

ESTRESSE OXIDATIVO E CARCINOGÊNESE



ANDRÉIA MACHADO CARDOSO
SARAH FRANCO VIEIRA DE OLIVEIRA MACIEL
ORGANIZADORAS

ARCO
EDITORES

ESTRESSE OXIDATIVO E CARCINOGÊNESE



ANDRÉIA MACHADO CARDOSO
SARAH FRANCO VIEIRA DE OLIVEIRA MACIEL
ORGANIZADORAS

ARCO
EDITORES ● ● ●

Editor Chefe

Ivanio Folmer

Bibliotecária

Eliane de Freitas Leite

Revisora Técnica

Gabriella Eldereti Machado

Diagramação

Gabriel Eldereti Machado

Capa

As organizadoras

Revisão

Organizadores e Autores(as)

Conselho Editorial

Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva - UNIDAVI

Prof. Dr. Astor João Schönnell Júnior - IFFAR

Prof. Dr. Alan Ricardo Costa - UFRR

Profa. Dra. Andréia Bulaty - UNESPAR

Profa. Dra. Carla da Conceição de Lima - UFVJM

Prof. Dr. Camilo Darsie de Souza - UNISC

Profa. Dra. Clarice Caldeira Leite - UFRGS

Profa. Dra. Cecilia Decarli - UFRGS

Prof. Dr. Carlos Adriano Martins - UNICID

Prof. Dr. Christian Dennys Monteiro de Oliveira - UFCE

Profa. Dra. Dayse Marinho Martins - UFMA

Prof. Dr. Deivid Alex dos Santos - UEL

Prof. Dr. Dioni Paulo Pastorio - UFRGS

Prof. Dr. Douglas Manoel Antonio de Abreu Pestana dos Santos - FASESP

Profa. Dra. Elane da Silva Barbosa - UERN

Profa. Dra. Elen Gomes Pereira - IFBA

Profa. Dra. Francielle Benini Agne Tybusch - UFN

Prof. Dr. Francisco Odécio Sales - IFCE

Prof. Dr. Francisco Ricardo Miranda Pinto - UFCAT

Prof. Dr. Gilvan Charles Cerqueira de Araújo - UCB

Prof. Dr. Ismar Inácio dos Santos Filho - UFAL

Prof. Dr. Leonardo Bigolin Jantsch - UFSM

Profa. Dra. Liziany Müller Medeiros - UFSM

Profa. Dra. Marcela Mary José - UFRB

Prof. Dr. Mateus Henrique Köhler - UFSM

Prof. Dr. Michel Canuto de Sena - UFMS

Profa. Dra. Mônica Aparecida Bortolotti - UNICENTRO

Prof. Nilton David Vilchez Galarza - UPLA

Prof. Dr. Olavo Barreto de Souza - UEPB

Prof. Dr. Rafael Nogueira Furtado - UFABC

Prof. Dr. Roberto Araújo da Silva Vasques Rabelo - UNILUS

Prof. Dr. Rodrigo Toledo - USCS

Prof. Dr. Rodolfo Rodrigues de Souza - UERJ

Prof. Dr. Sidnei Renato Silveira - UFSM

Prof. Dr. Thiago Ribeiro Rafagnin - UFOB

Prof. Dr. Tomás Raúl Gómez Hernández - UCLV

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Estresse oxidativo e carcinogênese [livro eletrônico] / organização Andréia Machado Cardoso, Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel. -- Santa Maria, RS : Arco Editores, 2024.
PDF

Vários autores.
Bibliografia.
ISBN 978-65-5417-268-4

1. Câncer 2. Câncer – Diagnóstico 3. Câncer – Tratamento I. Cardoso, Andréia Machado. II. Maciel, Sarah Franco Vieira de Oliveira.

24-207451

CDD-616. 994

Índices para catálogo sistemático:

1. Câncer : Medicina 616.994

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415



10.48209/978-65-5417-268-4

Esta obra é de acesso aberto.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e a autoria e respeitando a Licença Creative Commons indicada.



Dedicamos a todos os pesquisadores que tenham como área de interesse o papel do estresse oxidativo na carcinogênese.

Dedicamos aos nossos familiares, mestres e amigos por incentivarem, compreenderem e apoiarem nossa trajetória como professoras e pesquisadoras.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos:

Aos autores dos capítulos que compõem esta obra, pela dedicação e qualidade empregada em cada frase escrita.

Aos nossos mestres e colegas que nos incentivaram e nos auxiliaram a pesquisar sobre a interrelação entre câncer e estresse oxidativo e a compreender que se trata de um campo promissor para o desenvolvimento científico da área da saúde.

Aos nossos estudantes de pós-graduação, graduação/iniciação científica que ansiavam por fontes didáticas escritas em língua portuguesa sobre o envolvimento do estresse oxidativo na fisiopatologia do câncer, os quais foram a mola propulsora para que esta obra fosse iniciada.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”
(Arthur Schopenhauer)

APRESENTAÇÃO

Este livro busca explorar a intrincada relação entre estresse oxidativo e carcinogênese, delineando os mecanismos pelos quais as espécies reativas de oxigênio (ERO) e/ou nitrogênio (ERN) influenciam o desenvolvimento e a progressão do câncer. Em um nível molecular, os efeitos do estresse oxidativo se manifestam através da oxidação de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, resultando em mutações genéticas, alterações epigenéticas e instabilidade cromossômica, todos contribuindo para a transformação maligna das células.

O estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas, as quais atuam como agentes oxidantes, e sua eliminação por mecanismos protetores, denominados antioxidantes. Este desequilíbrio leva ao dano de importantes biomoléculas e células, com potencial impacto em todo o organismo. As ERO são produtos de um metabolismo celular normal e desempenham papéis vitais na estimulação de vias de sinalização em resposta a mudanças nas condições ambientais intra e extracelulares. A maioria das ERO é gerada nas células pela cadeia respiratória mitocondrial. Durante as reações metabólicas endógenas, as células aeróbicas produzem ERO como ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila ($OH^\bullet$) e peróxidos orgânicos como produtos normais da redução biológica do oxigênio molecular. Em condições de hipóxia, a cadeia respiratória mitocondrial também produz óxido nítrico, que pode gerar outras espécies reativas de nitrogênio. Essas espécies podem ainda gerar outras espécies reativas como o malondialdeído (MDA) e 4-hidroxinonenal (4-HNE), induzindo a peroxidação lipídica excessiva. Proteínas e lipídios também são alvos significativos para o ataque oxidativo, e a modificação dessas moléculas pode aumentar o risco de carcinogênese.

No Brasil existem diversos grupos de pesquisa que tem como foco a investigação da interrelação entre estresse oxidativo e o desenvolvimento e progressão tumoral. No Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas (PPGCB) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), uma das linhas de pesquisa objetiva investigar o estresse oxidativo. Neste contexto, diversos pesquisadores do PPGCB têm investigado o papel das espécies reativas e dos antioxidantes na carcinogênese. Contudo, o conhecimento gerado sobre este tema tem sido amplamente difundido em língua inglesa por meio de publicações científicas em periódicos internacionais. Em língua portuguesa, os estudos sobre o câncer e estresse oxidativo vem sendo publicados principalmente em dissertações de mestrado e em teses de doutorado. Estes dois fatores podem representar uma barreira para o acesso a este conhecimento, fato que se consolidou como a principal motivação das organizadoras deste livro a produzi-lo.

O propósito desta obra, portanto, é poder difundir em língua portuguesa um pouco do conhecimento acerca da produção de espécies reativas, alterações nas defesas antioxidantes e dano oxidativo em lipídeos, proteínas e no DNA relacionados à carcinogênese. Todos os colaboradores do livro são pesquisadores brasileiros que estudam o envolvimento do estresse oxidativo na fisiopatologia de algum tipo de câncer.

O livro inicia com um capítulo introdutório sobre estresse oxidativo e carcinogênese, o qual aborda conceitos básicos e introduz de forma abrangente o tema a ser explorado nos capítulos seguintes. Os oito capítulos subsequentes abordam a relação entre estresse oxidativo e diversos tipos de câncer, a saber, câncer de cabeça e pescoço, câncer de colo uterino, câncer colorretal, câncer de mama, câncer de pele: melanoma, câncer de próstata, câncer de pulmão e câncer de tireoide.

Dessa forma, este livro foi produzido para trazer aos leitores os últimos achados em relação ao envolvimento do estresse oxidativo na fisiopatologia dos diversos tipos de câncer. Espera-se contribuir para a difusão do conhecimento

sobre o papel do estresse oxidativo na carcinogênese, incluindo a possibilidade de identificar novos alvos terapêuticos e estratégias de prevenção para combater essa doença. Ainda, este livro visa fornecer embasamento para a formação de novos pesquisadores que tenham esse tema como foco de suas pesquisas.

Andréia Machado Cardoso
Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel
(Organizadoras)

LISTA DE ABREVIACÕES

4-NHE: 4-hidroxinônico	DUOX2: dupla oxidase 2
8-OHdG: 8-oxo-2-deoxiguanosina	EGFR: receptor do fator de crescimento epidermico
8-oxo-dG: 8-oxo-2'-deoxiguanosina	EMT: transição epitelial-mesenquimal
ADH: álcool desidrogenase	EO: estresse oxidativo
AKT: proteína quinase B (PKB)	ERCC1: genes de reparo por excisão de nucleotídeos
ALDH: aldeído desidrogenase	ERNs: espécies reativas de nitrogênio
Alfa7nAChR: receptores alfa-7 nicotínicos de acetilcolina	ERO: espécies reativas de oxigênio
ALK: quinase de linfoma anaplásico ou receptor de tirosina quinase	FOXO3a: fator de transcrição forkhead 3a
AMPK: monofosfato de adenosina	GPx: glutational peroxidase
APC: polipose adenomatosa coli	Gpx2: glutational peroxidase 2
AREs: elementos antioxidantes de resposta	GR: glutational dissulfeto redutase
ATP: trifosfato de adenosina	GSH: glutational Reduzida
BRAF: B-Raf proto-oncogene, serina/treonina quinase	GST: glutational-S-transferase
BRAF: proto- oncogene B-Raf	GTP: guanosina trifosfato
BRAFV600E - mutação do gene BRAF	H2O2: peróxido de hidrogênio
BRCA1: gene 1 de suscetibilidade ao câncer de mama	HAPs: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
CAF: fibroblastos associados ao câncer	HDL: lipoproteína de alta densidade
CAT: catalase	HER2: human epidermal growth factor receptor-2
CCR: câncer colorretal	HIV: vírus da imunodeficiência humana
CCU: câncer de Colo de Útero	hMLH1: homólogo mutL humano 1
CCP: câncer de cabeça e pescoço	HO-1: heme oxigenase-1
CD44: cluster differentiation 44	HPV: papiloma vírus humano
CDKN-2: inibidor de quinase 2 independente de ciclina	IHC: imunohistoquímica
CDKs: proteínas quinases ativadas por ciclina	IMC: índice de massa corporal
CIMP: fenótipo de metilação de ilhas CpG	INCA: Instituto Nacional do Câncer
CIN: instabilidade cromossômica	iNOS: oxido nítrico sintase induzível
COX: cicloxigenase	IL-6: interleucina 6
CaP: câncer de próstata	JNK: c-Jun N-terminal kinase
CP: câncer de pulmão	Keap 1: proteína Kelch-like ECH
CPNPC: carcinoma pulmonar de não pequenas células	KEAP1: proteína rica em cisteína 1
CPPC: carcinoma pulmonar de pequenas células	KRAS: kirsten rat sarcoma
	LDL: lipoproteína de baixa densidade
	LINE-1: elemento nuclear longo intercalado-1
	LPO: lipoperoxidação
	LPS: lipoproteína

CUL3: cullin 3
 CYP: citocromo P450
 CYP2E1: citocromo P450 2E1
 DNA: ácido desoxirribonucleico
 DUOX1: dupla oxidase 1
 MDM2: minuto duplo murino 2
 MEK: mitogen-activated protein kinase
 MEL: melatonina
 miRNAs: microRNAs
 MMPs: metaloproteinases de matriz
 mRNA: ácido ribonucleico mensageiro
 MSI: instabilidade de microssatélites
 mtDNA: ácido desoxirribonucleico mitocondrial
 NAD: nicotinamida adenina dinucleotídeo
 NADPH oxidase: nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato trifosfopiridina
 NFE2L2: nuclear factor erythroid-derived 2-like 2
 NFkB: fator nuclear κ B
 NIS: transportador celular sódio-iodeto
 NK: natural killer
 NO: óxido nítrico
 NOX: NADPH oxidase
 NOX: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase
 NOX4: NADPH-oxidase 4
 NRF2: fator nuclear eritróide 2
 Nrf2: nuclear factor erythroid 2-related factor 2
 O₂: oxigênio
 O₂⁻: radical superóxido
 OGG: 8-oxoguanina DNA glicosilase
 OH⁻: radical hidroxila
 OH[•]: radical hidroxil
 OMS: organização mundial da saúde
 ONOO⁻: peroxinitrito
 PI3K: fosfatidilinositol-3-quinase
 PIA: atrofia inflamatória proliferativa
 PIK3CA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
 Prx: peroxirredoxinas
 PSA: antígeno prostático específico
 PTPN2: enzima da família das Tirosinas Fosfatases
 LDL: lipoproteína de baixa densidade
 LINE-1: elemento nuclear longo intercalado-1
 LPO: lipoperoxidação
 LPS: lipoproteína
 MCT4: transportador de monocarboxilato 4
 MAPK: proteína quinase ativada por mitógenos
 MDA: malondialdeído
 Rb: proteína de retinoblastoma
 RE: receptor de estrogênio
 RL: radicais livres
 RM: ressonância magnética
 RNA: ácido ribonucleico
 RNS: espécies reativas de nitrogênio
 ROS: espécies reativas de oxigênio
 RP: receptor de progesterona
 SBU: sociedade brasileira de urologia
 SIRT1: sirtuína 1
 SLRPs: small leucine-rich proteoglycans
 SNP: polimorfismos de nucleotídeo único
 SOD: superóxido dismutase
 SOD2: superóxido dismutase 2
 SN38: 7-etil-10-hidroxicamptotecina
 STAT3: signal transducer and activator of transcription 3
 T3: triiodotironina
 T4: tiroxina
 TGF- β : fator de transformação do crescimento beta
 TGF β 1: fator de transformação do crescimento beta 1
 TITF-1: thyroid transcription factor 1 gene
 TNF- α : fator de necrose tumoral alfa
 TP53: tumor protein p53
 TrxR2: Tiorredoxina redutase
 TSH: hormônio tireoestimulante
 TSHR: receptor do hormônio tireoestimulante
 TxN: tioredoxina redutase
 Txnrd1: tioredoxina redutase 1
 UV: raios ultravioleta
 UVA: ultravioleta A
 UVB: ultravioleta B
 UVC: ultravioleta C
 VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular
 Wnt/ β -catenina: wingless-Type/ β -catenina

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

Estresse Oxidativo e Carcinogênese: uma breve introdução15

Andréia Machado Cardoso

Aline Manica

Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

doi: 10.48209/978-65-5417-268-1

CAPÍTULO 2

Câncer de Cabeça e Pescoço.....26

Filomena Marafon

Gilnei Bruno da Silva

Sabine de Rocco Donassolo

Ariane Zamoner

Margarete Dulce Bagatini

doi: 10.48209/978-65-5417-268-2

CAPÍTULO 3

Câncer de Colo Uterino.....41

Paula Camara Lima Faria

Rackel Silva Resende

Andréia Machado Cardoso

doi: 10.48209/978-65-5417-268-3

CAPÍTULO 4

Câncer Colorretal.....53

Leonardo da Veiga

Andréia Machado Cardoso

Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

doi: 10.48209/978-65-5417-268-5

CAPÍTULO 5

Câncer de Mama.....68

Ana Paula Geraldi Norbah

Débora Tavares de Resende e Silva

Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

doi: 10.48209/978-65-5417-268-6

CAPÍTULO 6

Câncer de Pele: Melanoma.....83

Aline Mânica

Andressa Tiecher Simionatto

Tanise Persson

doi: 10.48209/978-65-5417-268-7

CAPÍTULO 7

Câncer de Próstata.....96

Marcio Borth

Gabriella Maria de Oliveira Rondon

Maiara Zanini

Carolina Machado Eisenhut

Daniela Zanini

doi: 10.48209/978-65-5417-268-8

CAPÍTULO 8

Câncer de Pulmão.....108

Emanoely Anziliero Lopes

Eduardo Augusto de Brito Prates

Daniela Zanini

doi: 10.48209/978-65-5417-268-9

CAPÍTULO 9

Câncer de Tireoide.....124

Jucimara Baldissarelli

Ana Carolina Teixeira de Oliveira

doi: 10.48209/978-65-5417-268-0

Considerações Finais.....141

Colaboradores.....142

CAPÍTULO 1

ESTRESSE OXIDATIVO E CARCINOGENESE: UMA BREVE INTRODUÇÃO

Andréia Machado Cardoso

Aline Manica

Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

Doi: 10.48209/978-65-5417-268-1

Introdução

O câncer e o estresse oxidativo estão intrinsecamente interligados, formando uma relação complexa que influencia o desenvolvimento, progressão e resposta ao tratamento da doença (JELIC et al., 2021). Espécies reativas de oxigênio (EROs) podem danificar lipídios, ácidos nucleicos e proteínas, alterando assim suas funções. Quando o equilíbrio entre a produção de EROs e a defesa antioxidante é perturbado, ocorre um estado de estresse oxidativo (PISOSCHI et al., 2015).

O estresse oxidativo pode causar danos diretos ao DNA, levando a mutações genéticas que podem desencadear o desenvolvimento do câncer. Essas mutações podem afetar genes supressores de tumor, oncogenes e genes envolvidos na reparação do DNA, contribuindo para a transformação maligna das células (LIN et al., 2019; CALIRI et al., 2021).

Altos níveis de EROs podem ativar vias de sinalização que promovem a proliferação celular descontrolada, um dos principais recursos do câncer. Isso

pode ocorrer através da ativação de fatores de transcrição e reguladores do ciclo celular, como as proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs) e as proteínas quinases ativadas por ciclina (CDKs) (JELIC et al., 2021).

O estresse oxidativo pode modular o microambiente tumoral de várias maneiras. Por um lado, pode promover a angiogênese, fornecendo nutrientes e oxigênio às células tumorais em crescimento. Por outro lado, pode suprimir a resposta imunológica antitumoral, permitindo que as células cancerosas evitem a detecção e a destruição pelo sistema imunológico (LIN et al., 2019; CALIRI et al., 2021).

Em resumo, o estresse oxidativo desempenha um papel significativo no câncer, influenciando diversos aspectos da biologia tumoral, desde a iniciação até a progressão e a resposta ao tratamento. Dessa forma, este capítulo aborda de forma breve os mecanismos da carcinogênese causados pelas EROs e o papel das defesas antioxidantes neste contexto.

Espécies reativas e os mecanismos de carcinogênese

A inflamação contínua pode levar a um evento pré-neoplásico. Em células cronicamente inflamadas, a secreção de uma grande quantidade de EROs/espécies reativas de nitrogênio (ERNs) recruta células imunes mais ativadas, o que leva à amplificação de processos desregulados e, eventualmente, a uma condição pré-neoplásica. Se a quantidade de EROs e/ou ERNs celular produzida for alta o suficiente para superar a resposta antioxidante endógena, o dano oxidativo irreversível aos ácidos nucleicos, lipídios e proteínas pode causar alterações genéticas e/ou epigenéticas, levando à desregulação de oncogenes e genes supressores de tumor (GUINA et al., 2015).

O estresse oxidativo e os processos de inflamação crônica estão fortemente acoplados e a falha em bloquear esses processos pode resultar em alterações genéticas/epigenéticas que impulsionam o início da carcinogênese (Guina et al., 2015). Vários estudos demonstraram que o estresse oxidativo afeta diversas vias de sinalização associadas à proliferação celular (MATSU-

ZAWA e ICHIJO, 2008, CALIRI et al., 2021, JELIC et al., 2021). Dentre elas, pode-se citar a via de sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico, e principais proteínas de sinalização, como o fator nuclear eritróide 2, fator 2 relacionado, RAS/RAF, as proteínas quinases ativadas por mitógenos ERK1/2 e MEK, fosfatidilinositol 3-quinase, fosfolipase C e proteína quinase C são afetadas pelo estresse oxidativo (MATSUZAWA e ICHIJO, 2008, CALIRI et al., 2021). Além disso, as EROs alteram a expressão do gene p53 que é um gene supressor de tumor e é um fator chave na apoptose. Assim, o estresse oxidativo provoca alterações na expressão gênica, proliferação celular e apoptose e desempenha um papel significativo na iniciação e progressão do tumor. Além disso, foi revelado que as ROS estão causando hipometilação do elemento nuclear longo intercalado-1 (LINE-1) em células de alguns tipos de câncer, sugerindo que LINE -1 e o estresse oxidativo têm potencial oncogênico para impulsionar a tumorigênese e a progressão do câncer (JELIC et al., 2021).

Espécies reativas e os danos em proteínas, DNA e lipídios

As proteínas são biomoléculas funcionais que impulsionam a atividade celular. O dano oxidativo às proteínas pode resultar em disfunção proteica. A espécie reativa que induz a maior parte dos danos ao DNA é o radical hidroxila. Os danos ao DNA desempenham papéis significativos em mutações, instabilidade genética e alterações epigenéticas. Muitos tipos de oncogenes e genes supressores de tumor podem sofrer danos por estresse oxidativo, causando mutações que são conhecidas por induzirem câncer. A lesão de DNA mais estudada é a 8-OHdG. 8-OHdG pode emparelhar com adenina e citosina, mas se a incompatibilidade entre adenina e guanina (A:G) não for reparada, haverá uma transversão dos pares regulares adenina e timidina (A:T), citosina e guanina (C:G). Esta mutação é comumente encontrada em oncogenes e genes supressores de tumor. O 8-OHdG é usado como biomarcador para avaliação do estresse oxidativo (LIN et al., 2019; CALIRI et al., 2021).

