguns fatores de transcrição, como, Slug (Snail2), Snail (Snail1), Twist1 e Sipl (Zeb2) (KALLURI e WEINBERG 2009).

Pacientes com carcinomas metastáticos tem altos níveis de expressão dos fatores indutores da EMT, como, por exemplo Slug, Snail, Twist1 e Sipl, e conseqüentemente um pior prognóstico. Isso porque, a EMT é direcionada como o melhor mecanismo que explica essas mutações fenotípicas que acontecem durante o processo metastático (KALLURI e WEINBERG 2009).

Nas neoplasias mamárias, os fatores indutores da EMT envolvem principalmente às regiões E-boxes presentes no promotor do gene CDH1, que faz a codificação para E-caderina, assim, impedindo o acesso da maquinaria de transcrição a essa região, o que acarreta uma menor expressão gênica da E-caderina, principal componente das junções aderentes.

Com isso, as junções celulares tornam-se fracas, fazendo com que haja um aumento na possibilidade de a célula migrar de seu sítio de origem e invadir outros órgãos e tecidos (Figura 2) (KALLURI e WEINBERG 2009).

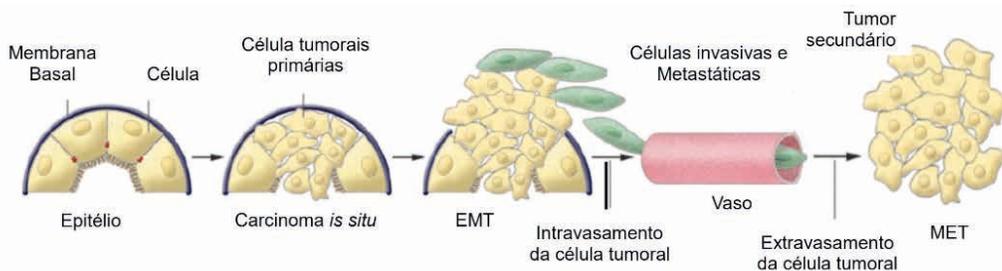


Figura 2-Processos EMT e MET na metastatização dos tumores.

Fonte: Adaptado de KALLURI e WEINBERG (2009)

Quimioterapia neoadjuvante para o câncer de mama

A abordagem neoadjuvante para CM, depende de alguns fatores, como estadiamento do tumor, prognóstico do paciente, história clínica, entre outros. O CM é subdividido em tumores iniciais (estádios IA, IB, IIA e IIB), localmente avançados (estádios IIIA, IIIB e IIIC) e metastáticos (estádio IV). E partir dessa divisão, é possível ter uma aplicação terapêutica mais efetiva, como, por exemplo, em tumores iniciais, com um prognóstico melhor, a mastectomia (cirurgia) seguido de QT, é mais indicada (WANG *et al.*, 2021).

Logo, a Quimioterapia Neoadjuvante (QTNA), é mais indicada em pacientes que

apresentam estágios localmente avançados, e em pacientes que não são candidatas a cirurgia conservadora (SHIEN; IWATA, 2020).

O principal objetivo QTNA  tentar ser efetiva na diminuição/redução do volume tumoral antes da cirurgia, para que possa possibilitar a retirada do tumor em um procedimento menos extenso (DA COSTA; CHAGAS, 2013). As principais indicações da QTNA estão listadas no Quadro 1.

No entanto, sabe-se que na sobrevida global do paciente com CM não ha uma melhor taxa significativa utilizando a QTNA (WANG *et al.*, 2021).

Concomitantemente, outro objetivo interessante sobre a QTNA, é poder diminuir o comprometimento axilar “downstaging” aumentando a possibilidade de cirurgia conservadora. A taxa de resposta objetiva com QTNA gira em torno de 80%) com Resposta Completa Patológica (pRC) variando entre 4 e 31%, que pode variar de acordo com as características dos indivíduos e o próprio esquema terapêutico (HEIL *et al.*, 2020).