Os radicais hidroxil ($\text{HO}\cdot$) e hidroperoxil ($\text{HO}\cdot 2$) são as ERO mais comuns que podem afetar os lipídios. O dano oxidativo aos lipídios causa lipoperoxidação (LPO), que se localiza principalmente na membrana celular, resultando na perda das propriedades da membrana. Seus produtos reativos podem, conseqüentemente, danificar outras moléculas. Quando expostos a baixos níveis de LPO, os mecanismos de defesa celular levam à adaptação, enquanto uma taxa mais elevada de LPO induz apoptose ou necrose. Entre muitos aldeídos diferentes que podem ser formados como produtos secundários durante o LPO, o malondialdeído (MDA) foi o mais extensivamente estudado (PISOSCHI et al., 2015; CALIRI et al., 2021). O MDA pode reagir com várias biomoléculas, incluindo proteínas e ácidos nucleicos, levando à formação de produtos de adutos (quando se liga a proteínas ou ácidos nucleicos) que podem interferir em processos celulares normais e contribuir para a progressão do câncer. Além disso, o MDA pode induzir danos ao DNA, causando mutações genéticas que podem levar à transformação celular e à carcinogênese (LIN et al., 2019; CALIRI et al., 2021)

Tabela 1. Principais espécies reativas relacionadas à carcinogênese

Oxidante	Fórmula	Equação
Ânion superóxido	O_2^-	$\text{NADPH} + 2\text{O}_2 \leftrightarrow \text{NADP}^+ + 2\text{O}_2^- + \text{H}^+ + 2\text{O}_2^-$ $+ \text{H}^+ \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$
Peróxido de Hidrogênio	H_2O_2	$\text{Hypoxanthine} + \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{xanthine} + \text{H}_2\text{O}_2$ $\text{Xanthine} + \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{uric acid} + \text{H}_2\text{O}_2$
Radical Hidroxil	$\text{OH}\cdot$	$\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}\cdot$
Ácido Hipocloroso	HOCl	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{HOCl} + \text{H}_2\text{O}$
Radical Peroxil	$\text{ROO}\cdot$	$\text{R} + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROO}\cdot$
Radical Hidroperoxil	$\text{HOO}\cdot$	$\text{O}^{2-} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HOO}\cdot + \text{OH}^-$

Defesas antioxidantes e carcinogênese

Os antioxidantes enzimáticos são uma classe específica de antioxidantes que são produzidos pelo organismo e desempenham um papel crucial na neutralização das EROs e, conseqüentemente, na proteção contra o estresse oxidativo. Esses antioxidantes são geralmente enzimas que catalisam reações específicas envolvidas na eliminação EROs e na reparação de danos oxidativos nas células (PISOSCHI et al., 2015; CALIRI et al., 2021).

Existem várias enzimas antioxidantes importantes que estão envolvidas na defesa contra o estresse oxidativo e que têm sido estudadas em relação ao câncer. A enzima Superóxido dismutase (SOD) catalisa a conversão do ânion superóxido em peróxido de hidrogênio. O peróxido de hidrogênio é decomposto em água e oxigênio pela enzima catalase (JELIC et al., 2021; CALIRI et al., 2021).

A enzima glutathione peroxidase utiliza a molécula de glutathione como cofator para reduzir o peróxido de hidrogênio e outros peróxidos orgânicos, ajudando a proteger as células contra o estresse oxidativo. A enzima glutathione reductase regenera a forma ativa da glutathione, permitindo que ela continue a desempenhar suas funções protetoras contra o estresse oxidativo (JELIC et al., 2021; CALIRI et al., 2021).

Essas enzimas antioxidantes desempenham um papel crucial na manutenção do equilíbrio redox das células e na prevenção do dano oxidativo que pode levar ao desenvolvimento do câncer. Alterações na expressão ou atividade dessas enzimas estão associadas a altas concentrações de EROs, gerando danos que incluem quebras na cadeia de DNA, mutações pontuais, ligações cruzadas aberrantes do DNA e mutações em proto-oncogenes e genes supressores de tumor, promovendo assim a transformação neoplásica (PISOSCHI et al., 2015; CALIRI et al., 2021).

Além disso, as EROs podem reduzir a expressão e a atividade enzimática dos genes de reparo de incompatibilidade de DNA homólogo mutS 2 e

6 e podem aumentar a expressão de DNA metiltransferases, levando a uma hipermetilação global do genoma. Isso leva ao silenciamento do promotor de vários genes, como polipose adenomatosa coli (APC), inibidor de quinase 2 independente de ciclina (CDKN-2), gene 1 de suscetibilidade ao câncer de mama (BRCA1), proteína de retinoblastoma (Rb) e minuto duplo murino 2 (MDM2) e o gene de reparo de incompatibilidade de DNA, homólogo mutL humano 1 (hMLH1) (DAS e SINGAL, 2004). Por outro lado, níveis baixos ou transitórios de ERO podem ativar a proliferação celular ou vias de sinalização de sobrevivência, como NF- κ B, AP1, quinase regulada por sinal extracelular/proteína quinase ativada por mitógeno (ERK/MAPK) e fosfoinosítideo 3- vias do homólogo celular do oncogene do vírus quinase/AKT8 (PI3K/Akt) (DAS e SINGAL, 2004; REUTER et al., 2010). Por exemplo, o H₂O₂ é capaz de degradar I κ B α , a subunidade inibitória do NF- κ B. A proteína quinase C, que participa de uma variedade de vias que regulam a transcrição e o controle do ciclo celular, também é ativada pelo H₂O₂ (137). Além disso, as ERO induzem a ativação e a síntese de AP-1, um regulador do crescimento, proliferação e apoptose celular e fatores de transcrição como STAT3, HIF-1 α e p53 (REUTER et al., 2010).

Estresse oxidativo, sobrevivência e proliferação de células tumorais

Uma das principais características das células tumorais é a sua maior capacidade de sobreviver em comparação com as células normais. Altos níveis de EROs e baixos níveis de antioxidantes estão relacionados ao aumento da proliferação celular, da sobrevivência e da migração celular. As ERO podem induzir danos ao DNA, levando a lesões genéticas que iniciam a tumorigenicidade e subsequente progressão tumoral. Por outro lado, as ERO também podem induzir senescência celular e morte celular e podem, portanto, funcionar como agentes antitumorigênicos. Se as ERO promovem a sobrevivência das células tumorais ou atuam como agentes antitumorigênicos depende da célula e dos tecidos, da localização da produção de ERO e da sua concentração (JELIC et al., 2021; CALIRI et al., 2021).

As EROs desempenham um papel importante na iniciação e sobrevivência do tumor induzida por uma variedade de agentes, tanto em modelos animais como em humanos, mediando as vias de transdução de sinal celular. Estas vias de sinalização estão envolvidas na transmissão de informação inter ou intracelular e são críticas para apoiar a sobrevivência das células tumorais e estabelecer o destino celular. Foi relatado que a família de enzimas reduzidas de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase (Nox), uma das fontes potenciais de produção de ROS, promove a sobrevivência e o crescimento de células tumorais. Por exemplo, Nox4 e Nox5 promovem a sobrevivência de células tumorais em câncer de pâncreas e de pulmão, respectivamente.

Ainda, a serinetreonina quinase Akt regula negativamente as defesas antioxidantes e promove a sobrevivência das células tumorais. Também foi relatado que ROS ativam Akt inibindo a fosfatase e o homólogo de tensina deletados do cromossomo 10 (PTEN), a fosfatase neutralizando a ativação de Akt dependente de PI3K. Akt pode promover a tumorigênese por vários meios, por exemplo, induzindo a degradação do inibidor da quinase dependente de ciclina (Cdk), proteína inibidora da quinase p27 (p27Kip1). Akt também é um inibidor profundo da apoptose devido à sua capacidade de inativar moléculas pró-apoptóticas, incluindo a caspase-9 e a proteína Bcl-XL/Bcl-2 associada apenas à homologia3 (BH3), promotor de morte (ruim), e desencadeando a atividade do fator de transcrição NF- κ B. Além disso, a Akt promove a translocação nuclear da ubiquitina ligase MDM2, que neutraliza a apoptose mediada por p53. Um aspecto importante da promoção da sobrevivência celular pela Akt envolve alterações no metabolismo energético celular. Assim, ao prevenir a apoptose e aumentar o metabolismo oxidativo, a Akt está no centro de redes de sinalização complexas que integram uma infinidade de sinais potencialmente oncogênicos (REUTER et al., 2010, JELIC et al., 2021; CALIRI et al., 2021).

A proliferação descontrolada de células tumorais requer a regulação positiva de múltiplas vias de sinalização intracelular, incluindo cascatas envolvidas na sobrevivência, proliferação e progressão do ciclo celular. Os efeitos mais

significativos dos oxidantes nas vias de sinalização foram observados nas vias da proteína ativada por mitógeno (MAP) quinase / AP-1 e NF- κ B. A indução de vias sensíveis ao redox durante a proliferação de células tumorais é necessária, uma vez que a divisão celular apresenta enormes necessidades de energia e a produção de metabólitos a partir de reações geradoras de energia deve ser tamponada para evitar danos oxidativos e, finalmente, a morte celular (REUTER et al., 2010).

Da família das MAP quinases, que modula a expressão genética através da fosforilação de uma ampla gama de fatores de transcrição, a via ERK é a mais comumente associada à regulação da proliferação celular. A ativação das subfamílias ERK, c-Jun N-terminal quinase (JNK) e p38 foi observada em resposta a mudanças no equilíbrio redox celular. A indução de AP-1 por H₂O₂, citocinas e outros estressores, por exemplo, é mediada principalmente pelas cascatas JNK e p38 MAP quinase. Uma vez ativadas, as proteínas JNK translocam-se para o núcleo e fosforilam c-Jun e ativam o fator de transcrição-2 (ATF-2), aumentando as atividades transcricionais. O H₂O₂ pode ativar MAP quinases e, portanto, AP-1 de diversas maneiras (REUTER et al., 2010, PISOSCHI e POP, 2015).

O status redox também demonstraram ter um impacto na regulação do NF- κ B. O NF- κ B regula vários genes envolvidos na transformação, proliferação e angiogênese celular. Carcinógenos e promotores de tumor, incluindo radiação UV, ésteres de forbol, amianto, álcool e benzo(a)pireno estão entre os estímulos externos que ativam o NF- κ B. O aumento da expressão de NF- κ B promove a proliferação celular, enquanto a inibição da ativação do NF- κ B bloqueia a proliferação celular. Além disso, foi relatado que células tumorais de neoplasias sanguíneas e linhas celulares de diferentes tipos de câncer, incluindo cólon, mama, pâncreas e carcinoma de células escamosas, expressam constitutivamente NF- κ B ativado.

O mecanismo de ativação do NF- κ B pelas ROS não é claro, e a relação entre NF- κ B e ROS é complexa. Embora o estresse oxidativo leve possa levar à ativação modesta do NF- κ B, o estresse oxidativo extenso pode inibir o NF- κ B. Além disso, O NF- κ B pode proteger as células do estresse oxidativo através da

indução da cadeia pesada da ferritina e dos genes SOD2, que são ambos regulados pelo NF- κ B. Por outro lado, acredita-se que as ERO estejam implicadas como segundos mensageiros envolvidos na ativação de NF- κ B via TNF e IL-1 e, de fato, foi demonstrado que a supressão de TNF e IL-1 regula negativamente a expressão de NF-1 ativo. κ B e inibe a proliferação de linfoma e células de leucemia mielóide. A importância das ERO na ativação do NF- κ B é ainda apoiada por estudos que demonstram que a ativação do NF- κ B por quase todos os estímulos pode ser bloqueada por antioxidantes, como L-cisteína, N-acetilcisteína (NAC), tióis, polifenóis do chá verde, e vitamina E, embora isto possa não ser muito específico porque os antioxidantes têm múltiplos alvos. Da mesma forma, a atividade do NF- κ B foi aumentada nas células que superexpressaram a SOD e diminuiu nas células que superexpressaram a catalase (REUTER et al., 2010; JELIC et al., 2021).

Quinases, como a proteína quinase C (PKC), também podem ser ativadas por H_2O_2 e quinonas de ciclo redox. Da mesma forma, o H_2O_2 leva à ativação da proteína quinase B/Akt (PKB/Akt), que está associada à proteína de choque térmico 27 (Hsp27) (REUTER et al., 2010).

Já se sabe que as EROs como peróxido de hidrogênio e ânion superóxido induzem mitogênese e proliferação celular em vários tipos de células de mamíferos; e que uma redução nos oxidantes celulares por meio da suplementação com antioxidantes como superóxido dismutase, catalase, β -caroteno e flavonóides inibe a proliferação celular in vitro. No entanto, concentrações paradoxalmente altas de ERO podem desencadear morte celular apoptótica ou necrótica (REUTER et al., 2010; JELIC et al., 2021).

Conclusão

Em conclusão, as EROs desempenham um papel complexo no desenvolvimento do câncer. Embora sejam produtos normais do metabolismo celular e desempenhem funções importantes na sinalização celular e na defesa imunológica, um desequilíbrio na produção de ROS e nas defesas antioxidan-

tes pode levar ao estresse oxidativo, causando danos às células que podem contribuir para o desenvolvimento do câncer.

O estresse oxidativo pode danificar o DNA, proteínas e lipídios, levando a mutações genéticas e instabilidade genômica, que são características comuns de muitos tipos de câncer. Além disso, o estresse oxidativo também pode promover a proliferação celular descontrolada e a resistência à apoptose, todos os quais são processos associados ao crescimento e disseminação do câncer.

Portanto, embora o estresse oxidativo e as EROs desempenhem um papel importante no câncer, a relação é complexa e multifacetada. Compreender melhor os mecanismos pelos quais as ROS influenciam o desenvolvimento do câncer e como as defesas antioxidantes podem ser manipuladas para prevenir ou tratar a doença é um campo de pesquisa ativo e promissor na oncologia.

Referências

CALIRI, A.W.; TOMMASI, S.; BESARATINIA, A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. **Mutation Research-Reviews in Mutation Research**, v. 787, n. 108365, p. 1-50, 2021.

DAS, P.M.; SINGAL, R. DNA methylation and cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 1, p. 4632–4642, 2004.

GUINA, T.; BIASI, F.; CALFAPIETRA, S. et al. Inflammatory and redox reactions in colorectal carcinogenesis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1340, n.5, p. 95-103, 2015.

JELIC, M.D.; MANDIC, A.D.; MARICIC, S.M. *et al.* Oxidative stress and its role in cancer. **Journal of Cancer Research and Therapy**. v. 17, n. 1, p 22-28, 2021.

LIN, Y.; JIANG, M.; CHEN, W. et al. Cancer and ER stress: Mutual crosstalk between autophagy, oxidative stress and inflammatory response. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 118, n. 109249, p. 1-25, 2019.

MATSUZAWA, A.; ICHIJO, H. Redox control of cell fate by MAP kinase: Physiological roles of ASK1-MAP kinase pathway in stress signaling. **Biochimica and Biophysica Acta**, v. 1780, n. 5, p. 1325-1336, 2008.

PISOSCHI, A.M.; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European Journal of Medical Chemistry**, v. 97, n. 8, p. 55-74, 2015.

REUTER. S.; GUPTA, S.C.; CHATURVEDI, M.M. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? **Free Radicals and Biology Medicine**, v. 1, n. 49(11), p. 1603-1616, 2010.

CAPÍTULO 2

CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Filomena Marafon

Gilnei Bruno da Silva

Sabine de Rocco Donassolo

Ariane Zamonier

Margarete Dulce Bagatini

Doi: 10.48209/978-65-5417-268-2

Introdução

Diversas pesquisas e dados epidemiológicos têm mostrado que os casos de câncer aumentam a cada ano e os óbitos em decorrência desse tipo de patologia representam um grande montante das mortes no mundo. Assim, o câncer é um problema de saúde pública que acomete a população mundial indiferentemente de classe social, etnia ou gênero. Dentre os tipos de cânceres, está incluído um importante grupo conhecido como câncer de cabeça e pescoço (CCP), que recebe esse nome em razão das regiões anatômicas que se manifestam (LEEMANS; SNIJDERS; BRAKENHOFF, 2018).

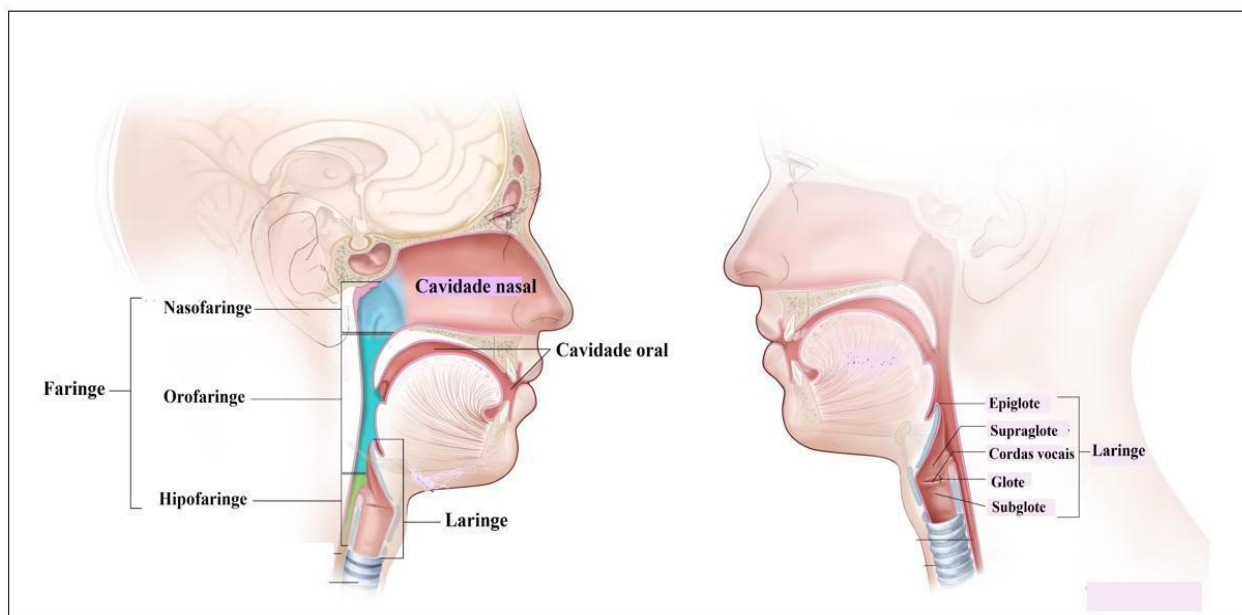
Nesse contexto, é sabido que muitos dos cânceres possuem alta resistência farmacológica, o que dificulta o tratamento e piora a qualidade de vida dos pacientes. Da mesma forma, vias de sinalização celular têm sido elucidadas como participantes do processo de carcinogênese e fisiopatologia do câncer. Por outro lado, o estresse oxidativo parece estar envolvido na sinalização do câncer, porém ainda são escassas as informações em relação a este tipo de câncer.

Assim, o objetivo deste capítulo é fornecer uma visão geral sobre o CCP, o estresse oxidativo, bem como elucidar as implicações do estresse oxidativo na fisiopatologia dessa neoplasia maligna. Dessa forma, esse capítulo iniciará com a caracterização do CCP juntamente com dados epidemiológicos, seguido da fundamentação teórica sobre o estresse oxidativo. Por fim, será evidenciado o envolvimento do estresse oxidativo no CCP.

O câncer de cabeça e pescoço

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) compreende um conjunto de tumores que acometem o trato aerodigestivo superior, conforme representado na Figura 1. O CCP envolve as regiões anatômicas da cavidade nasal, cavidade oral, faringe e laringe, com predominância histológica do carcinoma espinocelular (LEEMANS; SNIJDERS; BRAKENHOFF, 2018). A progressão do CCP segue uma série ordenada de eventos, iniciando pela hiperplasia de células epiteliais, seguida por displasia (leve, moderada e grave), carcinoma *in situ* e, finalmente, o carcinoma invasivo; dada a natureza heterogênea do CCP, a célula de origem depende da localização anatômica e do agente etiológico (JOHNSON et al., 2021).

Figura 1 – Sítios anatômicos de CCP



Legenda: Representação esquemática dos sítios anatômicos do trato aerodigestivo superior que constituem um grupo de neoplasias denominado câncer de cabeça e pescoço (CCP), sendo as regiões da cavidade nasal, cavidade oral, faringe e laringe. A figura indica o detalhamento anatômico da faringe e laringe. A cavidade oral não se apresenta detalhada, mas cita-se que ela é constituída pelos lábios, dentes, palato, língua, úvula, gengiva, tonsilas e mucosa bucal.

Fonte: Os autores, 2022.

Mundialmente, estes tumores apresentam-se como o sexto câncer de maior frequência, relatando-se 500 mil novos casos a cada ano e uma taxa de mortalidade de 40 a 50%, além de baixa sobrevida (média de 5 anos em cerca de 50% dos casos) (ALFOUZAN, 2019). No Brasil conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) são registrados a cada ano 43 mil novos casos, com maior frequência dos tumores de cavidade oral (40% da totalidade de CCP), seguido de laringe (25%) e faringe (15%), e os sítios remanescentes são responsáveis pelos 20% restante. Referente a incidência por gênero, excluídos os cânceres de pele não melanoma, o câncer de cavidade oral é o quinto mais frequente em homens, e o câncer de laringe o oitavo, em mulheres tumores de cavidade oral e laringe ocupam a 13^a e 16^a colocação, respectivamente (BRASIL, 2020).

O diagnóstico de CCP é efetuado através do histórico clínico do paciente, presença de sintomatologia, exames de imagem e teste para o HPV, sendo

confirmado através da biópsia da lesão. Referente ao tratamento destes tumores indica-se a utilização de várias modalidades terapêuticas, entre as quais cita-se a cirurgia, radioterapia e quimioterapia (cetuximabe e cisplatina), sendo estas modalidades empregadas de forma individual ou concomitante, e a definição da metodologia empregada dependente da localização, estadiamento do tumor primário, resultados oncológicos e funcionais esperados e a toxicidade do tratamento. Atualmente, inibidores de checkpoint imunológico também são aprovados para esses tumores, pembrolizumab e nivolumab para tratamento de tumor recorrente e metastático, sendo o primeiro empregado também para tratamento de tumor primário irresssecável (JOHNSON et al., 2021).

Estes tumores são mais frequentes em indivíduos mais velhos, do sexo masculino, que apresentam o hábito de tabagismo, baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico. O CCP é referido como um conjunto de tumores potencialmente fatais e com baixa sobrevida em decorrência da ausência de biomarcadores de detecção precoce devido à heterogeneidade desses tumores e consequentemente, diagnóstico tardio na maioria dos casos, além de um mau prognóstico. O CCP está associado a tratamentos complexos e debilitantes, além de inúmeros efeitos colaterais e comprometimento funcional, ocasionando complicações nas funções biológicas de respiração, deglutição e fala (KONINGS et al., 2020). Além do comprometimento funcional o paciente com CCP também apresenta um desequilíbrio metabólico e bioquímico que se encontra relacionado diretamente ao desenvolvimento e desfecho oncológico do tumor, onde pode-se citar o estresse oxidativo como agente determinante para a carcinogênese do CCP.

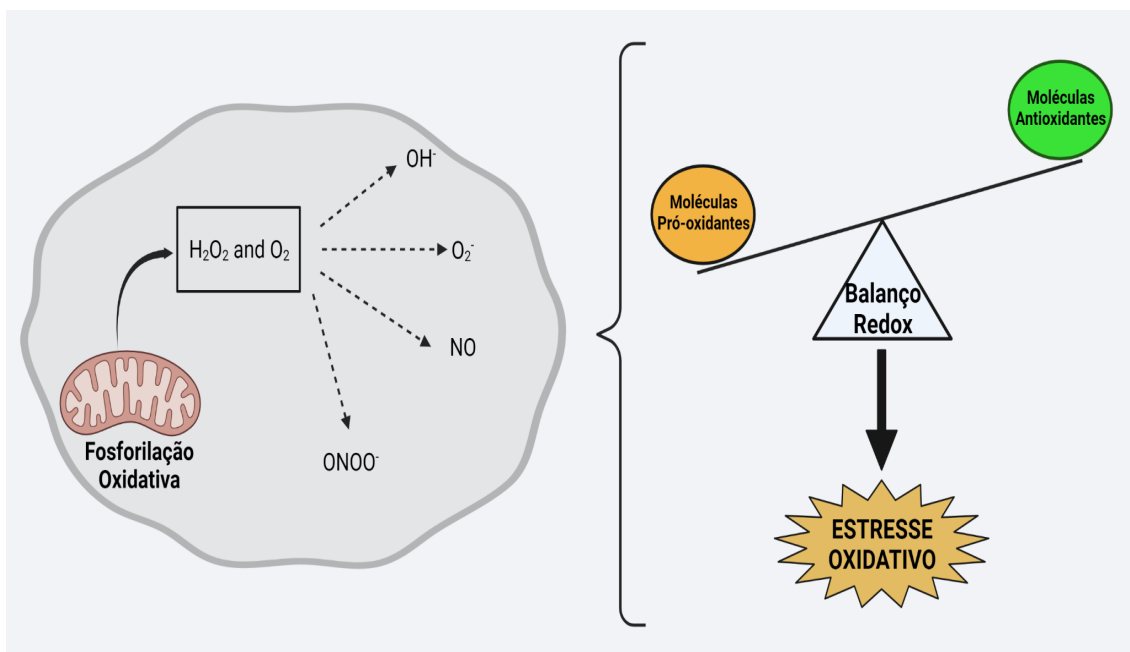
Estresse oxidativo

O estresse oxidativo pode ser definido como o resultado do desequilíbrio entre a formação de espécies reativas, também denominados radicais livres, e antioxidantes, em que a primeira é favorecida. Esse desequilíbrio pode ser desencadeado pela produção exacerbada de espécies reativas, exposição a agentes tóxicos, ou ainda pela produção insuficiente de moléculas antioxidantes. Em

quantidades adequadas, esses radicais são necessários para funções fisiológicas do corpo humano, entre elas, a produção de adenosina trifosfato (ATP) pela cadeia transportadora de elétrons (BARBOSA et al., 2010).

De forma geral, as espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) são produzidas continuamente através do metabolismo oxidativo, da bioenergética mitocondrial e do sistema imunológico. As principais EROs formadas são peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio (O_2), que se convertem nas espécies reativas radical hidroxila ($OH^\cdot$) e o ânion superóxido ($O_2^\cdot$). As ERNs podem se apresentar como óxido nítrico (NO) ou peroxinitrito ($ONOO^\cdot$) (Figura 2) (BAGATINI et al., 2017; BIRBEN et al., 2012).

Figura 2 – Formação de espécies reativas e o estresse oxidativo



Legenda: A partir da fosforilação oxidativa que acontece nas mitocôndrias, peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio (O_2) são formados. Por conta da interação com outras moléculas existentes nas células, esses compostos são convertidos em espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs). As principais EROs são o radical hidroxila ($OH^\cdot$) e o ânion superóxido ($O_2^\cdot$), enquanto as ERNs podem ser representadas pelo óxido nítrico (NO) e peroxinitrito ($ONOO^\cdot$). Quando há um desequilíbrio entre as moléculas pró-oxidantes e antioxidantes, o que altera o balanço redox, instala-se um estado de estresse oxidativo.

Fonte: Os autores, 2022.

O organismo humano, com o objetivo de manter o equilíbrio e proteger os sistemas da toxicidade dos radicais livres, se beneficia de moléculas antioxidantes endógenas e exógenas, divididas em enzimáticas e não enzimáticas. As enzimas são representadas principalmente pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPX). Entre os antioxidantes não enzimáticos, destacam-se as vitaminas C e E, antioxidantes fenólicos, glutathione e carotenóides, que podem ser encontrados naturalmente em produtos alimentícios (BIRBEN et al., 2012).

As defesas enzimáticas possuem minerais e/ou metais na sua estrutura molecular, e, através disso, interagem com as EROs e ERNs convertendo-as em produtos menos reativos, como água. As duas vitaminas bem consolidadas na literatura que atuam inibindo a peroxidação lipídica e reduzem os danos das EROs são as vitaminas C e E. Elas atuam neutralizando os radicais livres. A vitamina C é hidrossolúvel e abundante em vegetais, como frutas cítricas, e atua neutralizando os radicais livres, enquanto a vitamina E é lipossolúvel e abundante em óleos vegetais. Isso indica que o consumo de alimentos que possuem antioxidantes pode ser uma forma de reduzir ou prevenir os efeitos deletérios causados pelo estresse oxidativo (BAGATINI et al., 2017).

Algumas evidências têm indicado que o estresse oxidativo está envolvido no processo de carcinogênese de diversas formas, como por alteração do metabolismo energético, desequilíbrio entre antioxidantes e oxidantes, ativação crônica inespecífica do sistema imune com produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, desencadeando assim o aumento das EROs (CANNAVÒ et al., 2019). A não neutralização pelos antioxidantes das EROs, tanto de fontes endógenas quanto exógenas, podem induzir um aumento do estresse oxidativo na célula. Assim, ocorrem modificações no DNA, o que resulta em mutações e/ou instabilidade gênica, o que altera o metabolismo celular, como crescimento e proliferação, culminando na formação de neoplasias (KLAUNIG, 2018).

Estresse oxidativo e a carcinogênese do CCP

O desenvolvimento da carcinogênese dos tumores de cabeça e pescoço está intrinsecamente associado a etiologia destes, a qual apresenta-se multifatorial, incluindo alterações e mutações, pela aquisição gradual de alterações genéticas e epigenéticas, potencializadas por fatores ambientais, como os fatores desencadeadores de estresse oxidativo, visando assim, vias cruciais que regulam o crescimento, motilidade e interações estromais. Relata-se como fatores genéticos predominantes a presença de polimorfismos em genes envolvidos no metabolismo de carcinomas e no reparo do DNA. Entre os fatores ambientais associados a CCP indica-se como principal agente de risco o tabagismo, seguido do consumo de álcool, sendo que a associação de ambos potencializa a incidência desses tumores, e a quantidade de consumo destes compostos apresenta uma associação inversamente significativa entre sua utilização e o prognóstico desfavorável dos pacientes, evidências científicas demonstraram que a cessação destes hábitos apresenta impacto benéfico na evolução tumoral (ALFOUZAN, 2019; FERRAGUTI et al., 2022).

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) também constitui um fator de risco para tumores de orofaringe, sendo o subtipo 16 o mais incidente, e a infecção pelo vírus Epstein-Barr, para carcinoma de nasofaringe (LEEMANS; SNIJDERS; BRAKENHOFF, 2018). Cita-se também a exposição a outros fatores ambientais, como agentes de risco para o desenvolvimento do CCP, entre os quais relata-se problemas dentários (má higiene bucal, formação de placa dentária, perda de dentes), irritação crônica ao revestimento da boca, exposição à radiação ultravioleta, consumo de bebidas a uma temperatura muito elevada (chimarrão e chá), consumo de dieta pró-inflamatória (carnes processadas, carnes vermelhas, refrigerantes, etc) e exposição a poluentes atmosféricos (ALFOUZAN, 2019; JOHNSON et al., 2021).

A exposição a esses fatores de risco (principalmente o uso do tabaco, consumo de álcool e infecção pelo HPV), desencadeiam uma ativação inflamatória

e imunológica, promovendo a liberação de mediadores inflamatórios. Nesse processo, um dos principais efetores é o estresse oxidativo, pois os carcinógenos químicos promovem a produção de um nível muito elevado de ERO e ERN, ao qual a eliminação pelos sistemas antioxidantes exógeno e endógeno mostra-se ineficiente. O quadro de estresse oxidativo promove dano às biomoléculas, incluindo dano oxidativo ao DNA, pela desaminação das bases nitrogenadas e oxidação da guanina, consequentemente promovendo a quebra na estrutura de dupla fita, modificações e reticulação, que promovem replicação, transcrição e tradução alteradas. Os danos promovidos ao DNA podem ocasionar também alterações nos principais genes supressores de tumor (como TP53 e CDKN2A) e promover mutações nos genes que codificam NRF2 (NFE2L2) e KEAP1 (KEAP1), os quais são reguladores do processo de estresse oxidativo, acentuando o mesmo. Têm-se também a presença de danos a lipídios e proteínas, onde a peroxidação lipídica que ocasiona danos às membranas celulares produzindo crotonaldeído, acroleína, 4-hidroxi-2-nonenal e malondialdeído, os quais são produtos genotóxicos e mutagênicos que interagem com o DNA e proteínas, formando adutos exocíclicos (ALFOUZAN, 2019; AUSONI et al., 2016; JOHNSON et al., 2021).

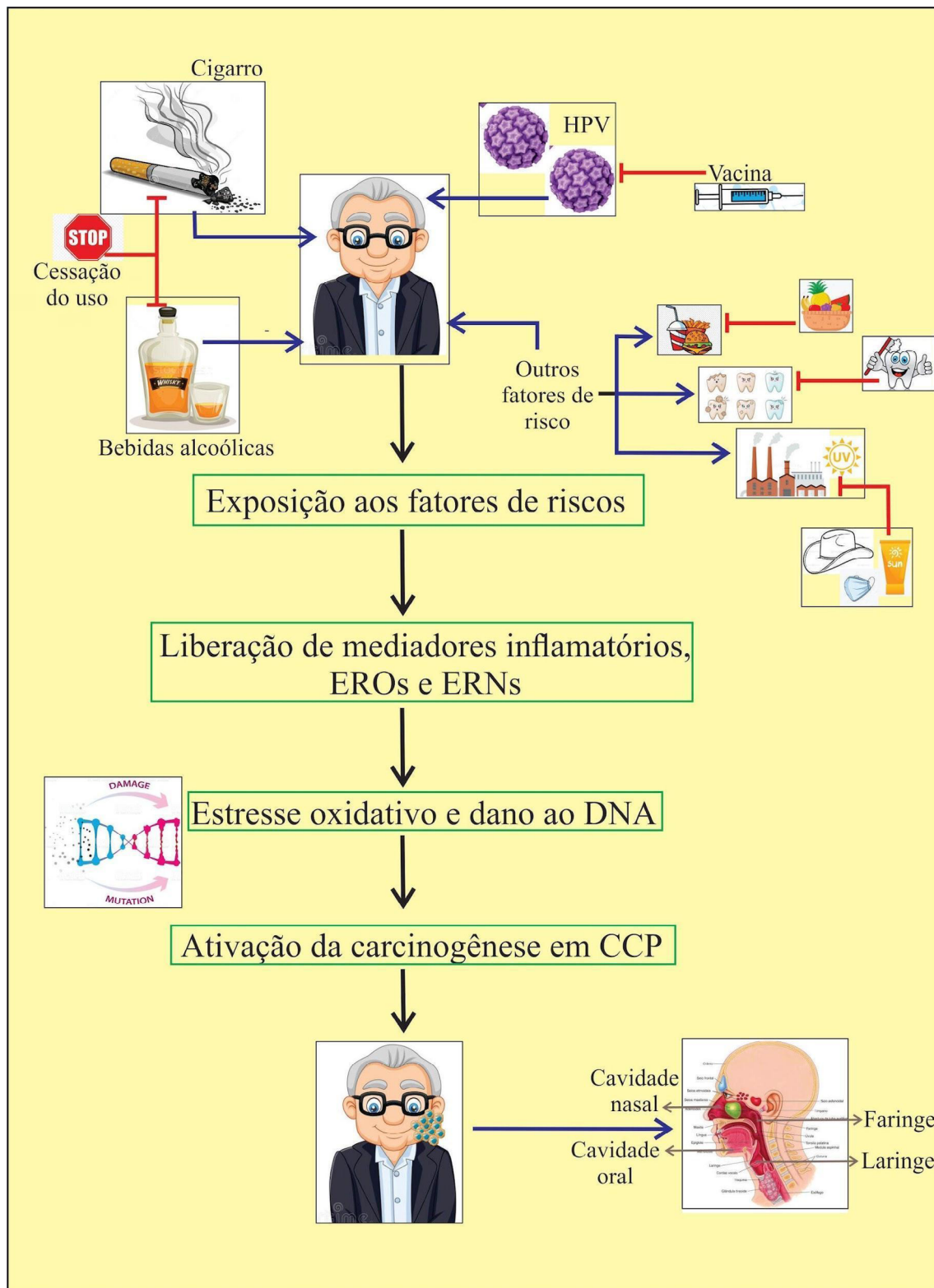
Ressalta-se que as espécies reativas também promovem a liberação de mediadores que atuam na progressão tumoral, como fatores angiogênicos, incluindo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O quadro de estresse oxidativo também pode ser ocasionado pelo dano prolongado ao organismo após a exposição crônica aos fatores de risco levando a uma disfunção mitocondrial, onde têm-se o aumento da atividade da enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NOX), uma fonte chave de produção de EROs (ALFOUZAN, 2019; AUSONI et al., 2016; FERRAGUTI et al., 2022).

Evidências experimentais e clínicas indicam que as EROs produzem uma ampla gama de efeitos tumorais pelos danos anteriormente citados, que incluem instabilidade genômica e mudanças nas vias de sinalização, ocasionando ativação inflamatória, reparo tecidual, controle da proliferação e sobrevivência

celular, afetando a motilidade e capacidade invasiva celular, promovendo inflamação, reparo tecidual, angiogênese e diferenciação de células estaminais basais (AUSONI et al., 2016). Ressalta-se que a inibição dos principais fatores ambientais de iniciação e progressão do tumor gera benefícios de sobrevida para pacientes em qualquer estágio do CPP, pois as EROs estão presentes em todos os estágios da etiologia tumoral, a Figura 3 representa os mecanismos de início e progressão da carcinogênese em CCP e estratégias preventivas de inibição dos fatores de risco. A correlação dos processos regulados por EROs e o câncer também permite a manipulação dessas espécies reativas como agentes anticancerígenos através do uso de radiação ionizante indutora de EROs, agentes direcionados e quimioterapias sistêmicas. Alterações na produção de EROs têm-se apresentado associadas a mecanismos de resistência à terapêutica tradicional, sendo que a desregulação desse metabolismo redox também é responsável pelos efeitos colaterais que mais afetam a qualidade de vida dos pacientes com CCP (como a mucosite oral, xerostomia) (CHEN et al., 2018; MIRANDA-GALVIS et al., 2021).

Evidências científicas indicam que compostos antioxidantes podem auxiliar o prognóstico de CCP, principalmente os provenientes de frutas e vegetais, que possuem elevado teor de compostos bioativos categorizados em fitoquímicos (por exemplo, fenólicos, flavonoides, carotenoides), micronutrientes (vitaminas e minerais) e fibras. Cita-se que compostos ricos em polifenóis (como framboesas, mirtilos, frutos vermelhos, uva, etc) possuem propriedades anti-inflamatórias, são reguladores imunológicos e atuam como antioxidantes, reduzindo a produção de EROs e consequentemente protegendo contra o estresse oxidativo, favorecendo o reparo do DNA e estimulando a transcrição de genes que codificam enzimas antioxidantes (MIRANDA-GALVIS et al., 2021).

Figura 3 – Desenvolvimento da carcinogênese em CCP



Legenda: A utilização de cigarro, consumo de bebidas alcoólicas, infecção pelo papilomavírus humano (HPV), seguida de outros fatores, como o consumo de dieta pró-inflamatória, problemas bucais/dentários (má higiene bucal, formação de placa dentária, perda de dentes, irritação crônica ao revestimento da boca), exposição à radiação ultravioleta e poluentes ambientais, etc; constituem fatores de risco para o desenvolvimento da carcinogênese no câncer de cabeça e pescoço (CCP).

Ressalta-se que medidas preventivas, como a cessação do consumo de bebidas e de cigarro, a vacinação para o HPV, a ingestão de uma dieta saudável, cuidados dentários adequados e utilização de medidas de proteção (protetor solar, chapéu e máscara) constituem maneiras de diminuir o dano ocasionado pela exposição aos fatores de risco. A exposição crônica aos fatores citados promove uma ativação inflamatória e imunológica pela liberação de mediadores inflamatórios, e grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs), desencadeando um quadro de estresse oxidativo que é o promotor de dano oxidativo ao DNA, ocasionando desaminação das bases nitrogenadas, oxidação da guanina, consequentemente promovendo a quebra na estrutura de dupla fita, modificações e reticulação, que promovem replicação, transcrição e tradução alteradas. Estes mecanismos dão início a carcinogênese do CCP e estão associados a progressão tumoral, acometendo principalmente os sítios anatômicos da cavidade oral, laringe, faringe e cavidade nasal.

Fonte: Os autores, 2022.

Tabagismo e alcoolismo – Principais vias associadas ao CCP

Fumar promove o desequilíbrio oxidativo/antioxidante e causa um quadro acentuado de estresse oxidativo. O tabagismo promove alterações da função endotelial, inflamação, alterações do estado redox e ocasiona metilação do DNA, além de peroxidação lipídica, danos oxidativos no DNA, danos às células de macro e micromoléculas e distúrbios nos sistemas de defesa antioxidantes, além de influenciar o pH dos fluidos corporais e a estabilização dos radicais livres, dando início ao processo maligno. A exposição aos compostos cancerígenos contidos na fumaça do cigarro aumenta a taxa de dano oxidativo em 30-50%, induzindo a morte celular pela ativação da apoptose mediada por ceramida ou a proliferação celular pela ativação do EGFR (CHEN *et al.*, 2018).

O consumo de tabaco também promove a expressão de receptores alfa-7 nicotínicos de acetilcolina (alfa7nAChR) promovendo proliferação e migração. A nicotina presente no cigarro regula positivamente a expressão de proteínas mesenquimais enquanto regula negativamente as proteínas epiteliais, apoiando assim a motilidade celular e a invasão através da indução da transição epitelial-mesenquimal (EMT), esse composto também pode alterar a eficácia de medicamentos anticancerígenos através do metabolismo mediado pelo citocromo P450 (CYP), glicuronidação e/ou ligação a proteínas. Por fim, o consumo de

tabaco também promove a manutenção de um microambiente tumoral pró-inflamatório e com elevada quantidade de EROs, apoiando ainda mais o crescimento tumoral. (MIRANDA-GALVIS et al., 2021).

Domingo-Vidal e colaboradores (2019) em seu estudo demonstraram que a fumaça do cigarro promoveu *in vitro* a indução de estresse oxidativo, fluxo glicolítico, expressão do transportador de monocarboxilato 4 (MCT4) e senescência em fibroblastos associados ao câncer (CAFs), demonstrando que a fumaça do cigarro promove modulação do metabolismo e agressividade no CCP; sendo todos esses efeitos anulados com a utilização de compostos antioxidantes (DOMINGO-VIDAL et al., 2019).

Ferraguti e colaboradores (2022) descreveram como o etanol e seus metabólitos atuam no CCP, os principais efeitos cancerígenos destes compreendem alterações da microflora intestinal, reduzindo bactérias benéficas e aumentando a produção de acetaldeído; promoção de um microambiente hipóxico com produção de níveis aumentados de EROs alterando o estado redox intracelular; o aumento dessas espécies reativas e de metabólitos do acetaldeído promovem alterações direta e indiretas ao DNA, ocasionando mutações epigenéticas, danos ao DNA e reparo impreciso do DNA relacionado à formação de adutos, as espécies reativas também iniciam a peroxidação lipídica e danos às membranas celulares produzindo metabólitos tóxicos, os quais também promovem danos à estrutura do DNA. O dano ocasionado pelo consumo de álcool deve-se ao fato deste ser oxidado pelas enzimas álcool desidrogenase (ADH), citocromo P-450 2E1 (CYP2E1) e catalase para formar acetaldeído, o qual posteriormente é oxidado para produzir acetato, nesse contexto destaca-se que a indução da expressão da enzima CYP2E1 constitui a principal via pela qual o etanol leva à produção de EROs promovendo assim alterações do estado redox intracelular e os danos citados.

O consumo crônico de bebidas alcoólicas ocasiona disfunção mitocondrial, aumentando a atividade da enzima NOX e consequente aumentando a produção de EROs e gerando mais danos ao DNA, promovendo mutações ge-

néticas que promovem imortalização celular e expansão clonal e ocasionando assim o início e manutenção da carcinogênese. Essa substância também promove um fenótipo invasivo de indução da transição epitelial-mesenquimal e remodelação da matriz extracelular. Além de que o consumo do álcool pode também desencadear alterações somáticas no número de cópias de oncogenes e supressores tumorais, que estão ligados ao desenvolvimento de mutações no CCP (FERRAGUTI et al., 2022).

Por fim, indica-se que o quadro de estresse oxidativo está intrinsecamente relacionado a carcinogênese dos tumores de cabeça e pescoço, conforme descrito neste capítulo, resumidamente esse quadro promove sinais de crescimento tumoral, insensibilidade a sinais antiproliferativos, evasão da apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese, invasão e metástase tumoral. Devido à correlação da presença de estresse e dano oxidativo com o início e progressão da carcinogênese, e demais etapas tumorais em CCP, indica-se a importância de estudos para utilização deste como um mecanismo chave de avaliação do prognóstico e encaminhamento da terapêutica destes pacientes (ALFOUZAN, 2019; CHEN et al., 2018; JOHNSON et al., 2021).

Conclusão

Conforme discutido ao longo deste capítulo, fica evidente que o câncer de cabeça e pescoço é um conjunto de neoplasias malignas de grande importância médica. Além disso, a literatura científica revela não somente o envolvimento de vias de sinalização celular clássicas na fisiopatologia desse tipo de câncer, mas elucidar o papel do estresse oxidativo na carcinogênese. Nesse sentido, discorrer sobre essa temática agrega informações de qualidade ao mundo científico para que assim haja a sustentação do embasamento na procura de novas terapêuticas antitumorais, as quais podem melhorar as perspectivas farmacológicas e melhorar a qualidade de vida dos acometidos pela referida patologia.

Referências

- ALFOUZAN, A. F. Head and neck cancer pathology: Old world versus new world disease. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 1–8, 2019.
- AUSONI, S. *et al.* Targeting cellular and molecular drivers of head and neck squamous cell carcinoma: current options and emerging perspectives. **Cancer and Metastasis Reviews**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 413–426, 2016.
- BARBOSA, K. B. F.; *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, ago. 2010.
- BAGATINI, M. D.: *et al.*, 2018. **Oxidative Stress: Noxious but Also Vital**. [s.l.] IntechOpen, 2018. Disponível em: <http://10.5772/intechopen.73394>. Acesso em: 02 de maio de 2022.
- BIRBEN, E.; *et al.* Oxidative Stress and Antioxidant Defense. **The World Allergy Organization Journal**, v. 5, n. 1, p. 9–19, 13 jan. 2012.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil**. [S. l.: s. n.], 2020. v. 1, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 02 de maio de 2022.
- CANNAVÒ, S. P. *et al.* The role of oxidative stress in the biology of melanoma: A systematic review. **Pathology - Research and Practice**, v. 215, n. 1, p. 21–28, jan. 2019.
- CHEN, Xiaofei *et al.* Modulators of redox metabolism in head and neck cancer. **Antioxidants and Redox Signaling**, [s. l.], v. 29, n. 16, p. 1660–1690, 2018.
- DOMINGO-VIDAL, Marina *et al.* Cigarette smoke induces metabolic reprogramming of the tumor stroma in head and neck squamous cell carcinoma. **Molecular Cancer Research**, [s. l.], v. 17, n. 9, p. 1893–1909, 2019.
- FERRAGUTI, Giampiero *et al.* Alcohol and Head and Neck Cancer: Updates on the Role of Oxidative Stress, Genetic, Epigenetics, Oral Microbiota, Antioxidants, and Alkylating Agents. **Antioxidants**, [s. l.], v. 11, n. 1, 2022.