QTNA já pode ser considerada uma opção padrão de tratamento para o câncer de mama operável na prática clínica
Tumores operáveis relativamente grandes (T3)
Pacientes que desejam cirurgia conservadora e a relação tamanho do tumor/tamanho da mama é desfavorável
Pacientes com axila clinicamente comprometida, que podem se beneficiar de “downstaging” axilar
Pacientes com tumores com características biológicas que favoreçam a indicação de quimioterapia (ex.: triplo negativo, HER2+, luminal B)
Pacientes tratadas em de centros de pesquisa (oportunidade para testar novas drogas e alvos terapêuticos

Quadro 1. Indicações de quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama operável

Fonte: Modificado de DA COSTA; CHAGAS, 2013.

Em tumores com com <4cm a possibilidade de conservação da mama, pode chegar em até 90%, mas para isso, é preciso ser criterioso na escolha dos pacientes, e com uma equipe multidisciplinar, o procedimento se torna seguro e QTNA não aumenta o risco de recidiva local.

Em pacientes com tumores mais agressivos, no caso o HER-2 positivo ou triplo negativo, a obtenção de pRC melhorar a sobrevida das pacientes (DA COSTA; CHAGAS, 2013).

Somando a isso, os estudos com os tratamentos neoadjuvante permitem o aprimoramento e desenvolvimento de fatores preditivos de resposta com um planejamento do tratamento mais efetivo, oferecendo então um tratamento mais personalizado (HEIL *et al.*, 2020).

Os principais fármacos utilizados na neoadjuvância são antracíclicos e taxanes, utilizados sequencialmente, devendo os antracíclicos serem restritos apenas em pacientes com contraindicação, como no caso de cardiopatas (DA COSTA; CHAGAS, 2013). A introdução dos demais quimioterápicos, como Vinorelbine, Capecitabina ou Gencitabina mostram resultados heterogêneos na neoadjuvância (DA COSTA; CHAGAS, 2013).

Fator de Crescimento semelhante a Insulina-1 (IGF-1) e sua relação com o desenvolvimento e metástase do câncer

O sistema IGF inclui os ligantes IGF-I e IGF-II, os receptores do tipo 1 e tipo 2 de IGF (IGF-IR e IGF-IIR, respectivamente), receptor tirosina quinase, as proteínas ligadoras de IGF (IGFBP1 a 6) e as proteínas intracelulares sinalizadoras associadas ao IGF-IR, que incluem os membros da família do IRS (Substrato receptor de insulina), AKT (proteína quinase B), TOR (alvo da rapamicina) e a S6K (proteína S6 quinase) (JONES *et al.*, 2003) (Figura 3).

A IGF-I apresenta concentrações sistematicamente aumentadas, em paralelo com o crescimento pós-natal e puberal, declinando após a interrupção do crescimento e voltando a aumentar na velhice. A IGF-II está expressa em altas concentrações em embriões, mas, após o nascimento, continua a ser expressa e secretada pelo fígado, estando presente durante toda a vida (ZHANG *et al.*, 2005).

As IGFs são transportadas para as células-alvo em complexo com as IGFBPs, diferentemente da insulina, o que prolonga sua meia-vida e modula sua interação com a superfície de membrana dos receptores. A IGFBP3, entre as IGFBPs, é a forma circulante mais abundante, responsável pela maior parte da capacidade de ligação às IGFs, em especial à IGFI (HAMELERS *et al.*, 2003).

A atividade biológica do IGF-1 e IGF-2 depende da ligação com as proteínas ligadoras de IGF (IGF-BPs), principalmente IGFBP3. Ambos os IGFs ligam o IGF-1R e ativam a proteína quinase por Ras/mitogen ativada (MAPK) e a quinase fosfatidylinositol-3 (PI3K)/via AKT, através do qual a proliferação celular é estimulada e a apoptose é inibida, respectivamente (ZHU *et al.*, 2011). Além disso, o IGF-1R e o receptor de estrogênio (ER) tem se mostrado trabalhar sinergicamente, pelo qual ER ativado liga às regiões promotoras do IGF1R para promover a transcrição e o IGF-1 é capaz de ativar o ER não ligado (MAOR *et al.*, 2006).

No câncer de mama, a expressão positiva de IGF-1R é correlacionada com a presença do ER (FOEKENS *et al.*, 1989). Aproximadamente 40 a 60% de tumores ER-positivos expressam IGF-1R, enquanto a expressão em tumores ER-negativos é de apenas 10 a 20% (YERUSHALMI *et al.*, 2012).