JOHNSON, Daniel E. *et al.* Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Nat Rev Dis Primers.**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 63–88, 2021.

KLAUNIG, James E. Oxidative Stress and Cancer. **Current Pharmaceutical Design** [s. l.], v.24, p. 4771-4778, 2018.

KONINGS, Heleen *et al.* A Literature Review of the Potential Diagnostic Biomarkers of Head and Neck Neoplasms. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 10, n. June, 2020.

LEEMANS, C. René; SNIJDERS, Peter J.F.; BRAKENHOFF, Ruud H. The molecular landscape of head and neck cancer. **Nature Reviews Cancer**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 269–282, 2018.

MIRANDA-GALVIS, Marisol *et al.* Impacts of environmental factors on head and neck cancer pathogenesis and progression. **Cells**, [s. l.], v. 10, n. 389, p. 1–16, 2021.

CAPÍTULO 3

CÂNCER DE COLO UTERINO

Paula Camara Lima Faria

Rackel Silva Resende

Andréia Machado Cardoso

Doi: 10.48209/978-65-5417-268-3

Introdução

O câncer de colo de útero (CCU) é o quarto câncer mais incidente, com mais de 500.000 novos casos a cada ano, e atualmente é a quarta neoplasia que mais mata mulheres em todo mundo (PIMPLE; MISHRA, 2022). Globalmente, uma em cada 70 mulheres desenvolvem a patologia entre o nascimento até os 79 anos (PIMPLE; MISHRA, 2022). Estudos epidemiológicos mostram que quase 70% do total de casos de CCU no mundo ocorre em áreas com níveis mais baixos de desenvolvimento, uma vez que nessas regiões a falta de acesso a exames eficazes na saúde pública, à serviços que facilitem a detecção precoce e o tratamento do CCU, é muito grande (PIMPLE; MISHRA, 2022). É uma doença com boa chance de cura quando o diagnóstico é precoce, entretanto, nos dias de hoje, a taxa de mortalidade associada a ela ainda é bastante elevada (NERY et al., 2022). Estima-se que em 2040 seja atingida a marca de 460.000 mil mortes relacionadas ao CCU (ZHU et al., 2021).

Estudos atuais comprovam uma grande correlação entre o desenvolvimento do CCU e a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), sobretudo, com os tipos 16 e 18. Apesar de ainda haver aspectos não elucidados acerca de

sua fisiopatologia, é sabido que o HPV expressa oncoproteínas que estão associadas à inflamação crônica e ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), o que favorece o estabelecimento do estresse oxidativo (EO) e progressão tumoral (NERY et al., 2022; PRECI et al., 2021). Além disso, também é demonstrado que o EO afeta o sistema imunológico dos indivíduos e induz o início do processo carcinogênico do CCU (LIN et al., 2021; PRECI et al., 2021).

O EO acontece quando a geração de espécies oxidantes é superior à capacidade de neutralização e eliminação celular das ERO e das espécies reativas do nitrogênio (RNS) (DE MARCO, 2013). As ERO possuem capacidade de ocasionar danos irreversíveis em moléculas como proteínas, lipídeos e, inclusive, no material genético (DNA e RNA). O excesso de ERO leva a um quadro de EO, o qual está presente na fisiopatologia de diversas neoplasias (NERY et al., 2022).

Pesquisas recentes também demonstram que a genotoxicidade, a instabilidade genômica gerada pelo HPV e a ação direta da oncoproteína E6 são mecanismos que permitem que o HPV e o EO trabalhem de maneira conjunta, pois há um aumento das ERO e consequente favorecimento do processo de carcinogênese (NERY et al., 2022). A presença crônica das ERO facilita a incorporação do genoma viral ao DNA celular, levando a uma super expressão das oncoproteínas do HPV, com destaque para E6 e E7, levando a formação de células tumorais. Acredita-se que essas oncoproteínas promovam a degradação de genes supressores de tumor, induzam instabilidade genômica e permitam que as alterações genômicas acumuladas sejam adquiridas pelas células, o que permite o desenvolvimento da neoplasia (CARNEIRO et al., 2019; DE MARCO, 2013).

Os antioxidantes, por sua vez, aparecem na tentativa de manter a homeostase redox do organismo, equilibrando a formação e atuando na remoção/neutralização das ERO. Nesse sentido, o aumento dos níveis de marcadores de estresse oxidativo está associado à desregulação dos mecanismos de defesa

antioxidante do organismo em pacientes com CCU (PRECI et al., 2021). Atualmente, eles são divididos em antioxidantes enzimáticos e antioxidantes não enzimáticos, e possuem papel relevante na compreensão da fisiopatologia dessa neoplasia (PRECI et al., 2021). Dentre os antioxidantes enzimáticos, ganham destaque as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutational peroxidase (GPx), glutational-S-transferase (GST), glutational redutase (GR), peroxirredoxinas (Prx), óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e tiorredoxina redutase (TrxR2). Já, os antioxidantes não enzimáticos compreendem a coenzima Q10, moléculas que possuem grupos tióis reduzidos, como a glutational reduzida (GSH), além dos tocoferóis (vitamina E), ascorbato (vitamina C) e retinol (vitamina A) (PRECI et al., 2021). Nos próximos tópicos serão abordados em maiores detalhes o papel do dano oxidativo e dos antioxidantes na fisiopatologia do CCU.

Fisiopatologia do CCU

O principal fator etiológico do câncer de colo de útero é a infecção persistente por cepas com potencial oncogênico do HPV, principalmente as 16 e 18, as quais também são conhecidas como de alto risco (PRECI et al., 2021). A transmissão desse vírus se dá predominantemente por via sexual, mas existe a possibilidade de transmissão vertical (mãe/feto), através da saliva, de autoinfecção e de infecção por perfuração ou corte com objetos contaminados pelo HPV (LIN et al., 2021).

Estudos sugerem que o HPV induz um estado proliferativo melhorado para que assim consiga realizar seu ciclo replicativo nas células epiteliais do hospedeiro, que têm uma baixa taxa de replicação. Isso ocorre por meio da atividade de duas proteínas oncogênicas, E6 e E7 expressadas, principalmente, pelas cepas de alto risco do HPV. Acredita-se que sua capacidade de direcionar e promover a degradação do p53 (gene supressor de tumor) e da proteína RB (molécula importante na regulação do ciclo celular) seja o principal mecanismo

pelo qual os oncogenes do HPV induzem instabilidade genômica e permitem que as células adquiram alterações genômicas acumuladas, levando assim a um estado neoplásico completo (DE MARCO, 2013).

Além disso, a infecção crônica pelo HPV causa diversos distúrbios nas células do epitélio cervical, como distúrbios nos mecanismos de crescimento, proliferação e morte celular, relacionando-se com o processo de carcinogênese. Assim, podem ser geradas lesões pré-cancerígenas, lesão intraepitelial escamosa e, ainda, um câncer invasivo (PRECI et al., 2021).

Entretanto, na maioria das infecções pelo HPV, a carcinogênese é um evento raro, indicando assim que somente a expressão das proteínas oncogênicas virais não é suficiente, e que outros fatores são necessários para que o câncer ocorra. Nessa lógica, fatores biológicos e comportamentais relacionados ao hospedeiro do vírus também irão influenciar na progressão tumoral. Dentre os fatores biológicos, é interessante destacar o papel dos antioxidantes e do estresse oxidativo sobre o sistema imune do indivíduo e a sua relação com o aparecimento e progressão do CCU (LIN et al., 2021). Já entre os fatores comportamentais, é válido destacar baixo nível socioeconômico, múltiplos parceiros sexuais, iniciação sexual precoce, tabagismo, multiparidade e uso de anticoncepcionais orais (LIN et al., 2021).

O papel das espécies reativas de oxigênio e do dano oxidativo na fisiopatologia do CCU

Em condições fisiológicas normais, um equilíbrio entre a concentração de oxidantes e antioxidantes endógenos é mantido no organismo (LOOI et al., 2008). Entretanto, algumas condições patológicas causam um desequilíbrio entre a produção de espécies oxidantes e sua neutralização, levando a uma concentração maior de oxidantes, o que resulta em estresse oxidativo, como é observado no câncer (EBRAHIMI; SOLTANI; HASHEMY, 2019). No estado de EO, ocorre a produção excessiva de espécies reativas, principalmente as ERO,

que podem danificar componentes celulares como lipídios, proteínas e DNA, afetando as atividades enzimáticas e funções da membrana (EBRAHIMI; SOLTANI; HASHEMY, 2019; LOOI et al., 2008). Além disso, os danos causados pelas ERO a essas macromoléculas desempenham papéis críticos na patogênese de cânceres, afetando diversos processos celulares, incluindo proliferação celular, apoptose, migração e angiogênese, bem como resistência à terapia (EBRAHIMI; SOLTANI; HASHEMY, 2019).

Em relação ao CCU, apesar de ainda existirem diversas questões não explicadas sobre a interação entre o HPV e EO, estudos demonstram que o EO consegue alterar componentes morfológicos das células, o que cria um ambiente propício para iniciação e progressão do CCU (LIN et al., 2021). Isso porque, dentro do genoma do HPV, existem genes que codificam oncoproteínas. Essas proteínas são responsáveis por criar e estimular um estado de EO, e com isso prejudicar as vias de regulação do ciclo celular, além de provocarem a inibição de genes supressores de tumor, como o p53. Tudo isso culmina na proliferação celular descontrolada e progressão do CCU (PRECI et al., 2021). Entretanto, de forma paradoxal, essas oncoproteínas também são responsáveis por favorecer e estimular a produção de antioxidantes nas células tumorais, uma vez que o microambiente tumoral é rico em ERO e, se as células neoplásicas não tiverem um nível adequado de antioxidantes, elas também sofrerão danos oxidativos e o processo neoplásico não irá evoluir (DE MARCO, 2013; PRECI et al., 2021).

Dentre as oncoproteínas virais produzidas pelo HPV, é válido destacar as E1, E2, E3, E4, E5, E6 e E7. As oncoproteínas E1, E2 e E6 promovem a formação de ERO e, conseqüentemente, danos a proteínas, lipídios e ao DNA. A progressão do câncer do colo do útero também está associada à inflamação crônica. Nessas condições, E5, E6 e E7 ativam a via COX-2, que promove a formação de prostaglandinas e resulta na proliferação celular, angiogênese e inibição da apoptose (PRECI et al., 2021). A E1 coopera, também, com o desenrolamento do DNA necessário para a integração genômica do vírus com o material genético celular. Tal processo é essencial para a carcinogênese, uma vez que com isso ocorre superexpressão das oncoproteínas E6 e E7. Além dis-

so, essa incorporação também é facilitada pela geração de danos no DNA e pela quebra da fita-dupla e permite que os genes supressores de tumor, como p53 e pRb, sejam desestabilizados (PRECI et al., 2021). Por fim, outro papel importante na progressão tumoral exercido pelas oncoproteínas E6 e E7 é a sua função como reguladores dos antioxidantes ao longo dos diversos estágios do desenvolvimento do CCU. Na maioria dos casos, há a redução dos níveis de antioxidantes, promovendo o aumento do estresse oxidativo a um nível que o DNA celular não consegue mais ser reparado. Com isso, é facilitada a incorporação do material genético viral ao genoma do hospedeiro e o aparecimento de mutações. (PRECI et al., 2021).

Nesse contexto, dentre os danos oxidativos causados nas células pelo EO, os mais relevantes para a progressão tumoral são os danos aos lipídios, proteínas e ao DNA. A peroxidação lipídica é uma reação complexa; os ataques de ERO aos ácidos graxos poli-insaturados produzem intermediários instáveis, resultando em uma reação em cadeia que leva à perda das propriedades da membrana celular. Além disso, tais intermediários podem interagir ainda mais com outras moléculas, causando danos nas proteínas e no DNA (MURATA, 2018). A peroxidação lipídica produz malondialdeído (MDA), que é um dos indicadores mais frequentemente usados de danos oxidativos lipídicos (VALKO et al., 2006). O MDA, que é um agente mutagênico e carcinogênico, pode reagir com as bases de DNA e levar a formação de ligações cruzadas entre fitas de DNA-DNA ou DNA-proteína (VALKO et al., 2006). Além disso, ele pode interagir com grupos funcionais de uma grande variedade de compostos moleculares, promove a reticulação e polimerização de diversos componentes da membrana plasmática celular, e com isso modifica as propriedades intrínsecas dessa membrana, levando a um desequilíbrio da homeostase celular e promovendo a evolução do CCU (LOOI et al., 2008). Nessa lógica, pesquisas demonstram que, em pacientes com CCU, os níveis de MDA estavam aumentados, indicando que nessa patologia o dano oxidativo lipídico ocorre e é importante para sua progressão (EBRAHIMI; SOLTANI; HASHEMY, 2019; LOOI et al., 2008; PRECI et al., 2021).

Já o dano oxidativo às proteínas pode gerar produtos carbonílicos de proteínas e os adutos de nitrotirosina (DE MARCO, 2013). Os Grupos carbonila (aldeídos e cetonas) são produzidos nas cadeias laterais das proteínas quando são oxidados. Essas porções são quimicamente estáveis, o que é útil tanto para sua detecção quanto para armazenamento. Dessa forma, proteínas carboniladas são bons marcadores de dano oxidativo proteico. A carbonilação é uma modificação proteica irreversível e irreparável induzida pelo estresse oxidativo (MURATA, 2018). O acúmulo de proteínas modificadas oxidativamente na célula leva a alterações em suas funções, que podem induzir ou potencializar o desequilíbrio homeostático celular, o que contribui para o desenvolvimento e progressão do CCU (DE MARCO, 2013). Nesse sentido, estudos que compararam os níveis de proteínas oxidadas em amostras histológicas de câncer de colo de útero e em tecidos normais, constataram níveis muito mais elevados dessas proteínas no tecido cancerígeno do que no tecido normal, comprovando o papel significativo do dano oxidativo proteico para a patogenia do CCU (DE MARCO, 2013).

Por fim, já se sabe que as ERO possuem capacidade de interagir com todas as partes da molécula de DNA (VALKO et al., 2006). O dano ao DNA induzido por ERO envolve quebras de uma ou duas fitas do DNA, modificação nas bases purinas ou pirimidinas, modificações na desoxirribose, formação de ligações cruzadas no DNA, entre outros (VALKO et al., 2006). Essas lesões podem resultar em inibição ou indução de transcrição, estímulo das vias de transdução de sinais, erros na replicação do DNA e instabilidade genômica (MURATA, 2018; VALKO et al., 2006). Tais modificações já foram extensamente associadas a processos de carcinogênese, incluindo do câncer de colo de útero (PRECI et al., 2021). Estudos avaliaram os níveis de marcadores de dano oxidativo ao DNA, como a 8-oxo-2-deoxiguanosina (8-OHdG), uma lesão mutagênica que pode levar ao emparelhamento errôneo de bases do DNA, em pacientes com CCU. Apesar de alguns estudos não mostrarem diferenças nos níveis de 8-OHdG, entre pacientes com CCU e os controles, estudos recentes comprovaram que os níveis desse marcador aumentaram paralelamente à

progressão do câncer, o que evidencia a relevância do dano oxidativo do DNA para a progressão e desenvolvimento tumoral (DEL MORAL-HERNÁNDEZ et al., 2021). Os efeitos do estresse oxidativo na progressão e desenvolvimento do CCU estão sintetizados na Figura 01.

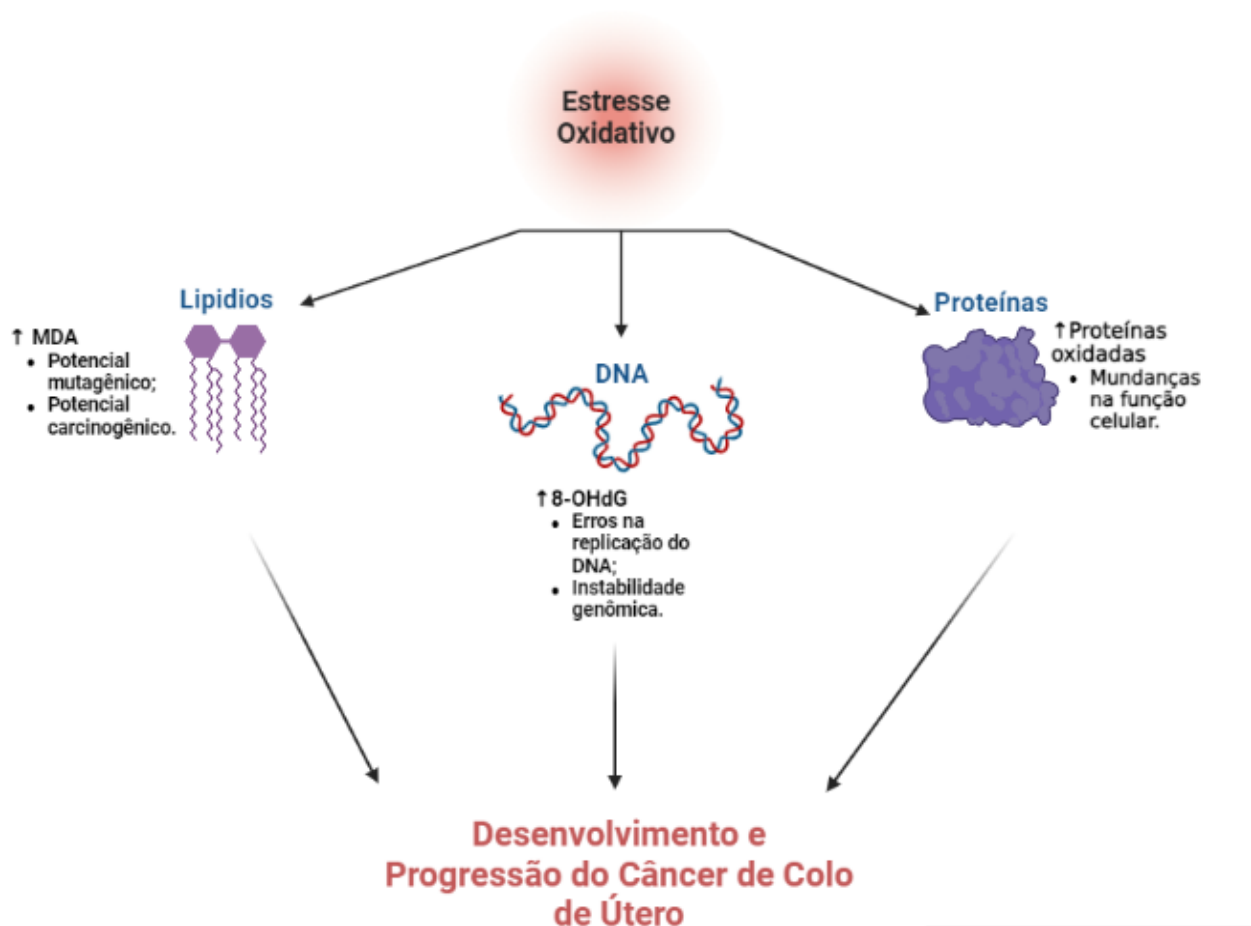


Fig. 01 **Impactos do estresse oxidativo no desenvolvimento do câncer de colo de útero.** Os danos causados pelas espécies reativas de oxigênio às macromoléculas celulares, como proteínas, lipídios e DNA, durante o estado de estresse oxidativo causado pela infecção crônica das cepas de alto risco do HPV, provocam alterações na homeostase celular que geram proliferação celular descontrolada, instabilidade genômica, modificações nos processos de apoptose, entre outros. Esse conjunto de efeitos causa o desenvolvimento e progressão tumoral.

O papel dos antioxidantes na progressão do CCU

O aumento dos níveis de marcadores de estresse oxidativo está associado à desregulação dos mecanismos de defesa antioxidante em pacientes com CCU (PRECI et al., 2021). Os antioxidantes demonstraram efeito protetor na infecção por HPV, diminuindo a chance de desenvolvimento de neoplasia

cervical. Esse sistema de defesa do organismo inclui antioxidantes endógenos e dietéticos, os quais trabalham em conjunto para a manutenção da homeostasia redox (LIN et al., 2021). Tais moléculas são classificadas de acordo com sua natureza enzimática e não enzimática. De acordo com seu padrão de reatividade, os antioxidantes enzimáticos podem ser considerados uma linha inicial de defesa, sendo representados principalmente pelas enzimas primárias superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutational peroxidase (GPx), que atuam na eliminação direta de espécies reativas de oxigênio, além da glutational-S-transferase (GST), uma enzima secundária que provoca a redução de peróxidos, glutational redutase (GR) e peroxirredoxinas (Prx), óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e tiorredoxina redutase (TrxR2), que, no contexto das células tumorais, auxiliam no seu crescimento e imortalização (PRECI et al., 2021). A segunda linha de defesa consiste em substâncias menores de origem endógena, representadas pela coenzima Q10 e moléculas que possuem grupos tióis reduzidos, como a glutational reduzida (GSH), e antioxidantes de baixo peso molecular, provenientes do ambiente exógeno, como os tocoferóis (vitamina E), ascorbato (vitamina C) e retinol (vitamina A). Esse sistema de defesa pode ocorrer em duas frentes: antecedendo o dano oxidativo de forma desintoxicante, como SOD, CAT, GPx, GSH e vitamina E, e após o dano, favorecendo o reparo e reconstrução de estruturas danificadas, como ácido ascórbico, GPx e Prx6 (PRECI et al., 2021).

Estudos comprovaram que os níveis de antioxidante enzimáticos estão alterados de acordo com a progressão do CCU, sendo considerados bons marcadores de prognósticos (PRECI et al., 2021). Vários artigos apontam para redução de SOD, CAT e GPx no sangue periférico de pacientes com câncer de colo de útero e aumento de tiorredoxinas e peroxirredoxinas em tecidos tumorais. Tal fato foi relacionado com a ação das células tumorais, e pesquisas sugerem que a oncoproteína E6 poderia ser responsável pela diminuição da expressão e atividade de CAT, e expressão circulatória de GSH (PRECI et al., 2021). A promoção excessiva de componentes do estresse oxidativo no

microambiente do câncer do colo do útero pode gerar efeitos tóxicos até mesmo para as células tumorais, fato que as estimula a desenvolver mecanismos desintoxicantes e anti-apoptóticos para requerer seu crescimento e garantir a imortalização celular. Nesse sentido, a expressão de SOD2, GSH e GST estaria aumentada em tecidos tumorais de pacientes com CCU (CALAF et al., 2018). Além disso, fica evidente que o GPx2, antioxidante da família GPx, promove a redução de hidroperóxidos através da glutathione. Estudos mostraram que GPx2 é expresso mais em células de câncer do colo do útero do que em relação às células não afetadas, reduzindo assim o dano apoptótico pela diminuição da concentração de H₂O₂ (WANG et al., 2019).

Os antioxidantes não enzimáticos podem ser endógenos como a coenzima Q10 e GSH, ou exógenos, ou seja, nutrientes essenciais como vitaminas e minerais (PRECI et al., 2021). Segundo estudos, existe uma associação inversa entre a concentração sanguínea de antioxidantes exógenos e a persistência da infecção pelo HPV (LEE et al., 2005). Há evidências de que a suplementação dietética de vitamina C pode reduzir o risco de desenvolver lesão intraepitelial escamosa em mulheres infectadas com subtipos de HPV de alto risco, uma vez que o ácido ascórbico é capaz de reagir com as ERO e neutralizá-los, combatendo o estresse oxidativo (LEE et al., 2005). Já a suplementação de vitamina E parece reduzir a peroxidação lipídica, agregação plaquetária e neurotoxicidade. Esses dados associados demonstram que a suplementação de vitaminas antioxidantes pode reduzir o risco de câncer de colo de útero invasivo (PRECI et al., 2021). Além disso, pesquisas laboratoriais mostram que o retinol, metabólito da vitamina A, além de inibir a ação de espécies reativas de oxigênio e promover a proteção celular, também atua como modulador do crescimento e diferenciação celular, reduzindo o crescimento de células cancerígenas (PRECI et al., 2021).

Conclusão

O processo de formação, desenvolvimento e progressão do CCU está intimamente relacionado com a inflamação crônica e com os danos decorrentes do estresse oxidativo. A literatura demonstra que há um aumento significativo nos níveis de biomarcadores de dano oxidativo de lipídios, proteínas e DNA, em pacientes com câncer de colo de útero. Atrelado a isso, ocorre também o aumento da expressão de oncoproteínas do HPV, em especial E6 e E7, que potencializam ainda mais o estado de estresse oxidativo, uma vez que diminuem a expressão de antioxidantes e aumentam a geração de espécies reativas de oxigênio. Ademais, estudos apontam que os níveis de antioxidantes estão reduzidos em pacientes com câncer de colo útero. Junto a isso, outras pesquisas sugerem que a suplementação de alguns antioxidantes, como a vitamina C, diminui o risco associado de desenvolver o CCU por uma infecção persistente de HPV.

Referências

- CALAF, G. M. et al. Oxidative stress in female cancers. **Oncotarget**, v. 9, n. 34, p. 23824–23842, 4 maio de 2018.
- CARNEIRO, Saul Rassy et al. Relationship between oxidative stress and physical activity in women with squamous intraepithelial lesions in a cervical cancer control program in the Brazilian Amazon. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2019, 2019
- DE MARCO, Federico. Oxidative stress and HPV carcinogenesis. **Viruses**, v. 5, n. 2, p. 708-731, 2013.
- DEL MORAL-HERNÁNDEZ, O. et al. TOP2A/MCM2, p16INK4a, and cyclin E1 expression in liquid-based cytology: a biomarkers panel for progression risk of cervical premalignant lesions. **BMC Cancer**, v. 21, p. 39, 7 jan. 2021.
- EBRAHIMI, S.; SOLTANI, A.; HASHEMY, S. I. Oxidative stress in cervical cancer pathogenesis and resistance to therapy. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 120, n. 5, p. 6868–6877, 2019.

LEE, G. J. et al. Antioxidant Vitamins and Lipid Peroxidation in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Journal of Korean Medical Science**, v. 20, n. 2, p. 267–272, 1 abr. 2005.

LIN, Hui-Yi et al. Antioxidants Associated With Oncogenic Human Papilloma-virus Infection in Women. **The Journal of infectious diseases**, v. 224, n. 9, p. 1520-1528, 2021.

LOOI, M.-L. et al. Oxidative damage and antioxidant status in patients with cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma of the cervix. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 17, n. 6, p. 555–560, nov. 2008.

MURATA, M. Inflammation and cancer. **Environmental Health and Preventive Medicine**, v. 23, p. 50, 2018.

NERY, Eduardo C. et al. Plasma antioxidant capacity in cervical cancer patients. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 94, 2022.

PIMPLE, S.; MISHRA, G. Cancer cervix: Epidemiology and disease burden. **CytoJournal**, v. 19, p. 21, 29 mar. 2022.

PRECI, D. P. et al. Oxidative damage and antioxidants in cervical cancer. **International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society**, v. 31, n. 2, p. 265–271, fev. 2021.

VALKO, M. et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, n. 1, p. 1–40, 10 mar. 2006.

WANG, Y. et al. <p>GPX2 suppression of H₂O₂ stress regulates cervical cancer metastasis and apoptosis via activation of the β-catenin-WNT pathway</p>. **OncoTargets and Therapy**, v. 12, p. 6639–6651, 19 ago. 2019.

ZHU, Chenglu et al. Trichosanthin inhibits cervical cancer by regulating oxidative stress-induced apoptosis. **Bioengineered**, v. 12, n. 1, p. 2779-2790, 2021.

CAPÍTULO 4

CÂNCER COLORRETAL

Leonardo da Veiga

Andréia Machado Cardoso

Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

Doi: 10.48209/978-65-5417-268-5

Introdução

A definição de câncer colorretal (CCR) abrange as neoplasias que se desenvolvem nos diferentes segmentos do intestino grosso (cólon proximal e distal) e no reto, sendo elas, em sua maioria, adenocarcinomas (mais de 90% dos casos). Considerando todos os tipos de câncer, exceto os cânceres de pele não-melanoma, o CCR aparece no cenário global como o terceiro mais incidente e o segundo mais letal (KEUN; GIOVANNUCCI, 2019). Contrariamente, no Brasil, estima-se que ele seja o segundo mais incidente e o terceiro maior causador de mortes dentre as neoplasias malignas (INCA, 2019; INCA, 2021).

O CCR pode ocorrer de forma esporádica (60 a 65% dos casos), tendo seu risco de desenvolvimento aumentado ou reduzido de acordo com o estilo de vida adotado por cada indivíduo, ou a partir de componentes hereditários (35 a 40% dos casos), que elevam as chances de acometimento pela doença em 2,24 ou 3,97 vezes caso o paciente tenha, respectivamente, um ou dois parentes de primeiro grau (pais, irmãos ou filhos) com história prévia de CCR. Além disso, embora exista uma tendência de crescimento dos casos de início precoce, sobretudo por conta do aumento da prevalência de obesidade infantojuvenil, a incidência e mortalidade por neoplasias colorretais se destacam em adultos

com mais de 50 anos de idade, sendo os homens mais suscetíveis devido à maior exposição a fatores de risco, tais como consumo de álcool, tabaco, gordura visceral e dieta pobre em fibras e antioxidantes, ou rica em carne vermelha e alimentos processados (KEUN; GIOVANNUCCI, 2019).

A implementação de estratégias de rastreamento é capaz de reduzir a incidência e mortalidade por CCR por meio do reconhecimento e tratamento precoce de lesões pré-malignas. Dentre os métodos utilizados, destaca-se a colonoscopia, que, junto à realização de biópsia, está consolidada como o padrão-ouro de rastreamento e diagnóstico, mesmo enfrentando a resistência de alguns pacientes, o custo elevado e a alta demanda de recursos tecnológicos. Por outro lado, a pesquisa de sangue oculto nas fezes é uma alternativa menos onerosa e capaz de sugerir a presença de lesões pré-malignas ou malignas (KEUN; GIOVANNUCCI, 2019). Independentemente do método utilizado, as estratégias de rastreamento se mostram custo-efetivas no combate ao CCR, sendo indicadas, no Brasil, a partir dos 50 anos de idade, de forma anual ou bienal (BRASIL, 2010).

Nesse contexto, o estresse oxidativo surge como um dos principais fatores que influenciam o desenvolvimento do CCR. A manutenção do balanço oxidativo é garantida ou prejudicada, principalmente, pelos hábitos alimentares mantidos por um indivíduo durante a vida, o que corrobora a íntima relação entre os padrões de consumo dietéticos e o surgimento de lesões colorretais precursoras do CCR (FARINETTI; ZURLO; MANENTI et al., 2017). Ademais, diversos biomarcadores ligados ao estresse oxidativo podem indicar o prognóstico de pacientes com CCR, prevendo, inclusive, as chances de desenvolvimento de metástases (PARISI; SOROLLA; MONTAL et al., 2020).

Fisiopatologia

Resumidamente, o CCR surge a partir de uma sequência de eventos divididos em quatro fases principais. Na primeira, iniciação, ocorrem danos irreversíveis ao material genético, os quais, somados às modificações do DNA que

ocorrem na etapa de promoção (segunda fase), favorecem a proliferação descontrolada de células da mucosa intestinal e, conseqüentemente, o desenvolvimento de neoplasias. Durante a terceira fase, progressão, as células neoplásicas adquirem uma capacidade ainda maior de multiplicação, graças a novas alterações genéticas e epigenéticas, selando o processo de malignização da lesão neoplásica. Os acontecimentos concernentes aos três primeiros estágios podem estar intimamente relacionados à ação de radicais livres, que causam danos diretos ao DNA, tais como quebra das fitas, ligações cruzadas DNA-proteína e modificações aberrantes de bases nitrogenadas, e estão presentes em grande quantidade no microambiente tumoral. Por fim, a última etapa, que consiste no envio de metástases para outros órgãos e tecidos através do sistema linfático e da corrente sanguínea, pode estar, também, relacionada à ação de radicais livres, na forma de espécies reativas de oxigênio (EROs), que favorecem a atividade de proteases como a elastase, por meio da oxidação dos resíduos de metionina do sítio ativo de inibidores dessas enzimas (KEUN; GIOVANNUCCI, 2019).

As três alterações genéticas e epigenéticas que se destacam como precursoras da maioria dos casos de CCR são a instabilidade cromossômica (CIN, do inglês *chromosomal instability*), o fenótipo de metilação de ilhas CpG (CIMP, do inglês *CpG island methylator phenotype*) e a instabilidade de microsatélites (MSI, do inglês *microsatellite instability*), que estão presentes em, respectivamente, 85%, 20% e 15% dos casos de CCR esporádico. A CIN se manifesta tanto na forma de euploidias e aneuploidias quanto de defeitos estruturais na construção dos cromossomos, que podem ser causados por danos oxidativos às moléculas de DNA. Já o CIMP e a MSI têm em comum a perturbação do equilíbrio de sequências repetitivas de nucleotídeos. O CIMP é caracterizado pela hipermetilação de sequências de dinucleotídeos CG localizadas nas regiões promotoras de genes supressores de tumor, o que inativa a expressão desses genes. No caso da MSI, ocorre modificação do comprimento de sequências de DNA microsatélites, o que prejudica o reparo do DNA, permitindo o agravamento e progressão de danos causados pelas EROs à dupla-fita. Assim, esses

radicais livres podem ativar fatores de transcrição como o *factor nuclear kappa* β (NF- κ β) de forma desregulada, causando a expressão indevida de proto-oncogenes (TOYOKUNI; OKAMOTO; YODOI et al., 1995; KEUN; GIOVANNUCCI, 2019).

Respeitando os quatro eventos centrais e as três principais alterações genéticas e epigenéticas envolvidas no desenvolvimento do CCR, existem três vias carcinogênicas que se destacam na fisiopatologia da doença: a sequência adenoma-carcinoma, a via serrilhada e a via inflamatória. Presente em 85 a 90% dos casos de CCR e fortemente associado à CIN, a sequência adenoma-carcinoma domina a fisiopatologia da doença, sendo iniciada por mutações que inativam o gene supressor de tumor polipose adenomatosa coli (APC), o que desencadeia a hiperativação da via de sinalização *wingless-Type/ β -catenina* (Wnt/ β -catenina), iniciando uma proliferação celular descontrolada e, por conseguinte, a formação de pólipos adenomatosos (adenomas). Em seguida, mutações que atingem o oncogene *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS) favorecem o crescimento dos adenomas recém-formados, enquanto a inativação tardia do gene *tumor protein p53* (TP53), supressor de tumor, colabora com a progressão do CCR (KEUN; GIOVANNUCCI, 2019).

A via serrilhada, por sua vez, se desenvolve, primeiramente, a partir de pólipos hiperplásicos, originados por mutações no oncogene B-RAF serina treonina quinase (BRAF) que favorecem a proliferação descontrolada de células colorretais por meio da ativação da via *mitogen activated protein kinases* (MAPK). Modificações epigenéticas do tipo CIMP promovem, posteriormente, a progressão dos pólipos hiperplásicos para adenomas serrilhados sésseis e, por fim, CCR. Geralmente, a transformação de pólipos pediculados e serrilhados em adenocarcinoma colorretal leva, pelo menos, 10 anos (KEUN; GIOVANNUCCI, 2019).

Por fim, a via inflamatória representa menos de 2% dos casos de CCR e difere das demais em se tratando da ordem de seus eventos, já que, primeiramente, ocorrem mutações no gene TP53, dando origem a displasias de baixo

grau que progridem com o tempo para displasias de alto grau. Posteriormente e menos frequentemente, danos ao gene APC ocorrem de forma tardia na carcinogênese. A displasia que surge no início da transformação neoplásica está atrelada a um processo inflamatório e pode apresentar diversos focos na mucosa colorretal, dificultando o diagnóstico e tratamento precoce, que já se encontra prejudicado por condições como o estresse oxidativo, o qual, além de participar ativamente da carcinogênese, favorece a resistência das células cancerosas à quimioterápicos (TOYOKUNI; OKAMOTO; YODOI et al., 1995; KEUN; GIOVANNUCCI, 2019).

CCR: fatores de risco e fatores protetivos relacionados à dieta e ao estresse oxidativo

Sabe-se que os padrões alimentares interferem diretamente no risco de desenvolvimento do CCR (KEUN; GIOVANNUCCI, 2019). Alguns alimentos vêm sendo relacionados ao balanço oxidativo no corpo humano, podendo atuar tanto como fatores que predisõem a gênese e progressão de neoplasias colorretais quanto como em caráter protetivo, inibindo esses processos (TURNER; LLOYD, 2017; PRICCI; GIRARDI; GIORGIO et al., 2020). Os elementos que se destacam na literatura atual como “vilões” nesse cenário são a carne vermelha e o consumo de álcool (Figura 1), enquanto alguns integrantes da dieta mediterrânea (sobretudo o vinho tinto e o azeite de oliva), folhas verdes e alimentos que contêm antocianina e curcumina têm potencial preventivo (FARINETTI; ZURLO; MANENTI et al., 2017; WANG; YANG; YANG et al., 2018; KEUN; GIOVANNUCCI, 2019; PRICCI; GIRARDI; GIORGIO et al., 2020).

Carne vermelha

O consumo de carne vermelha é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do CCR, por meio de diversas vias, dentre elas a formação de radicais livres (TURNER; LLOYD, 2017; KEUN; GIOVANNUCCI,

2019). O ferro heme contido na carne vermelha induz a expressão aumentada de genes relacionados ao estresse oxidativo (incluindo genes ligados à peroxidação lipídica), especialmente nas células da mucosa colorretal, lesionando a superfície luminal mediante estímulos constantes a longo prazo, além de estimular a proliferação celular nas criptas intestinais e inibir a apoptose nesses sítios (Figura 1). Assim, é importante salientar que o estresse oxidativo corresponde à resposta aguda da mucosa ao ferro heme, enquanto, por outro lado, a citotoxicidade e a proliferação celular nas criptas são consequências tardias dessa estimulação, que podem dar início à carcinogênese (TURNER; LLOYD, 2017).

Embora o dano oxidativo à mucosa colorretal seja desencadeado pelo ferro heme contido na carne vermelha, o consumo regular de vegetais, frutas e grãos pode reduzir a peroxidação lipídica e, por conseguinte, inibir a carcinogênese. Semelhantemente, a ingestão de fosfato de cálcio demonstrou reduzir a concentração de peróxidos lipídicos fecais, inibindo o aparecimento de novas lesões na parede intestinal; tal composto deve, entretanto, ser administrado mediante acompanhamento médico, visto que altas doses de fosfato de cálcio podem induzir a formação de lesões paraneoplásicas (TURNER; LLOYD, 2017).

Álcool

Estima-se que a ingestão de álcool aumente o risco de desenvolvimento de CCR em até 60%, o que está relacionado, principalmente, a mecanismos ligados ao estresse oxidativo e a processos inflamatórios. Um exemplo do papel do álcool na carcinogênese é a ação do malondialdeído (MDA) e do 4-hidroxinônico (4-NHE), metabólitos produzidos a partir da peroxidação lipídica induzida por EROs, que podem afetar diretamente a estabilidade do DNA (Figura 1). A metabolização do etanol é majoritariamente conduzida por meio de me-

canismos oxidativos, nos quais o etanol é convertido em acetaldeído pela enzima álcool desidrogenase (ADH), citocromo P450 2E1 (CYP2E1) ou catalase bacteriana, sendo, posteriormente, transformado em ácido acético pela aldeído desidrogenase (ALDH), CYP2E1 ou pela xantina oxidase combinada à aldeído oxidase (ROSSI; ANWAR; USMAN et al., 2018).

Dentre todas as possíveis vias apresentadas, aquela que envolve o CYP2E1 é a maior produtora de EROs, além de elevar a permeabilidade intestinal, aumentando a exposição da mucosa colorretal a lipopolissacarídeos (LPS), produzidos por componentes da microbiota bacteriana local. Assim, ocorre a instalação de um processo inflamatório crônico que, por sua vez, favorece a carcinogênese (Figura 1). A inflamação intestinal é ainda corroborada pela disbiose e crescimento bacteriano acelerado que o álcool induz no lúmen intestinal, o que gera uma maior concentração de LPS e, conseqüentemente, favorece quadros inflamatórios (ROSSI; ANWAR; USMAN et al., 2018).

Dieta mediterrânea

Ao contrário da tendência ocidental de consumo de carne vermelha em excesso, a dieta mediterrânea é baseada em vegetais, frutas, carboidratos complexos, peixes e frutos do mar substituindo a carne vermelha, e vinho tinto em quantidades controladas, além de ter o azeite de oliva como principal fonte de gordura. Assim, a adesão da dieta mediterrânea está associada a um menor risco de desenvolvimento do CCR. Um dos mecanismos pelos quais essa dieta apresenta tal benefício é a regulação do balanço oxidativo, sendo, nesse sentido, o vinho tinto (derivado das uvas vermelhas) e o azeite de oliva os principais alimentos que desempenham papéis protetivos contra a doença (FARINETTI; ZURLO; MANENT, 2017).

O resveratrol, composto fenólico presente nas uvas vermelhas e no vinho tinto, protege a parede do cólon e reto contra o dano causado pelas EROs por

meio de inúmeras vias (FARINETTI; ZURLO; MANENT, 2017; SCHWINGSHACKL; MORZE; HOFFMANN, 2019). Um desses caminhos é a sirtuína 1 (SIRT1), integrante da família das histonas desacetilases dependentes de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), envolvida na regulação da remodelação da cromatina e na expressão de moléculas antioxidantes, como glutatona-S-transferase (GSH-S-transferase), γ -glutamil cisteína sintetase, e fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH), as quais favorecem o equilíbrio oxidativo (SCHWINGSHACKL; MORZE; HOFFMANN, 2019).

O azeite de oliva, um dos principais integrantes da dieta mediterrânea, tem seu efeito protetivo contra o CCR garantido pela presença de gorduras monossaturadas e, principalmente, pelos potentes antioxidantes oleuropeína e hidroxitirosol em sua composição. Esses componentes interferem nas fases de iniciação, promoção e progressão da carcinogênese, sendo responsáveis por uma redução de 30% na probabilidade de desenvolvimento de cânceres no sistema digestivo, caso sejam ingeridos com certa frequência (FARINETTI; ZURLO; MANENT, 2017). O hidroxitirosol aumenta a atividade de proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) nas células endoteliais, que, por sua vez, favorece a ativação do fator de transcrição *forkhead 3a* (FOXO3a), o qual protege as células colorretais contra o estresse oxidativo induzido pelo peróxido de hidrogênio. Além disso, o hidroxitirosol induz a expressão de SIRT1, enquanto a oleuropeína ativa SIRT1, fortalecendo a ação antioxidativa promovida pelo azeite de oliva (SCHWINGSHACKL; MORZE; HOFFMANN, 2019).

Vegetais com folhas verdes

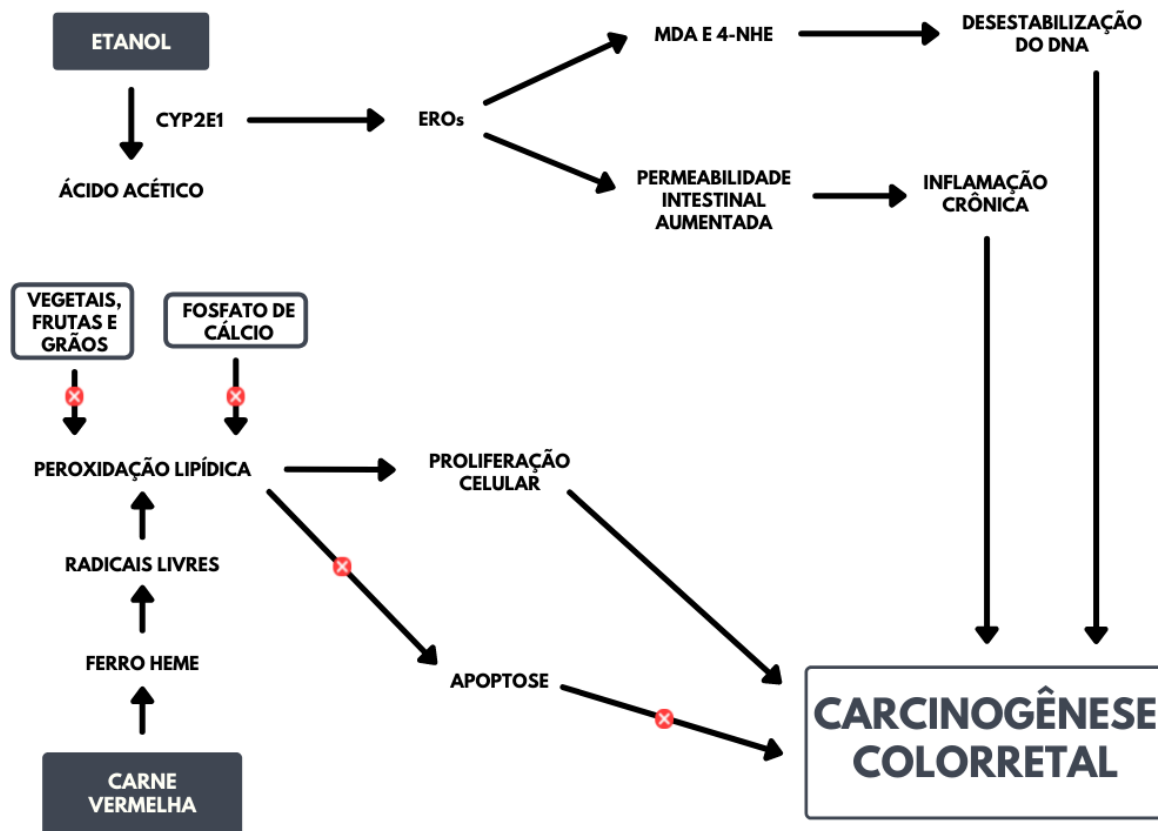
Os vegetais com folhas verdes podem minimizar os danos ao material genético provocados pelo consumo de carne vermelha no contexto do CCR, diminuindo a circulação de radicais livres e, ainda, inibindo quebras na dupla-fita

de DNA em pacientes diabéticos (TURNER; LLOYD, 2017; FRUGÉ; SMITH; RIVIERE et al., 2021). O principal indicativo dos benefícios ao balanço oxidativo trazidos pela ingestão desses vegetais é a redução significativa dos níveis de 8-Oxo-2'-desoxiguanosina (8-Oxo-dG), um dos produtos mais notáveis da oxidação do DNA (FRUGÉ; SMITH; RIVIERE et al., 2021). Sendo assim, além de tais alimentos funcionarem como fonte de fibras alimentares, importantes aliadas na prevenção do CCR, ainda auxiliam quanto à mitigação de danos oxidativos ao DNA (KEUN; GIOVANNUCCI, 2019; FRUGÉ; SMITH; RIVIERE et al., 2021).