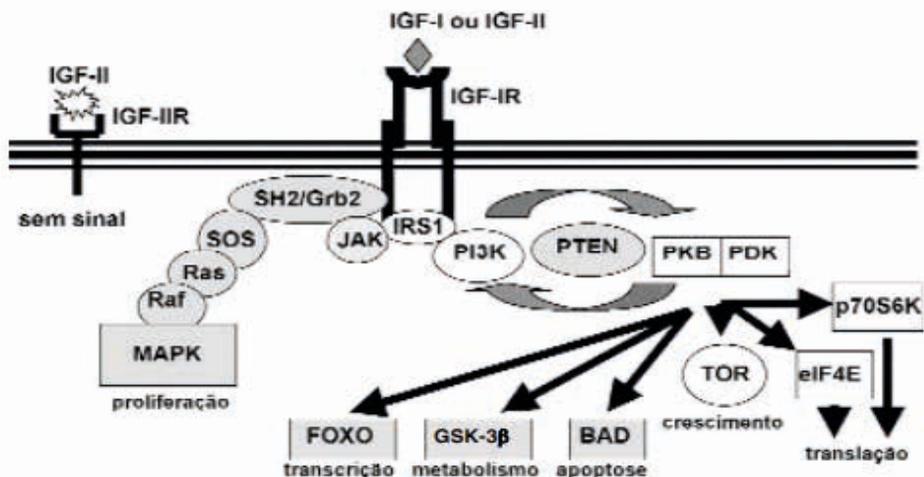


Figura 3 – Representação simplificada dos componentes intracelulares do sistema IGF e suas ações
 Fonte: Castro; Guerra-Júnior (2005).

Em geral, IGF-1R se correlaciona com bons marcadores de prognóstico, como positividade de ER, idade avançada, grau inferior e negatividade para HER2. Contudo, sua expressão tem efeitos diferenciais nos diferentes subtipos de CM.

Por exemplo, a expressão de IGF 1R mostrou ser positivamente correlacionada com a melhor sobrevivência específica do CM entre pacientes com tumores ER positivos, enquanto sua expressão foi associada a um prognóstico inferior em pacientes com superexpressão de HER2 ou tumores triplo-negativos (PAPA *et al.*, 1993).

Além disso, a expressão de IGF-1R pode mudar durante o tratamento do câncer de mama. Estudos pré-clínicos mostraram que a expressão de IGF-1R pode ser regulada positivamente por estrogênio e regulada negativamente por tamoxifeno (FAGAN *et al.*, 2012). O IGF-1R também pode desempenhar um papel na resistência a vários tipos de tratamento.

Por exemplo, a hiperativação de IGF-1R mostrou estar envolvida na resistência à cisplatina de células de câncer de ovário, enquanto em células de câncer de mama e colorretal, IGF-1R foi associado à resistência a 5-fluorouracil (5- FU) (ECKSTEIN *et al.*, 2019). Ademais, a conversão cruzada entre HER2 e IGF-1R pela formação de heterodímeros podem contribuir para a resistência ao trastuzumabe (NAHTA *et al.* 2005).

Polimorfismos genéticos na patogênese do câncer

Os avanços na biologia celular e molecular do câncer permitiram o diagnóstico precoce e o tratamento mais abrangente e específico do CM. No entanto, continua a ser a causa mais comum de morte por câncer em mulheres em todo o mundo devido à sua forte agressividade e metástase. O estudo aprofundado da patogênese molecular do CM e de

biomarcadores prognósticos relevantes melhoraria a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes (CURA *et al.*, 2021).

Desse modo, vários polimorfismos estão associados um risco aumentado para o CM, e se torna importante avaliar esses SNPs para um rastreamento mais preciso na população, a fim de identificar casos precocemente e implantar o melhor tratamento clínico.

O gene PTEN (Phosphatase with Tensin Homology Deleted in Chromosome), localizado no cromossomo 10, na posição 23 (10q23), age como um defensor da integridade genômica. Por ser um gene supressor tumoral, PTEN desempenha um papel importante na manutenção da estabilidade cromossômica.