Antocianina

Antocianina corresponde a um subgrupo de flavonóides encontrado em vegetais, frutas, soja, chás, nozes e vinho. Possui em sua composição química grupos capazes de doar elétrons, tendo, portanto, atividade antioxidante e anti-inflamatória. Assim, a antocianina atua como fator protetivo contra o CCR, inibindo a proliferação de células colorretais e a progressão do câncer por meio da regulação do balanço oxidativo, evitando os danos causados por EROs à mucosa local (WANG; YANGB; YANGA, 2019). É válido observar que a dieta mediterrânea, descrita anteriormente, pode favorecer o consumo de antocianina, já que ela está presente no vinho tinto e em algumas frutas e vegetais, o que corrobora o potencial protetivo de tal dieta contra neoplasias colorretais (FARINETTI; ZURLO; MANENT, 2017; WANG; YANGB; YANGA, 2019).

Figura 1: Fatores de risco para a carcinogênese colorretal



Fonte: Autor (2022)

* Etanol: a enzima citocromo P450 2E1 (CYP2E1) transforma o etanol em ácido acético, gerando espécies reativas de oxigênio (EROs) durante esse processo. A peroxidação lipídica induzida por EROs produz os metabólitos malondialdeído (MDA) e 4-hidroxinônico (4-NHE), além de aumentar a permeabilidade intestinal, o que induz a desestabilização do DNA e a inflamação crônica, respectivamente, levando à carcinogênese. Carne vermelha: o ferro heme induz a expressão aumentada de genes relacionados à peroxidação lipídica, que estimula a proliferação celular, sobretudo nas criptas intestinais, e inibe a apoptose, favorecendo a carcinogênese. Por outro lado, o consumo de vegetais, frutas e grãos, assim como a ingestão controlada de fosfato de cálcio, inibe a peroxidação lipídica, agindo como fator protetivo contra o câncer colorretal.

Fatores prognósticos do CCR relacionados ao estresse oxidativo

A mensuração da expressão de elementos da família de enzimas NADPH oxidase (NOX), importantes fontes de EROs intracelulares, pode ser muito útil no estabelecimento de prognósticos de indivíduos com CCR, facilitando a es-

colha terapêutica para cada paciente de forma individualizada. Essa família é composta por NOX1 a NOX5, Dual oxidase 1 (DUOX1) e Dual oxidase 2 (DUOX2), estando a expressão de NOX1, 3 e 4, e DUOX1 e 2 especialmente aumentadas em neoplasias colorretais, diferentemente dos tecidos saudáveis. Nesse contexto, NOX4 (de grande importância na transdução de sinal de EROs) e NOX5 estão significativamente associadas a um prognóstico ruim no CCR, enquanto NOX1 e DUOX2 se relacionam com um prognóstico melhor (CHO; KIM; EUN, 2018).

Os mecanismos pelos quais os integrantes da família NOX exercem influência no prognóstico de pacientes com CCR ainda não estão bem elucidados. Por outro lado, sabe-se que a enzima NOX4, expressa em maior quantidade em estágios avançados do CCR, induz a angiogênese no ambiente tumoral por meio do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), estimulando a proliferação, a geração de metástases e, conseqüentemente, resultando em um prognóstico pouco favorável. Assim, NOX4 vem sendo consolidada como um marcador prognóstico independente para CCR e pode ser de grande valor na escolha de um esquema terapêutico mais adequado à realidade de cada indivíduo (CHO; KIM; EUN, 2018).

Aspectos terapêuticos relacionados ao estresse oxidativo

Curcumina: propriedades protetivas e terapêuticas

A curcumina é um polifenol com propriedades antioxidantes que ocorre em alimentos como o açafrão-da-Índia, e é comumente utilizada como componente de fórmulas dietéticas originadas de plantas, e em temperos e cosméticos. Ela se difunde através da membrana celular e atinge o retículo endoplasmático, mitocôndrias e núcleo, exercendo tanto funções quimiopreventivas quanto antimetastáticas e antiangiogênicas, ou seja, previne tanto a iniciação quanto a progressão do CCR. A ingestão de curcumina demonstrou, também, reduzir o

número e tamanho de pólipos intestinais, além de diminuir a inflamação e focos locais de displasia (PRICCI; GIRARDI; GIORGIO, 2020).

Os mecanismos que proporcionam os benefícios supracitados podem ser, por vezes, antagônicos. Isso porque, enquanto a curcumina possui propriedades antioxidantes, reduzindo a circulação de radicais livres, ela também exerce seus efeitos por meio da geração de EROs, as quais causam a lise das membranas mitocondriais e, conseqüentemente, a morte de células cancerosas no contexto do CCR. A inibição da proliferação de células tumorais HTC-116 e a indução da apoptose de uma variedade de células envolvidas na carcinogênese colorretal, através de danos oxidativos causados por EROs, são exemplos da atividade antitumoral dessa substância (PRICCI; GIRARDI; GIORGIO, 2020).

Embora a curcumina já possua efeitos positivos na prevenção e tratamento do CCR quando consumida isoladamente, por possuir baixa solubilidade em água, sua combinação com partículas que facilitam sua absorção, como o 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN38), proporciona respostas mais robustas no combate à doença. A administração oral da curcumina junto ao SN38 demonstrou, em testes realizados em animais, elevar a resposta antitumoral em comparação à administração isolada da curcumina, sendo capaz de reduzir o número e diâmetro dos tumores, além de diminuir a mortalidade. Portanto, dadas as características protetivas e terapêuticas contra o CCR que a curcumina vem apresentando, mais estudos devem ser conduzidos a fim de averiguar seu potencial de se tornar uma terapia consolidada para a redução da mortalidade e melhora da qualidade de vida de pacientes com CCR (PRICCI; GIRARDI; GIORGIO, 2020).

Exercícios físicos

A realização de exercícios físicos possui diferentes efeitos no CCR conforme a sua intensidade. Exercícios de intensidade moderada demonstraram reduzir a excreção urinária de 8-Oxo-dG, indicando uma diminuição dos da-

nos oxidativos ao DNA causados por radicais livres em pacientes com CCR. Já a prática de exercícios de alta intensidade aumentou a excreção urinária de 8-Oxo-dG, sugerindo o efeito inverso. Os mecanismos pelos quais tais resultados são observados ainda não estão bem elucidados, indicando a necessidade de novos estudos quanto ao potencial terapêutico da realização de exercícios físicos contra o CCR (ALLGAYER; OWEN; NAIR et al., 2008).

Conclusão

O estresse oxidativo exerce grande influência sobre a fisiopatologia do CCR. Tendo isso em vista, existem alimentos e formulações dietéticas que podem prejudicar, tais como a carne vermelha e o álcool, ou favorecer (elementos da dieta mediterrânea, vegetais com folhas verdes, antocianina e curcumina) o equilíbrio do balanço oxidativo, essencial na manutenção da saúde humana. A mensuração da expressão de algumas enzimas relacionadas ao estresse oxidativo, especialmente a NOX4, pode ser utilizada no estabelecimento do prognóstico de pacientes com CCR, auxiliando na escolha terapêutica.

Além disso, a ingestão de curcumina e a prática de exercícios físicos de intensidade moderada têm grande potencial terapêutico contra o CCR, podendo reduzir o número de focos e o tamanho dos tumores colorretais, enquanto a realização de exercícios físicos de alta intensidade pode piorar o prognóstico dos pacientes. Assim, mais estudos que relacionem o CCR aos elementos concernentes ao estresse oxidativo devem ser conduzidos a fim de elucidar as potencialidades dessa relação.

Referências

ALLGAYER, H.; OWEN, R. W.; NAIR, J. *et al.* Short-term moderate exercise programs reduce oxidative DNA damage as determined by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry in patients with colorectal carcinoma following primary treatment. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 43, n. 8, p. 971–978, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Brasília, 2010. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTIwNg==>. Acesso em: 25 out. 2021.

CHO, S. Y.; KIM, J. S.; EUN, H. S. *et al.* Expression of NOX Family Genes and Their Clinical Significance in Colorectal Cancer. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 63, n. 9, p. 2332–2340, 2018.

FARINETTI, A.; ZURLO, V.; MANENTI, A. *et al.* Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review. **Nutrition**, v. 43–44, p. 83–88, 2017.

FRUGÉ, A. D.; SMITH, K. S.; RIVIERE, Aaron J. *et al.* A Dietary Intervention High in Green Leafy Vegetables Reduces Oxidative DNA Damage in Adults at Increased Risk of Colorectal Cancer: Biological Outcomes of the Randomized Controlled Meat and Three Greens (M3G) Feasibility Trial. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1220, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 25 out. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2021. 1 base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> (abre em nova janela). Acesso em: 25 out. 2021.

KEUM, N.; GIOVANNUCCI, E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. **Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, n. 12, p. 713–732, 2019.

PARISI, E.; SOROLLA, A.; MONTAL, R. *et al.* Prognostic Factors Involved in the Epithelial–Mesenchymal Transition Process in Colorectal Cancer Have a Preponderant Role in Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cancers**, v. 12, n. 11, p. 3330, 2020.

PRICCI, M.; GIRARDI, B.; GIORGIO, F. *et al.* Curcumin and Colorectal Cancer: From Basic to Clinical Evidences. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 7, p. 2364, 2020.

ROSSI, M.; ANWAR, M. J.; USMAN, A. *et al.* Colorectal Cancer and Alcohol Consumption—Populations to Molecules. **Cancers**, v. 10, n. 2, p. 38, 2018.

SCHWINGSHACKL, L.; MORZE, J.; HOFFMANN, G. Mediterranean diet and health status: Active ingredients and pharmacological mechanisms. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 6, p. 1241–1257, 2020.

TOYOKUNI, S.; OKAMOTO, K.; YODOI, J. *et al.* Persistent oxidative stress in cancer. **FEBS letters**, v. 358, n. 1, p. 1–3, 1995.

TURNER, N. D.; LLOYD, S. K. Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. **Experimental Biology and Medicine**, v. 242, n. 8, p. 813–839, 2017.

WANG, X.; YANG, D.; YANG, L.; *et al.* Anthocyanin Consumption and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 38, n. 5, p. 470–477, 2019.

CAPÍTULO 5

CÂNCER DE MAMA

Ana Paula Geraldi Norbah

Débora Tavares de Resende e Silva

Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

Doi: 10.48209/978-65-5417-268-6

Introdução

O câncer de mama é uma neoplasia diagnosticada frequentemente em mulheres, sendo caracterizado por um crescimento irregular e proliferação descontrolada de células, causados por inúmeras alterações no material genético e na expressão gênica. Além disso, o tecido mamário é sensível ao desenvolvimento de câncer por várias razões, dentre estas, destaca-se o hormônio feminino estrogênio, o qual estimula a divisão das células mamárias (FORCADOS et al., 2017).

Nesse contexto, Sung et al. (2021) traz que o câncer de mama é a neoplasia mais diagnosticada entre as mulheres e a principal causa de morte, com uma estimativa de 2,3 milhões de novos casos (11,7%). É a quinta causa de mortalidade por câncer em todo o mundo, com 685.000 mortes, sendo que entre as mulheres, o câncer de mama é responsável por 1 em cada 4 casos de câncer e por 1 em cada 6 mortes por câncer, ocupando o primeiro lugar em incidência na grande maioria dos países (159 de 185 países).

Para o Brasil, estimam-se 66.280 casos novos de câncer de mama para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de

61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres. Sabe-se que não existe somente um fator de risco para câncer de mama, no entanto a idade acima dos 50 anos é considerada o mais importante, além de fatores genéticos, menopausa tardia, obesidade, sedentarismo e exposições frequentes a radiações ionizantes (INCA, 2020).

Estudos moleculares e genéticos recentes têm destacado que o câncer de mama é um grupo altamente heterogêneo de doenças, que diferem em seu prognóstico e resposta ao tratamento. A detecção precoce, terapias novas e aprimoradas e regimes de tratamento mais eficazes para o câncer de mama estão atualmente no foco das pesquisas científicas (LISON et al., 2021).

O câncer é caracterizado por um crescimento irregular de células, causado por inúmeras alterações no material genético e na expressão gênica. O tecido mamário é sensível ao desenvolvimento de câncer por várias razões, dentre estas, está o hormônio feminino estrogênio o qual estimula a divisão das células mamárias. Atualmente, existem inúmeros relatos experimentais sobre as diferentes atividades biológicas contra o câncer de mama e a carcinogênese, no entanto, o papel das espécies reativas de oxigênio (EROs) na etiologia e progressão do câncer de mama vem sendo o foco de inúmeros estudos (FORCADOS et al., 2017).

Dessa maneira, visando a relevância epidemiológica desta temática concomitante com a importância da detecção precoce e novas terapias adjuvantes, este capítulo irá abordar aspectos gerais do câncer de mama, fatores de risco e fisiopatologia, alterações celulares mediadas pelas EROs, bem como as novas opções terapêuticas relacionadas com o estresse oxidativo.

Fisiopatologia

Considerando a importância do câncer de mama no cenário da saúde, torna-se relevante compreender as vias fisiopatológicas envolvidas no seu desenvolvimento e controle. Nesse sentido, o câncer de mama ocorre quando há crescimento celular desregulado dentro de qualquer um dos componentes

da mama (lóbulos, ductos, tecido adiposo e tecido linfático), onde cerca de 80% dos casos começam no epitélio do ducto mamário. Esse crescimento desregulado começa com modificações no ciclo celular, devido a alterações na informação genética, resultando inicialmente em um nódulo mamário indolor (ARAÚJO et al., 2021).

Os tumores de mama geralmente iniciam a partir da hiperproliferação ductal, e então proliferam em tumores benignos ou mesmo carcinomas metastáticos após estimulação constante por vários fatores carcinogênicos. O microambiente tumoral, como as influências estromais ou de macrófagos, desempenha papel fundamental na iniciação e progressão do câncer de mama. Os macrófagos podem gerar um microambiente inflamatório mutagênico, que pode promover a angiogênese e permitir que as células cancerosas escapem da rejeição imune (SUN et al., 2017).

Após a formação do nódulo mamário, o câncer de mama pode avançar para outros tecidos e órgãos, sendo chamado de processo metastático, o qual envolve alterações nas adesões celulares e na matriz extracelular, o que se deve a alterações na expressão de moléculas de adesão, como a E-caderina, e na atividade das metaloproteinases de matriz (MMPs). No entanto, para migrar para locais secundários, o tumor se difunde através de êmbolos plaquetários e alterações na adesão das células endoteliais, permitindo que as células tumorais passem para outros locais. Quando outros tecidos são afetados, ocorrem alterações na matriz extracelular e inicia-se o processo de angiogênese e proliferação em metástase (ARAÚJO et al., 2021).

Classificação do câncer de mama

O câncer de mama é dividido em invasivo e não invasivo, sendo subdividido em subtipos histológicos diferentes. O câncer de mama não invasivo é um câncer que não se estende para além do lóbulo ou ductos onde se situa. Já no câncer de mama invasivo, as células cancerosas se disseminam de dentro dos

lóbulo ou ductos, e se dividem nas proximidades do tecido mamário. As células cancerosas podem se disseminar dos tecidos mamários para diferentes partes do corpo, através do sistema linfático ou da circulação sistêmica (AKRAM et al., 2017).

Os cânceres de mama compreendem tumores de amplo espectro que apresentam variação quanto à sua apresentação clínica, comportamento e morfologia. Quanto à classificação molecular, podem ser divididos em subtipos moleculares com base nos níveis de expressão gênica: Luminal A, Luminal B, enriquecido com HER2 e *basal-like* ou triplo negativo (YUKASIEWICZ et al., 2021).

O subtipo luminal A é positivo para o receptor de hormônio (receptor de estrogênio (RE)+ e/ou receptor de progesterona (RP)+) e negativo para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). São de baixo grau e tendem a crescer lentamente, possibilitando um melhor prognóstico. O Luminal B é positivo para receptor de hormônio (RE+ e/ou RP+) e HER2-positivo ou HER2-negativo. Geralmente crescem um pouco mais rápido que o subtipo luminal A. O subtipo Triplo Negativo é negativo para receptor de hormônio (RE- e RP-) e negativo para HER2. Este subtipo tem uma alta taxa de metástases. Por fim, o subtipo enriquecido com HER2 é negativo para receptor de hormônio (RE- e RP-) e positivo para HER2 (LISON et al., 2021).

Os cânceres de mama luminais são tumores RE-positivos que abrangem quase 70% de todos os casos de câncer de mama na população. Os tumores luminais A, apresentam uma baixa expressão de genes relacionados à proliferação celular, sendo que clinicamente são de baixo grau, de crescimento lento e tendem a ter um bom prognóstico. No entanto os tumores luminais B são de grau mais alto e têm pior prognóstico, além disso, possui alta expressão de genes relacionados à proliferação por exemplo, Ki67 e aurora kinase A (AURKA) (YUKASIEWICZ et al., 2021).

Os tumores triplo negativos, constituem aproximadamente 15% de todos os tipos de câncer de mama e tem um pior prognóstico. O subtipo enriquecido com HER2 exibe alta expressão de HER2 e proliferação de genes relacionados,

e geralmente são negativos para RE e/ou RP. Recentemente, um novo subtipo classificado como baixa claudina também foi identificado como triplo negativo (HER2, RE, RP negativos), mas difere do *basal-like* pelo baixa expressão de Ki67 e alta expressão de genes relacionados à transição epitelial mesenquimal (HECHT et al., 2021).

As recentes atualizações no estadiamento do câncer de mama pelos marcadores biológicos melhoraram a predição do resultado em comparação ao estadiamento anterior, baseado apenas nas características anatômicas da doença, possibilitando o diagnóstico precoce e tratamento inicial breve (YUKASIEWICZ et al., 2021).

Diagnóstico e fatores de risco associados ao câncer de mama

Com relação ao diagnóstico, as pesquisas trazem uma diminuição significativa na mortalidade por câncer de mama nos Estados Unidos, atribuído ao constante aprimoramento tanto na mamografia de rastreamento, histórico e exame físico, quanto ao manejo adequado. A realização do autoexame das mamas é controversa, porque a vantagem em condições de redução de óbitos não foi visualizada. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), melhorar os resultados e a sobrevida do câncer de mama pela detecção precoce continua sendo a base mais importante na prevenção e tratamento (AKRAM et al., 2017).

Nesse sentido, existem inúmeras pesquisas que discutem a realização de ultrassom de triagem adjuvante em mulheres de risco elevado com tecido mamário espesso, muitas vezes fornecendo um resultado falso-negativo. A ultrassonografia permite a detecção de tumores de mama particularmente em mamas grossas, onde a sensibilidade da mamografia é menor, sendo possível identificar o tamanho e a localização do tumor, sendo necessário ser biopsiado para descartar o câncer. Desta forma, este exame está rapidamente se tornando um procedimento de rotina para o diagnóstico de nódulos em mulheres jovens (AKRAM et al., 2017).

Ainda neste contexto, a mamografia é um método de triagem eficaz, e utiliza raios-X de baixa energia para obter imagens de alta resolução da mama, com duração do exame de apenas cerca de 20 minutos, e não requer nenhum agente de aumento de contraste. Outro exame de imagem utilizado é a ressonância magnética (RM), sendo mais sensível que a mamografia em mulheres de alto risco, especialmente na detecção do carcinoma ductal invasivo. Comparada à mamografia, a RM não é afetada pela densidade da mama e tem vantagens na detecção de câncer de mama primário oculto. Considerando sua sensibilidade, a RM pode ser uma escolha útil em grupos de alto risco, quando os resultados da mamografia são normais (SUN et al., 2017).

A imuno-histoquímica (IHC) tornou-se um componente importante no diagnóstico do câncer de mama. Embora a coloração com hematoxilina e eosina seja a base primária para o diagnóstico das patologias da mama, os exames imunohistoquímicos fornecem informações valiosas que auxiliam no diagnóstico dos diferentes tipos de câncer de mama, especialmente em relação aos subtipos moleculares (AKRAM et al., 2017).

Quanto aos fatores de risco relacionados ao câncer de mama, estão principalmente o sexo feminino, idade avançada, nível de estrogênio, histórico familiar, presença de mutações genéticas específicas e estilo de vida. Nesse contexto, os autores nos trazem que além do sexo feminino, o envelhecimento é um dos fatores de risco mais importantes para o câncer de mama, pois a sua incidência está altamente relacionada ao aumento da idade (SUN et al., 2017).

Dentre os fatores de risco, Yukasiewicz et al. (2021) classifica os mesmos em modificáveis e em não modificáveis (Tabela 1).

Tabela 1: Fatores de risco modificáveis e não modificáveis.

Fatores não modificáveis	Fatores modificáveis
Sexo feminino	Terapia de reposição hormonal
Histórico familiar	Dietilestilbestrol
Raça/etnia	Atividade física
Gravidez e amamentação	Sobrepeso/obesidade
Período menstrual e menopausa	Ingestão de álcool/fumante
História prévia de câncer de mama	Ingestão de alimentos processados
Doenças de mama não cancerosas	Suplementação insuficiente de vitaminas
Radioterapia anterior	Exposição excessiva a luz artificial
	Exposição a produtos químicos
	Outras drogas

Fonte: Os autores (2022), adaptado de Yukasiewicz et al., (2021).

O sexo feminino constitui um dos principais fatores associados a um risco aumentado de câncer de mama devido a estimulação hormonal, pois as mulheres têm células mamárias que são muito vulneráveis a estrogênio e progesterona, já os homens apresentam níveis insignificantes de estrogênio. Os estrogênios e andrógenos circulantes estão positivamente associados a um aumento de risco de câncer de mama (YUKASIEWICZ et al., 2021).