Concomitantemente, o gene PTEN está ausente na maioria dos pacientes com CM, especialmente CM triplo- negativo. A perda de PTEN, e ou os polimorfismos associados a esse gene, junto com a fosforilação ativam AKT, e a ativação regula a via PI3K/AKT, que afeta a progressão do CM e o prognóstico do paciente (RICH *et al.*, 2015; APOSTOLOU; FOSTIRA, 2013).

O SNP rs3803662 do gene TOX3 (High Mobility Group box Family Member) localizado no cromossomo 16, na posição 12.1 (16q12.1) desempenha um papel importante na ocorrência e desenvolvimento do CM. O gene TOX3 está envolvido no processo de transcrição, e está mais presente em tumores luminais, e age como regulador. A associação do TOX3 e o CM fornece um pior prognóstico e aumentou o risco recorrente em desenvolver câncer de mama em quase 3 vezes mais (HE *et al.*, 2019).

O polimorfismo rs2242652 do gene hTERT (Transcriptase Reversa da Telomerase) localizado no cromossomo 5, na posição 15.33 (5q15,33) está associado com risco global de CM, isso porque, as variantes gênicas desse gene podem diminuir o comprimento dos telômeros das células, que modifica o tempo de vida natural da célula, e desregula os mecanismos de parada e reparo do ciclo celular. Além disso, os pacientes com esse polimorfismo apresentam um pior prognóstico de tumores triplo negativos (RASOULI; ZARGHAMI, 2018).

Expressão do polimorfismo do gene IGF1R (rs2016347) e sua relação com o câncer de mama

De Groot *et al.* (2016) buscaram identificar variantes genéticas que influenciassem na expressão de IGF-1 em pacientes com CM e identificou o alelo T variante de 3129G>T no IGF-1 (rs2016347), associando-o a uma melhor resposta patológica na análise multivariada (P = 0,032).

A expressão ausente ou diminuída de IGF- 1R após QTNA foi associada a uma melhor resposta patológica. Alguns estudos ainda associam o alelo T do SNP rs2016347, com outras patologias, como, por exemplo, os estudos de corte de Powell e colaboradores (2020), identificou que o alelo T dessa mesma variante diminuiu de forma significativa o risco de CM em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia com idade até 30 anos.

O mecanismo pelo qual ocorre a interação desse genótipo e a proteção ao CM, se dá ao fato que esse alelo pode causar algumas interações, tanto em fatores de crescimento, como reduzir níveis de estrogênio, entre outros mecanismos envolvendo os microRNAs de IGF-1R (POWELL *et al.*, 2017).

Além disso, outros estudos epidemiológicos mostraram uma relação entre altos níveis circulantes de IGF-1, densidade mamária e risco de CM. Níveis aumentados de IGF-1 estão associados a uma elevada mortalidade e à resistência inerente a tratamentos antitumorais em estudos pré-clínicos (DE GROOT *et al.*, 2016, KURODA *et al.*, 2015; SARKISSYAN *et al.*, 2014). Portanto, o conhecimento da expressão do IGF-1 torna-se uma estratégia interessante para uma melhor compreensão do comportamento da doença e da resposta terapêutica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Contudo, foi possível descrever os fatores que interagem com o patogênese do câncer de mama. Além de elucidar que alguns polimorfismos genéticos estão correlacionados com um melhor ou pior prognóstico no câncer de mama.

Isso pode levar a um novo cenário na medicina, uma que esses SNPs podem se tornar marcadores bioquímicos para melhor desenvolver terapias alvos para esse público.

Podemos concluir ainda que são necessários novos estudos com um alto rigor metodológico para contribuir com a literatura dos achados aqui relatados.

REFERÊNCIAS

AKA, E. *et al.* Management of breast cancer in Abidjan: A single center experience. **Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie**, v. 49, n. 9, p. 684-690, 2021.

BARZAMAN, K. *et al.* Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. **International immunopharmacology**, v. 84, p. 106535, 2020.

BOŠKAILO, E. *et al.* Resilience and quality of life of patients with breast cancer. **Psychiatria Danubina**, v. 33, n. suppl 4, p. 572-579, 2021.

BUITRAGO, F.; UEMURA, G.; SENA, M. C. F. Fatores prognósticos em câncer de mama. **Comun. ciênc. saúde**, p. 69-81, 2011.

BUTTI, R. *et al.* Breast cancer stem cells: Biology and therapeutic implications. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 107, p. 38- 52, 2019.

CHAGAY, N. B.; MKRTUMYAN, A. M. Estrogen metabolism, lifetime methylation disorders, and breast cancer. **Problemy Endokrinologii**, v. 65, n. 3, p. 161- 173, 2019.

CURA, Y. *et al.* Genetic polymorphisms on the effectiveness or safety of breast cancer treatment: Clinical relevance and future perspectives. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 788, p. 108391, 2021.

DA COSTA, M. A. D. L.; CHAGAS, S. R. P. Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama operável: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 2, p. 261-269, 2013.

DE GROOT, S. *et al.* Dutch Breast Cancer Research Group. Insulin-like growth factor 1 receptor expression and IGF1R 3129G > T polymorphism are associated with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: results from the NEOZOTAC trial (BOOG 2010-01). **Breast Cancer Res**, v. 6, n. 18, p. 3, 2016.

DIORIO, C. *et al.* Insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein-3, and mammographic breast density. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 14, n. 5, p. 1065-1073, 2005.

ECKSTEIN, N. *et al.* Hyperactivation of the insulin-like growth factor receptor I signaling pathway is an essential event for cisplatin resistance of ovarian cancer cells. **Cancer research**, v. 69, n. 7, p. 2996-3003, 2009.

Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//...> Acesso em: 12 maio 2021.

FAGAN, D. H. *et al.* Acquired Resistance to Tamoxifen Is Associated with Loss of the Type I Insulin-like Growth Factor Receptor: Implications for Breast Cancer Treatment Tamoxifen-Resistant Cells Lose Expression of IGF1R. **Cancer research**, v. 72, n. 13, p. 3372-3380, 2012.

FOEKENS, J. A. *et al.* Insulin-like growth factor-1 receptors and insulin-like growth factor-1-like activity in human primary breast cancer. **Cancer**, v. 63, n. 11, p. 2139-2147, 1989.

FREUDENHEIM, J. L. Alcohol's effects on breast cancer in women. **Alcohol Research: Current Reviews**, v. 40, n. 2, 2020.

GARCIA-MARTINEZ, L. *et al.* Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1-14, 2021.

HAMELERS, I. H. L.; STEENBERGH, P. H. Interactions between estrogen and insulin-like growth factor signaling pathways in human breast tumor cells. **Endocrine-related cancer**, v. 10, n. 2, p. 331-345, 2003.

HE, Y. *et al.* Relationships between SNPs and prognosis of breast cancer and pathogenic mechanism. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 7, n. 9, p. e871, 2019.

HEIL, J. *et al.* Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. **Annals of Oncology**, v. 31, n. 1, p. 61-71, 2020.

HU, C. *et al.* Anti-metastasis activity of curcumin against breast cancer via the inhibition of stem cell-like properties and EMT. **Phytomedicine**, v. 58, p. 152740, 2019.

JONES, J. I.; CLEMMONS, D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. **Endocrine reviews**, v. 16, n. 1, p. 3-34, 1995.

KLECKNER, A. S. *et al.* Nutritional Status Predicts Fatty Acid Uptake from Fish and Soybean Oil Supplements for Treatment of Cancer-Related Fatigue: Results from a Phase II Nationwide Study. **Nutrients**, v. 14, n. 1, p. 184, 2022.