Com relação ao histórico familiar, quase um quarto de todos os casos de câncer de mama estão relacionados com mulheres cuja mãe ou irmã tiveram câncer de mama. Fatores reprodutivos como a menarca precoce, menopausa tardia, idade avançada da primeira gravidez e baixa paridade podem aumentar o risco de câncer de mama. O estrogênio endógeno é geralmente produzido pelo ovário em mulheres na pré-menopausa, e a ooforectomia pode reduzir o risco de câncer de mama (SUN et al., 2017).

As mulheres com histórico de câncer de ovário, endométrio ou cólon têm risco 1 a 2 vezes maior de desenvolver carcinoma de mama. Uma mulher que teve câncer de mama tem um risco aumentado de ocorrência do câncer de mama na outra mama. Além disso, o câncer de mama ocorre principalmente em

mulheres obesas, uma vez que a gordura corporal também está envolvida na síntese de estrona, um tipo de estrogênio (AKRAM et al., 2017).

Dentre os fatores modificáveis, estudos ressaltam que a ingestão de dietilstilbestrol durante a gravidez está associada a um risco aumentado de câncer de mama não apenas nas mães, mas também na criança. Quanto à prática de atividade física e a ocorrência de câncer de mama, ela atua como um fator de prevenção, pelo fato de reduzir a exposição aos hormônios sexuais endógenos, alterando as respostas do sistema imunológico ou os níveis do fator de crescimento semelhante à insulina-1. Pesquisas afirmam que o consumo excessivo de álcool é um fator que pode aumentar o risco de malignidades no trato gastrointestinal; no entanto, foi provado que também está ligado ao risco de câncer de mama, assim como o uso de tabaco (YUKASIEWICZ et al., 2021) e a ingestão excessiva de gordura na dieta. O consumo de álcool pode elevar o nível de hormônios relacionados ao estrogênio no sangue e desencadear as vias dos receptores de estrogênio. Dieta com excesso de gordura, especialmente a gordura saturada, está associada à mortalidade e mau prognóstico em pacientes com câncer de mama (SUN et al., 2017).

Contudo, o estabelecimento de programas de prevenção primária do câncer de mama continua sendo um desafio de saúde pública. No entanto, os esforços para diminuir o excesso de peso corporal e o consumo de álcool, incentivar a prática de atividade física e o aleitamento materno, podem ter um impacto na redução da incidência do câncer de mama em todo o mundo. Os programas de rastreamento de câncer de mama em toda a população visam reduzir a mortalidade por câncer de mama por meio da detecção precoce e tratamento eficaz (SUNG et al., 2021).

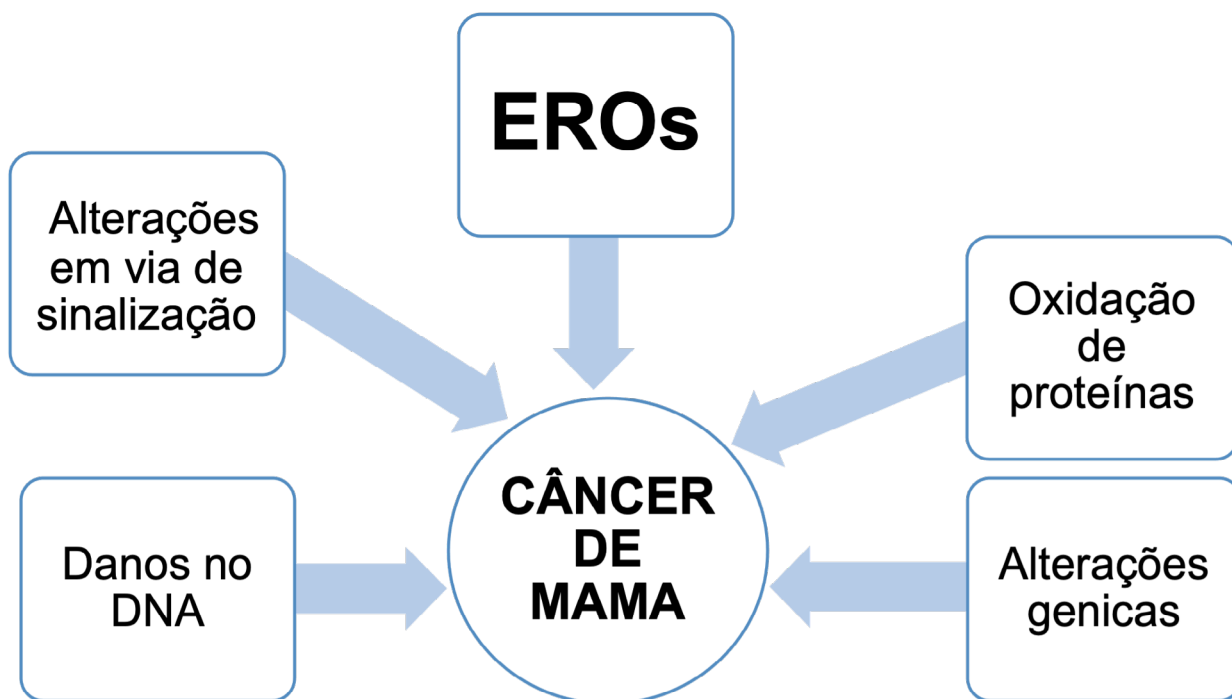
O papel do estresse oxidativo no desenvolvimento do câncer de mama

As EROs são pequenas moléculas derivadas de oxigênio na forma de radicais livres ou não radicais. Inicialmente, entendia-se que essas moléculas

eram apenas resíduos metabólicos, deletérios para ácidos nucleicos, lipídios e proteínas; cientistas, no entanto, descobriram que as EROs são usadas pelas células como mensageiros para ativar diferentes sistemas de sinalização fisiológica. Quando ocorre um desequilíbrio nesse sistema, temos o processo de estresse oxidativo, o qual causa a alteração de moléculas intracelulares, como DNA e RNA, onde estas alterações podem ser influenciadas por diversas fontes endógenas e exógenas as quais desencadeiam a produção de EROs (COSENTINO et al., 2019).

Segundo Chikara et al. (2018), níveis elevados de EROs contribuem para a progressão da carcinogênese, gerando instabilidade genômica adicional, aumentando o potencial metastático das células tumorais. Células cancerosas isoladas do sangue circulante e de sítios de tumores secundários demonstraram apresentar níveis mais elevados de EROs de derivados citoplasmáticos e mitocondriais, do que aqueles de seus tumores primários. De fato, vários estudos apoiam o papel das EROs no início da metástase tumoral em modelos animais de alguns tipos de câncer, dentre estes o câncer de mama.

Figura 1- Participação das EROs no desenvolvimento do câncer de mama.



Fonte: Elaborado pelo autor, (2022).

Legenda: Fatores endógenos e exógenos podem levar ao aumento intracelular de EROs, resultando na oxidação de proteínas, alterações em vias de sinalização, danos no DNA e alterações na expressão gênica, fatores estes que contribuem para o desenvolvimento do câncer de mama.

As células cancerosas possuem níveis moderados a altos de estresse oxidativo, mas curiosamente o estresse oxidativo moderado a alto não causa morte celular imediata. Nesse sentido, a atividade constante das EROs sobre lipídios, DNA e proteínas promove modificações importantes na fisiologia celular, que podem interferir no seu funcionamento normal em condições inflamatórias crônicas, como o câncer (PANIS et al., 2015).

A iniciação do tumor é caracterizada por alterações irreversíveis no DNA, como mutações pontuais ou aberrações cromossômicas. O acúmulo de alterações permanentes no genoma é crucial para o início e progressão do tumor, e níveis elevados de lesões oxidativas no DNA têm sido implicados na etiologia de vários tipos de câncer, incluindo o câncer de mama. Assim, as EROs são consideradas tanto iniciadoras quanto promotoras, pois atuam como agentes indutores de mutações e podem interferir nas vias de sinalização (HECHT et al., 2021).

Tumores com capacidade proliferativa aumentada, como o câncer de mama, produzem altos níveis de EROs durante seus ciclos de isquemia, reperfusão e angiogênese, resultando em uma sinalização de crescimento superior. Os autores ressaltam ainda que o DNA obtido de carcinomas de mama apresenta maior dano oxidativo do que a mama não tumoral adjacente, sugerindo que as células tumorais estão mais expostas ao estresse oxidativo in situ do que os tecidos não tumorais proximais ou distantes. No entanto, este fato sugere que o câncer pode potencialmente induzir danos oxidativos nas células normais circundantes (PANIS et al., 2015).

Estudos trazem que o DNA dos carcinomas de mama contém altas concentrações de modificações de bases, onde um nível aumentado de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) foi observado em tecidos malignos RE-positivos. Ainda, foi observado um aumento do nível de 8-OHdG no DNA de tumores

em estágio inicial em comparação ao DNA de tumores em estágio avançado, o que sugere que o estresse oxidativo pode desempenhar um papel importante nas fases iniciais da carcinogênese. Alterações causada no DNA das células mamárias são prováveis produzida pelas EROs gerado pelo estresse oxidativo induzido pelo estrogênio em combinação com a proliferação mediada por receptor de células danificadas (HECHT et al., 2021).

A detecção de 8-OHdG no soro sanguíneo é relatada como tendo valor prognóstico. Nesse sentido, o estrogênio é um dos principais impulsionadores da produção de EROs mitocondriais. Ativa proteínas redox sensíveis envolvidas na proliferação celular e vias anti-apoptóticas, com o intuito de sustentar tal sinalização sem risco de parada do ciclo celular e apoptose. O estrogênio também aumenta uma resposta antioxidante, induzindo, por exemplo, o fator nuclear derivado de eritróide-2 (NRF2) (COSENTINO et al., 2019).

Estresse oxidativo e seus potenciais terapêuticos no câncer de mama

Os processos de estresse oxidativo e inflamação crônica estão intimamente relacionados, e a falha em bloquear esses processos pode resultar em alterações genéticas/epigenéticas que incentivam o início da carcinogênese. Vários estudos mostraram que o estresse oxidativo afeta várias vias de sinalização associadas à proliferação celular (JELIC et al., 2021).

Orhana et al. (2018) nos traz que a regulação da homeostase redox é muito importante porque o aumento do estresse oxidativo participa de todas as fases da carcinogênese (iniciação, promoção e progressão). Uma das estratégias terapêuticas é aumentar a capacidade de defesa antioxidante, que consequentemente reduz as EROs. No entanto, clinicamente, o uso de antioxidantes altera a eficiência da terapia e até, em alguns casos, aumenta a formação e progressão tumoral. Por exemplo, a citotoxicidade induzida por tamoxifeno em células da linhagem de câncer de mama MCF-7 foi reduzida por concentrações farma-

cológicas de vitamina C intracelular, uma vez que eliminou EROs e forneceu proteção contra a peroxidação lipídica.

O NRF2 é o principal regulador mestre redox, e seu inibidor, Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1), em condições de estresse oxidativo, sofre uma mudança conformacional que permite a dissociação de NRF2, e consequente translocação para o núcleo, onde aumenta a transcrição de diferentes agentes anti-EROs. Nesse sentido, inúmeras evidências mostram que NRF2 é superexpresso no câncer de mama, onde promove a sobrevivência celular, proliferação, migração e metástase (COSENTINO et al., 2019).

Certos antioxidantes e compostos polifenólicos foram relatados exercendo efeitos antiproliferativos nas células cancerosas da mama. A atividade de citocinas inflamatórias (interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), fatores de transcrição (fator nuclear-kB, proteína ativadora-1)), e produtos genéticos ligados à sobrevivência e proliferação celular, podem ser modificados por tais compostos polifenólicos. Antioxidantes, como glutathione e tioredoxina, podem eliminar diretamente EROs, doando seus átomos de hidrogênio para espécies reativas, convertendo-as em formas menos radicais (FORCADOS et al., 2017).

Existem muitos antioxidantes dietéticos, sintéticos e endógenos que estão sendo amplamente investigados. Os antioxidantes com alto potencial para serem usados como agentes terapêuticos para o câncer de mama em estudos pré-clínicos e clínicos são a melatonina, resveratrol, curcumina, vitamina E, vitamina C, vitamina D, carotenóides, hidroxitirosol, galato de epigallocatequina, selênio e alguns antioxidantes sintéticos (LISON et al., 2021).

Nesse contexto, a suplementação de vitaminas vem sendo tema de estudo como método terapêutico para o câncer de mama. Embora muitos estudos, especialmente casos-controles, sugiram que existe uma associação entre a suplementação vitamínica e a redução do risco de câncer de mama, os resultados gerais não fornecem evidências claras para essa associação em relação às vitaminas E, C e D (ORHANA et al., 2018).

Os antioxidantes podem reduzir as concentrações de EROs, prevenindo a morte celular dependente de EROs. Nesse sentido, podemos destacar o papel dos MicroRNAs (miRNAs) na regulação do status redox, tornando-as alvos ou ferramentas hipotéticas e importantes para a terapia do câncer de mama. O uso geral de miRNAs como opção terapêutica ainda não apresentou resultados relevantes, mas inúmeras evidências têm sido fornecidas ao longo dos anos em favor de tal solução, especialmente em oncologia. Assim, é importante explorar mais detalhadamente os mecanismos por trás da regulação do status redox para melhor definir quais vias podem ser propostas como alvos terapêuticos (COSENTINO et al., 2019).

Conclusão

O câncer de mama é uma das neoplasias mais preocupantes em âmbito mundial e nacional, pela alta incidência e prevalência, sendo atualmente o foco de novos estudos e pesquisas que visam melhorar as técnicas de prevenção, diagnóstico e métodos terapêuticos inovadores. Nesse sentido, a relação do câncer de mama com o estresse oxidativo vem ao encontro destas novas pesquisas, com o intuito de melhorar o prognóstico e propor alternativas terapêuticas.

Contudo, fica claro que o estresse oxidativo está intimamente relacionado com a fisiopatologia do câncer de mama e contribui no crescimento tumoral. Assim, medidas que inibem esse processo podem prevenir e/ou diminuir a proliferação de células neoplásicas, ou até mesmo proteger as células não neoplásicas do processo de carcinogênese. Dentre esses métodos terapêuticos podemos ressaltar os métodos antioxidantes, dietéticos, sintéticos e endógenos. Dessa maneira, estudos que aprimoram essas novas técnicas terapêuticas são de suma importância para o diagnóstico e prognóstico de pacientes acometidos por esta patologia.

Referências

ARAÚJO, B.J., KERKHOFF, V.V., MACIEL, O.V.F.S, et al. Visando a via purinérgica no câncer de mama e suas aplicações terapêuticas. **Machine Translated by Google**, 2021.

AKRAM, M., IQBAL, M., DANIYAL, M., et al. Awareness and current knowledge of breast cancer. **Biological Research**, 2017.

CHIKARA, S., NAGAPRASHANTHA, D.L., SINGHAL, J., et al. Oxidative stress and dietary phytochemicals: role in cancer chemoprevention and treatment. **Cancer Letters**, v. 413, 2018.

COSENTINO, G., PLANTAMURA, I., CATALDO, A., et al. MicroRNA and Oxidative Stress Interplay in the Context of Breast Cancer Pathogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n.0, 2019. Disponível em: Acesso em: 25 out. 2021.

FORCADOS, E.G., JAMES, B.D., SALLAU, B.A., et al. Oxidative Stress and Carcinogenesis: Potential of Phytochemicals in Breast Cancer Therapy. **Nutrition and Cancer**, v. 0, n. 0, 2017.

HECHT, F., PESSOA, F.C., GENTILE, B.L, et al. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. **Tumor Biol**, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 18 mar. 2022.

LISON, G.C., BLAYA, L.J., TEJADA, L.A., et al. Antioxidants for the Treatment of Breast Cancer: Are We There Yet?. **Review antioxidants**, v. 10, n. 0, 2021. Disponível em: Acesso em: 25 out. 2021.

ORHANA, G.H., INCEB, E., KONYARC, D., et al. The Role of Oxidative Stress Modulators in Breast Cancer. **Bentham Science Publishers**, v.25, n.33, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28699501/>. Acesso em: 10 jan. 2022.

PANIS, C. et al. Can Breast Tumors Affect the Oxidative Status of the Surrounding Environment? A Comparative Analysis among Cancerous Breast, Mammary Adjacent Tissue, and Plasma. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, p. 6429812, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26697139/> . Acesso em: 10 jul. 2022.

SUN, S., ZHAO, Z., YANG, Z., et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. **International Journal of Biological Sciences**, v.13. n.0, p. 1387-1397, 2017.

SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, L.R., et al. Estatísticas Globais do Câncer 2020: Estimativas Globais de Incidência e mortalidade em todo o mundo para 36 cânceres em 185 Países. **Globocan**, 2021.

YUKASIEWICZ, S., CZECZELEWSKI, M., FORMA, A., et al. Breast Cancer Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies An Updated Review. **Review cancers**, v.13, n.0, 2021. Disponível em: Acesso em: 25 out. 2021.

CAPÍTULO 6

CÂNCER DE PELE: MELANOMA

Aline Mânica

Andressa Tiecher Simionatto

Tanise Persson

Doi: 10.48209/978-65-5417-268-7

Introdução

O melanoma cutâneo pode ser definido como um tumor maligno, que se forma a partir da transformação danosa dos melanócitos. Os melanócitos da epiderme são os mais comuns sítios de desenvolvimento de melanomas, porém, tumores primários podem ser encontrados nas células de revestimento de mucosas das vias respiratórias, ocular, geniturinárias e gastrointestinais (VALKO-ROKYTOVSKÁ *et al.*, 2018).

A epiderme contém dois tipos de células: as células de Langerhans e os melanócitos. As células de Langerhans são células dendríticas processadoras de antígenos e os melanócitos são as células produtoras do pigmento melanina. O pigmento melanina é sintetizado em organelas especiais dos melanócitos, chamadas de melanossomas, em uma cascata enzimática envolvendo principalmente a tiroquinase e suas proteínas (BANDARCHI *et al.*, 2010; JUNQUEIRA; CARNEIRO; ABRAHAMSOHN, 2017).

Os melanócitos são embriologicamente derivados a partir de uma população germinativa de melanoblastos originários de células da crista neural, pouco

tempo após o fechamento do tubo neural. Na maioria das espécies, os melanoblastos começam o processo de melanização imediatamente antes ou logo depois de alcançar seu destino (JUNQUEIRA; CARNEIRO; ABRAHAMSOHN, 2017).

Dois tipos de pigmentos são produzidos, o marrom/preto que exibe características fotoprotetoras, e o laranja/amarelo que tem fraca propriedade fotoprotetora. A melanina fornece uma eficiente proteção contra os efeitos prejudiciais da radiação ultravioleta (UV), por reduzir o dano causado ao DNA e a instabilidade genômica causados pela radiação (BANDARCHI et al., 2010; CALLAHAN; FLAHERTY; POSTOW, 2016)

O melanoma surge então a partir da transformação maligna dos melanócitos, a partir de fatores ambientais e genéticos. O acúmulo sequencial de danos ao DNA causado por fatores ambientais associado a predisposição genética caracteriza o melanoma como uma doença multifatorial. O fator de risco ambiental mais considerável, é o dano ocasionado pela radiação ultravioleta A (UVA) e B (UVB), relacionado principalmente à histórico de queimaduras solares (intermitentes a intensa quanto a exposição crônica cumulativa), particularmente nos primeiros vinte anos de vida (BEHRENSI *et al.*, 2018).

Além das alterações genéticas, existem alguns fatores de risco associados ao desenvolvimento do melanoma: número elevado de nevos melanocíticos na pele (>100) – geralmente hiperpigmentados, cor da pele/olhos/cabelo, de acordo com classificação de Fitzpatrick (Quadro 1) e histórico familiar de câncer (BEHRENSI et al., 2018).

Quadro 1: Fototipos de pele, segundo classificação de Fitzpatrick

	Fototipo I	Fototipo II	Fototipo III	Fototipo IV	Fototipo V	Fototipo VI
Fototipo (pele)	Branca	Branca	Morena Clara	Morena Moderada	Morena escura	Negra
Sensibilidade ao sol	Muito sensível	Sensível	Normal	Normal	Pouco sensível	Insensível
Características	Queima com facilidade e nunca bronzeia	Queima com facilidade e bronzeia pouco	Queima e bronzeia moderadamente	Queima pouco e bronzeia com facilidade	Queima raramente e bronzeia bastante	Nunca queima. Pele totalmente pigmentada

Adaptado de FITZPATRICK, MOSHER (2000).

Essas características de cor de pele, olhos e cabelos, estão diretamente relacionadas com a capacidade de proteger contra os raios UV (BANDARCHI et al., 2010; BERTOLOTTO, 2013; MARTINS-COSTA et al., 2013). Fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, indivíduos que apresentam pele, cabelos e olhos claros e se queimam facilmente ao invés de se bronzear, tem alta probabilidade de desenvolver melanoma (Quadro 1). O uso de camas de bronzamento, também é um fator de risco importante para o seu desenvolvimento (CALLAHAN; FLAHERTY; POSTOW, 2016; SHAIN et al., 2015).

O achado clínico mais importante no diagnóstico do melanoma é o de uma lesão pigmentada que muda visivelmente durante um período de meses a anos (D'ISCHIA et al., 2015; BERTOLDI et al., 2020). Como regra geral, qualquer lesão que mude de cor, forma, dimensão ou que apresente elevação deve ser investigada. Melanomas típicos geralmente se apresentam assimétricos, com irregularidades da borda, variação de cor e diâmetro superior a 6 mm³. As lesões mais avançadas podem apresentar sangramento, prurido, dor e ulceração (CALLAHAN; FLAHERTY; POSTOW, 2016).

Apesar de apresentarem características comuns, muitas exceções e variações podem ocorrer e alguns critérios podem ser utilizados para determinar maior probabilidade da lesão cutânea de fato tratar-se de melanoma. Sendo assim, foram criados os critérios ABCDE, desenvolvidos a fim de identificar e tratar lesões iniciais e potencialmente curáveis (VALKO-ROKYTOVSKÁ et al., 2018; BERTOLDI et al., 2020):

- A – Assimetria;
- B – Bordas (irregulares);
- C – Cor (variação ou vários tons na mesma lesão);
- D – Diâmetro (mais de 6 mm de diâmetro);
- E – Evolução.

Como citado anteriormente, a radiação UV é considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma. O sol emite 3

tipos de radiações, UVA, UVB e ultravioleta C (UVC). Todos os tipos estão relacionados a lesão do DNA, carcinogênese, inflamação e propriedades imunossupressoras, e contribuem para o desenvolvimento do melanoma, porém com maior importância para a UVB (VOLKOVOVA et al., 2012).

O estresse oxidativo (EO) causado por agentes como radiação UV e inflamação é um importante fator de risco para o desenvolvimento de tumores de pele, incluindo o melanoma (BISEVAC et al., 2018). A instalação do processo de EO decorre da existência de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da geração excessiva de espécies reativas ou pela deficiência na sua remoção. Esse estado conduz à oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas com danos contra células e tecidos (BARBOSA et al., 2010; DENAT et al., 2014).