- KURODA, Y. *et al.* Suppressive effect of membrane-permeable peptides derived from autophosphorylation sites of the IGF-1 receptor on breast cancer cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 765, p. 24-33, 2015.
- LI, Y. *et al.* Prognostic significance of molecular subtype, metastatic site and primary tumor surgery for survival in primary metastatic breast cancer: A SEER-based study. **Medicine**, v. 100, n. 27, 2021.
- LÓPEZ-JORNET, P. *et al.* Salivary biomarkers in breast cancer: a cross-sectional study. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, p. 889-896, 2021.
- MALLER, O. *et al.* Tumour-associated macrophages drive stromal cell-dependent collagen crosslinking and stiffening to promote breast cancer aggression. **Nature materials**, v. 20, n. 4, p. 548-559, 2021.
- MAOR, S. *et al.* Estrogen receptor regulates insulin-like growth factor-I receptor gene expression in breast tumor cells: involvement of transcription factor Sp1. **Journal of endocrinology**, v. 191, n. 3, p. 605-612, 2006.
- NAHTA, R. *et al.* Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. **Cancer research**, v. 65, n. 23, p. 11118-11128, 2005.
- NARAYANAN, R.; COSS, C. C.; DALTON, J. T. Development of selective androgen receptor modulators (SARMs). **Molecular and cellular endocrinology**, v. 465, p. 134-142, 2018.
- PAPA, V. *et al.* Insulin-like growth factor-I receptors are overexpressed and predict a low risk in human breast cancer. **Cancer research**, v. 53, n. 16, p. 3736-3740, 1993.
- PATTERSON, A. D. *et al.* Molecular regulation of carcinogenesis: Friend and foe. **Toxicological Sciences**, v. 165, n. 2, p. 277-283, 2018.
- PONDÉ, N. F.; ZARDAVAS, D.; PICCART, M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 16, n. 1, p. 27-44, 2019.
- POWELL, M. J. *et al.* A variante funcional do IGF1R prevê o risco de câncer de mama em mulheres com pré-eclâmpsia no California Teachers Study. **Cancer Causes & Control**, v. 28, n. 10, p. 1027-1032, 2017.
- RASOULI, S.; ZARGHAMI, N. Synergistic growth inhibitory effects of chrysin and metformin combination on breast cancer cells through hTERT and cyclin D1 suppression. **Asian Pacific journal of cancer prevention**, v. 19, n. 4, p. 977, 2018.
- RICH, T. A. *et al.* Hereditary breast cancer syndromes and genetic testing. **Journal of surgical oncology**, v. 111, n. 1, p. 66-80, 2015.
- ROSSI, .; MAZZARA, C.; PAGANI, O. Diagnosis and treatment of breast cancer in young women. **Current treatment options in oncology**, v. 20, n. 12, p. 1-14, 2019.
- SAMAVAT, H.; KURZER, M. S. Estrogen metabolism and breast cancer. **Cancer letters**, v. 356, n. 2, p. 231-243, 2015.

SARKISSYAN, S. *et al.* IGF-1 regulates Cyr61 induced breast cancer cell proliferation and invasion. **PloS one**, v. 9, n. 7, p. e103534, 2014.

SHIEN, T.; IWATA, H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. **Japanese journal of clinical oncology**, v. 50, n. 3, p. 225-229, 2020.

SUBRAMANI, R. *et al.* Role of growth hormone in breast cancer. **Endocrinology**, v. 158, n. 6, p. 1543-1555, 2017.

SUN, L.; ZHANG, H. ; GAO, P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer. **Protein & Cell**, p. 1-43, 2021.

TRABERT, B. *et al.* Progesterone and breast cancer. **Endocrine reviews**, v. 41, n. 2, p. 320-344, 2020.

WANG, Y. A.*et al.* Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. **BMC cancer**, v. 18, n. 1, p. 1-13, 2018.

WHO, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home> Acesso em: 03 maio 2021

WILCOCK, P.; WEBSTER, R. M. The breast cancer drug market. **Nat Rev Drug Discov**, v. 20, n. 5, p. 339-340, 2021.

YADAV, S. *et al.* Germline pathogenic variants in cancer predisposition genes among women with invasive lobular carcinoma of the breast. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 35, p. 3918-3926, 2021.

YERUSHALMI, R. *et al.* Insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) in breast cancer subtypes. **Breast cancer research and treatment**, v. 132, p. 131-142, 2012.

ZACKSENHAUS, E. *et al.* Transcription factors in breast cancer—lessons from recent genomic analyses and therapeutic implications. **Advances in protein chemistry and structural biology**, v. 107, p. 223-273, 2017.

ZHANG, X.*et al.* Multiple signaling pathways are activated during insulin-like growth factor-I (IGF-I) stimulated breast cancer cell migration. **Breast cancer research and treatment**, v. 93, p. 159-168, 2005.

ZHU, C. *et al.* PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 signaling pathways are involved in IGF-1-induced VEGF-C upregulation in breast cancer. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 137, p. 1587-1594, 2011.