Os raios UV induzem produção H_2O_2 dose-dependente pelos melanócitos, associado a uma diminuição da atividade da catalase (CAT), demonstrando um importante papel de EROs no dano celular causado pela radiação UV. A vulnerabilidade dos melanócitos ao estresse oxidativo pode ser explicada por sua maior capacidade de produzir ROS em comparação com queratinócitos e fibroblastos devido à produção de melanina (VENZA et al., 2015).

É possível observar que espécies reativas de oxigênio (EROs) geradas pela UVA também contribuam para a transformação do melanócito, pois a UVA gera altos níveis de EROs quando ativa fotossensibilizadores endógenos (porfirinas, quinonas, riboflavina), que promovem a oxidação de guaninas (PFEIFER; BESARATINIA, 2012; DENAT et al., 2014).

O melanossoma é a principal fonte dos altos níveis de EROs observados em melanócitos ou em células de melanoma (LIU-SMITH; DELLINGER; MEYSKENS JR, 2014; VENZA et al., 2015), visto que é observado maior expressão de 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG), uma das principais formas de dano oxidativo do DNA, ou genes de reparo por excisão de base em melanócitos em relação aos queratinócitos, bem como pela diminuição nos níveis de EROs após a inibição da síntese de melanina (DENAT et al., 2014)

Além disso, já está descrito na literatura que as subunidades do complexo enzimático NADPH oxidase (NOX) estão fortemente envolvidas na geração de EO e expressas em células de melanoma primário e metastático em um nível mais alto do que em melanócitos humanos normais. Além disso, a atividade de NOX aumenta após a exposição aos raios UV em células de melanoma primário e podem ser responsáveis pelo acúmulo de ROS em nevos displásicos (VENZA *et al.*, 2015). Vale ressaltar que a toxicidade das espécies reativas de nitrogênio (RNS) aumenta drasticamente na presença de ROS, constituindo uma mistura deletéria que pode iniciar a melanomagenese devido ao vazamento do conteúdo do melanossoma (LIU-SMITH; DELLINGER; MEYSKENS JR, 2014).

A importância do EO no melanoma é reforçada pelos achados de que mutações em vários genes associados ao melanoma resultam ou pioram o estado oxidante. Por exemplo, no estudo de Bracalente *et al.* (2016), foi analisada a regulação de um grupo de genes em células de melanoma expostas a respostas antioxidantes. Foram 19 genes anormais e coexpressos em células metastáticas o que revelou uma interrupção da resposta antioxidante e consequente aumento da diferenciação e progressão metastática maligna. Entretanto, nas linhagens de melanoma não metastáticos, 10 genes do sistema antioxidante foram regulados positivamente, demonstrando a capacidade dessas células de responder ao EO. Esses fatores reforçam a capacidade do melanoma ser resistente ao EO podendo sobreviver, proliferar e migrar na circulação (CANNAVÒ *et al.*, 2019)

Em se tratando de alterações genéticas, a mutação no gene BRAF V600E é a mais comumente observada em pacientes com melanoma pode ser induzida por estresse oxidativo (MOURAH *et al.*, 2015). Esse gene regula o metabolismo oxidativo através da via PGC1- α (HAQ *et al.*, 2013), sendo que sua expressão está associada ao aumento da capacidade mitocondrial e resistência ao EO (VAZQUEZ *et al.*, 2013). Além disso, os genes da p53 envolvidos na apoptose e regulação do ciclo celular são expressos de forma aberrante no melanoma sendo que essa atividade disfuncional pode contribuir para a proliferação de células malignas (OBRADOR *et al.*, 2019). Esses achados indicam fortemente que o estresse oxidativo é um fator determinante da melanomagenese.

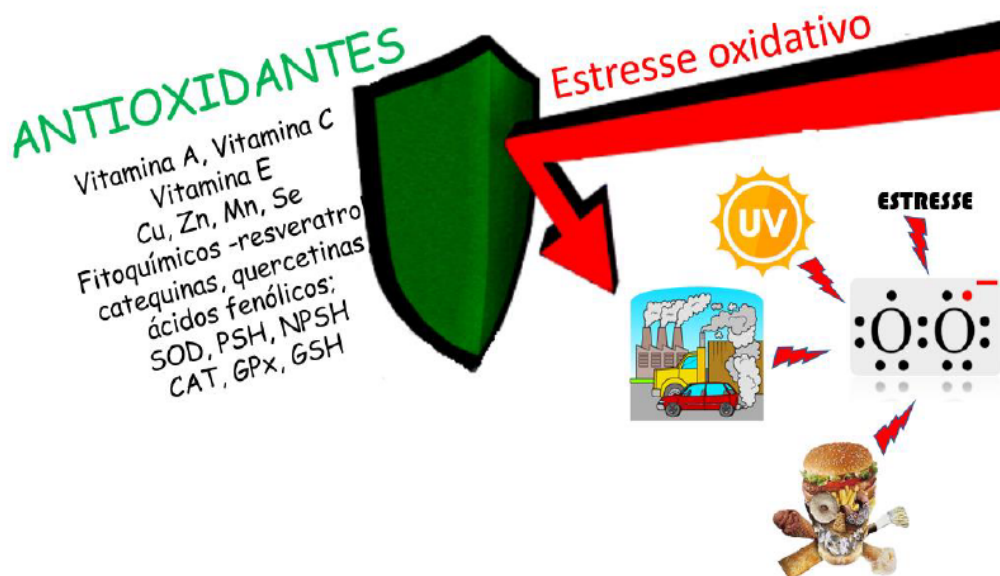
Sabe-se que o EO está envolvido no processo de carcinogênese através de vários mecanismos: metabolismo energético alterado, que pode ser atribuído a sintomas como caquexia, náusea e vômito, os quais impedem uma nutrição normal e, portanto, um suprimento normal de nutrientes, como vitaminas antioxidantes, que levam a um desequilíbrio entre antioxidantes e oxidantes; ativação crônica inespecífica do sistema imune com uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, o que, por sua vez, podem aumentar a produção de EROs ou pelo efeito de medicamentos usados no tratamento do câncer (CANNAVÒ et al., 2019).

Vários parâmetros bioquímicos (peroxidação lipídica, níveis de glutatona, atividade da superóxido dismutase e da catalase) e perfil lipídico plasmático (lipídios totais, colesterol total, triglicerídeos totais, lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) podem ser avaliados para estabelecer níveis de EO ou atividade antioxidante (PISOSCHI; POP, 2015).

Além desses, uma característica bioquímica única do melanócito é que a geração de melanina produz peróxido de hidrogênio e consumo de glutatona reduzida (GSH), uma importante defesa antioxidante (OBRADOR et al., 2019). O sistema de defesa antioxidante tem a função de inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos radicais livres ou das EROs. Usualmente, esse sistema é dividido em enzimático e não-enzimático. Os antioxidantes são definidos como qualquer substância que, presente em menores concentrações que as do substrato oxidável, seja capaz de atrasar ou inibir a oxidação deste de maneira eficaz (VISSERS; DAS, 2018).

Na figura 1 é possível observar alguns fatores que desencadeiam a produção de EROs/EO e alguns tipos de defesas antioxidantes disponíveis. Uma falha no sistema antioxidante, com acúmulo de EROs, pode contribuir para a capacidade de células de melanoma ficarem mais agressivas, autorenovar-se, inibir antiproteases, invadir tecidos locais e, portanto, promover metástases (OBRADOR et al., 2019).

Fig. 1. Substâncias antioxidantes *versus* fatores que favorecem o aumento da produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs).



Cu: cobre; Zn: zinco; Mn: manganês; Se: selênio; SOD: superóxido dismutase; PSH: tióis proteicos; NPSH: tióis não proteicos; CAT: catalase; GPx: glutatona peroxidase, GSH: glutatona dismutase. Fonte: PISOSCHI; POP, 2015.

Devido a um estado oxidativo elevado associado ao melanoma, muito esforço tem sido despendido para prevenir ou tratar o melanoma usando antioxidantes que devem neutralizar o EO. A consequência desse reequilíbrio redox parece ser dupla: as células podem se comportar de forma menos agressiva e sofrer apoptose, ou as células podem sobreviver melhor após serem disseminadas no sistema circulante após tratamento com drogas, resultando em promoção de metástases ou maior resistência às drogas (VENZA et al., 2015, OBRADOR et al., 2019).

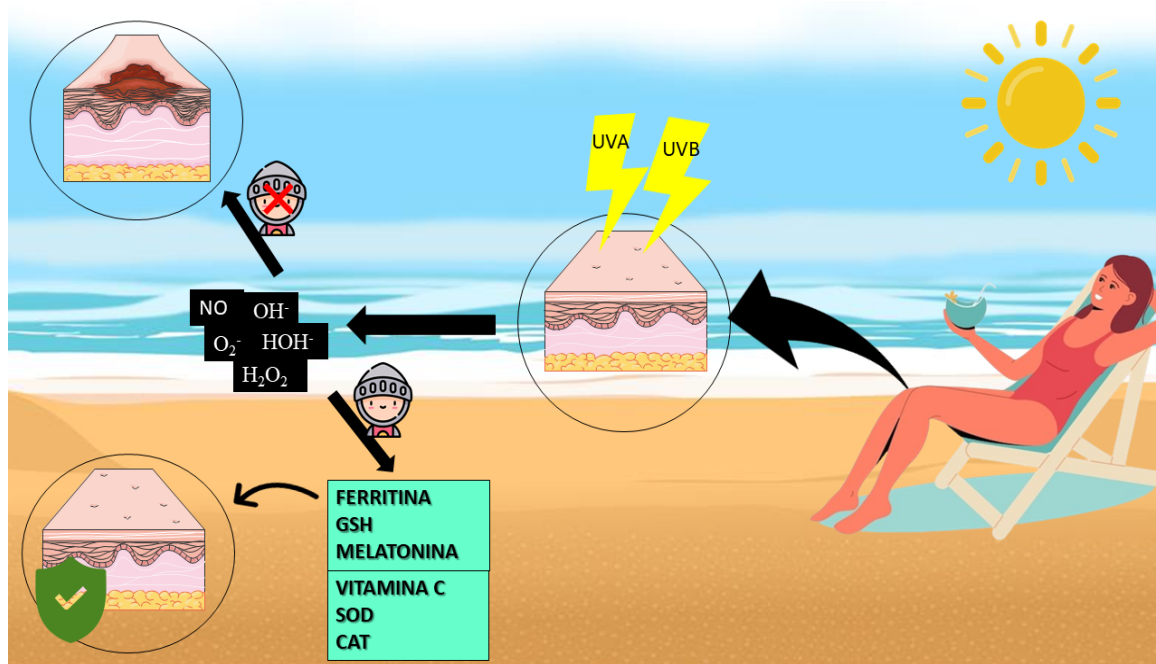
Defesas antioxidantes: enzimáticas e não-enzimáticas

Os antioxidantes são definidos como qualquer substância que, presente em menores concentrações que as do substrato oxidável e seja capaz de atrasar ou inibir a oxidação deste de maneira eficaz (VISSERS; DAS, 2018). Uma falha no sistema antioxidante, com acúmulo de EROs, pode contribuir para

a capacidade de células de melanoma ficarem mais agressivas, auto renovar-se, inibir antiproteases, invadir tecidos locais e, portanto, promover metástases (OBRADOR *et al.*, 2019).

As defesas antioxidantes enzimáticas mais importantes no melanoma são: superóxido dismutase (SOD), (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione dissulfeto redutase (GR) e glutathione S transferase (GST) (ARSLANBAEVA; SANTORO, 2020). Além das defesas enzimáticas, o estresse oxidativo pode ser controlado com a suplementação de substâncias que atuam como antioxidantes. Dentre elas estão vitaminas E, β -caroteno e vitamina C, glutathione (GSH), flavonoides, ferritina e melatonina (MEL) (TIEPPO *et al.*, 2009; BONA *et al.*, 2012).

Na figura 2 é possível observar um dos principais fatores de risco para desenvolvimento de melanoma, que é a exposição aos raios UVA e UVB. Esses raios são conhecidos por favorecer um estado pró-oxidante, com geração de EROs. Na presença de sistema antioxidante tais moléculas danosas são neutralizadas, porém, na sua falta ou excesso de EROs, torna-se um ambiente adequado para lesões celulares e no DNA e início de um processo maligno nos melanócitos.



Apesar de muito promissores, o tratamento com antioxidantes na tentativa de neutralizar o EO pode apresentar dois lados. Um dos efeitos poderia ser a indução das células do melanoma a se comportarem de forma menos agressiva ou até mesmo serem destinadas a apoptose; por outro lado, a sobrevivência celular pode ser melhorada por antioxidantes, resultando assim na promoção de metástase e resistência a regimes terapêuticos (CATALANI, et al., 2021).

Um exemplo seria um modelo de adaptação redox que foi recentemente proposto em relação à resistência aos inibidores BRAF. O tratamento a longo prazo com inibidores de BRAF, como o vemurafenibe, desencadeia a produção de células de melanoma resistentes que, exibem produção aumentada de ROS e resposta redox aumentada (ARSLANBAEVA; SANTORO, 2020).

O estresse oxidativo pode prejudicar o equilíbrio da homeostase nos melanócitos, ameaçando sua sobrevivência ou induzindo transformação maligna, pois os melanócitos são particularmente suscetíveis ao EO devido ao estado pró-oxidante gerado durante a síntese de melanina e às defesas antioxidantes intrínsecas que podem ser destruídas em condições patológicas (VENZA et al., 2015). Compreender a complexidade das vias do EO que regulam a transformação maligna tem grande potencial para pesquisas com compostos naturais ou não, clinicamente eficazes e com ação antioxidante, sendo uma promessa para os pacientes afetados por este câncer.

Referências

ARSLANBAEVA LR, SANTORO MM. Adaptive redox homeostasis in cutaneous melanoma. *Redox Biol.* 2020; 37:101753. doi:10.1016/j.redox.2020.101753

BANDARCHI, B. et al. From Melanocyte to Metastatic Malignant Melanoma. *Dermatology Research and Practice*, v. 2010, n. 1, p. 1–8, 2010.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, v. 23, n. 4, p. 629–643, ago. 2010.

BEHRENS, G. *et al.* Physical activity, cardiorespiratory fitness and risk of cutaneous malignant melanoma: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, v. 13, n. 10, 31 out. 2018.

BERTOLDI, Mariana Barufaldi *et al.* Melanoma Cutâneo em um Hospital Universitário, 2001-2016. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Curitiba (PR) v. 66, n. 3, 2020.

BERTOLOTTO, C. Melanoma: From Melanocyte to Genetic Alterations and Clinical Options. *Scientifica*, v. 2013, p. 1–22, 2013.

BONA, S. *et al.* Effect of antioxidant treatment on fibrogenesis in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. **ISRN Gastroenterology**, 2012.

BRACALENTE, Candelaria *et al.* Reprogramming human A375 amelanotic melanoma cells by catalase overexpression: Upregulation of antioxidant genes correlates with regression of melanoma malignancy and with malignant progression when downregulated. **Oncotarget**, v. 7, n. 27, p. 41154, 2016.

CALLAHAN, M. K.; FLAHERTY, C. R.; POSTOW, M. A. Melanoma. Cham: Springer International Publishing, 2016. v. 167

CANNAVÒ, Serafinella Patrizia *et al.* The role of oxidative stress in the biology of melanoma: A systematic review. **Pathology-Research and Practice**, v. 215, n. 1, p. 21-28, 2019.

CATALANI, E.; GIOVARELLI, M.; ZECCHINI, S.; PERROTTA, C.; CERVIA, D. Oxidative Stress and Autophagy as Key Targets in Melanoma Cell Fate. *Cancers* 2021, 13, 5791.

D'ISCHIA, M. *et al.* Melanins and melanogenesis: from pigment cells to human health and technological applications. *Pigment Cell & Melanoma Research*, v. 28, n. 5, p. 520–544, set. 2015.

DENAT, L., KADEKARO A. L., MARROT, LEACHMAN, L. S. A., ABDEL-MALEK, Z. A., “Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress,” *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 134, no. 6, pp. 1512–1518, 2014.

FITZPATRICK, T. B.; MOSHER, D. B. Pigmentação cutânea e distúrbio do metabolismo da melanina. In: *Medicina Interna*. [s.l.: s.n.]. p. 276–284.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J.; ABRAHAMSOHN, P. Histologia básica: texto e atlas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

LIU-SMITH, F. DELLINGER, R., MEYSKENS JR F. L., “Updates of reactive oxygen species in melanoma etiology and progression,” *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 563, pp. 51–55, 2014.

MARTINS-COSTA, G. M.; , RENAN RANGEL BONAMIGO, ANA PAULA MENEGAT LUCIANA LIMA MARTINS COSTA, RAQUEL BONFÁ, T. C. G. Primary cutaneous melanoma: confirmations and news. *Revista da AMRIGS*, v. 57, n. 3, p. 208–212, 2013.

MOURAH, Samia *et al.* Detection of BRAF V600 mutations in melanoma: evaluation of concordance between the Cobas® 4800 BRAF V600 mutation test and the methods used in French National Cancer Institute (INCa) platforms in a real-life setting. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0120232, 2015.

OBRADOR, Elena *et al.* Oxidative stress and antioxidants in the pathophysiology of malignant melanoma. **Biological Chemistry**, v. 5, n. 400, p. 589 – 612, 2019.

PALMIERI, G. et al. Main roads to melanoma. **Journal of translational medicine**, v. 7, n. 1, p. 1-17, 2009.

PISOSCHI, A. M.; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 97, p. 55–74, jun. 2015.

PFEIFER, G. P.; BESARATINIA, A. UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer. *Photochem. Photobiol. Sci.*, v. 11, n. 1, p. 90–97, 24 fev. 2012.

SHAIN, A. H. et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 20, p. 1926–1936, 12 nov. 2015.

TIEPPO, J. *et al.* Quercetin administration ameliorates pulmonary complications of cirrhosis in rats. **J Nutr**, v. 139, n. 7, pp. 1339-1346, 2009.

VALKO-ROKYTOVSKÁ, M. *et al.* Possibilities for the Therapy of Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. **Human Skin Cancers: Pathways, Mechanisms, Targets and Treatments**, InTech, 2018.

VAZQUEZ, Francisca et al. PGC1 α expression defines a subset of human melanoma tumors with increased mitochondrial capacity and resistance to oxidative stress. **Cancer cell**, v. 23, n. 3, p. 287-301, 2013.

VENZA, Mario *et al.* Cutaneous melanoma: A current overview. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 33, n. 4, p. 225–241, 2016.

VISSERS, M. C. M.; DAS, A. B. Potential Mechanisms of Action for Vitamin C in Cancer: Reviewing the Evidence. *Frontiers in Physiology*, v. 9, n. JUL, p. 1–13, 3 jul. 2018.

VOLKOVOVA, K. et al. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, v. 11, n. SUPPL.1, p. 1–13, 2012.

CAPÍTULO 7

CÂNCER DE PRÓSTATA

Marcio Borth

Gabriella Maria de Oliveira Rondon

Maiara Zanini

Carolina Machado Eisenhut

Daniela Zanini

Doi: 10.48209/978-65-5417-268-8

Introdução

O Câncer de Próstata (CaP) é reconhecido como um importante problema de saúde enfrentado pela população masculina, sendo um dos cânceres mais prevalentes em todo o mundo e responsável pelo óbito de milhares de homens todos os anos (IARC, 2023). Embora a prostatectomia radical (o tratamento mais comum para CaP) atinja bons resultados gerais, a sua realização desenvolve alguns efeitos colaterais desagradáveis, tais como incontinência urinária e disfunção erétil, contribuindo para a morbidade associada a essa neoplasia (COSTELLO, 2020).

A classificação tumoral e o grau de diferenciação celular são definidos através da realização de biópsia prostática, que permite ao patologista distinguir os tumores. Atualmente, o sistema de *Gleason*, que enfatiza a arquitetura glandular, é o mais utilizado para prever a evolução e predizer o estágio patológico do CaP. Por meio desse sistema, lesões com escore de *Gleason* 2 a 4 (bem diferenciados) têm um comportamento mais brando, enquanto escores

de 7 a 10 (indiferenciados) são mais agressivos, respondendo mal às diferentes opções de tratamento. O local mais comum de disseminação do CaP é o tecido ósseo, sendo que a presença ou não de metástase óssea é um dado fundamental que direciona o protocolo terapêutico.

Denominado, também, como adenocarcinoma de próstata, a doença costuma se desenvolver majoritariamente na glândula periférica externa e atinge principalmente homens em idade mais avançada. Embora a etiologia do CaP não seja totalmente conhecida, acredita-se que os principais mecanismos envolvidos no surgimento e na progressão dessa neoplasia estão diretamente relacionados ao desenvolvimento de processos inflamatórios, à ação de hormônios em receptores andrógenos e à ocorrência de estresse oxidativo, haja vista que o processo de carcinogênese é potencializado pela intensa produção de Radicais Livres (RL) e Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), tais como radical hidroxila, radical superóxido e peróxido de hidrogênio.

Essas espécies altamente reativas, por meio de processo complexo, são capazes de alterar as bases nitrogenadas que compõem o corpo da fita de DNA, promovendo transformações celulares capazes de estimular a apoptose e mutações que dão origem aos tumores (GANDAGLIA et al., 2021).

Aliado a esses eventos, assim como em outros cânceres, a idade é um fator de risco importante para a ocorrência de tumores, uma vez que o desenvolvimento do CaP aumenta drasticamente após os 50 anos (PERNAR et al., 2018). O estudo dos mecanismos envolvidos no aumento da incidência do CaP com a idade é de grande interesse, sendo importante para o entendimento dessa doença. Uma explicação possível pode estar associada ao desequilíbrio entre os agentes oxidantes e os mecanismos de defesa antioxidantes em vários tecidos, incluindo a próstata, que ocorre concomitantemente ao envelhecimento e leva a um estado pró-oxidante e a danos ao organismo (SHUKLA et al., 2020).

Diante do exposto, este capítulo objetiva descrever o papel do estresse oxidativo na patogênese do CaP, bem como elucidar os principais marcadores oxidativos que favorecem o surgimento e a progressão da doença.

Epidemiologia e rastreio do Câncer de Próstata

Mundialmente, o CaP é tido como o segundo câncer que mais acomete os homens. A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que no ano de 2020 ele correspondia a cerca de 13,5% dos cânceres mais recorrentes no mundo (IARC, 2020).

No Brasil, foram estimados 65.840 novos casos de CP para cada ano do triênio 2020-2022, o que corresponde ao risco de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens. Regionalmente, os dados mostraram que a população mais afetada foi a do Nordeste, seguida do Centro-Oeste, Sudeste, Sul e Norte, respectivamente (BRASIL, 2019).

Já, em relação à mortalidade, de acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o CaP é o segundo tipo de neoplasia mais letal, perdendo apenas para o Câncer de Pulmão. Segundo relatório do Ministério da Saúde, entre os anos de 2019-2021 ocorreram mais de 47 mil óbitos decorrentes dessa neoplasia. Desses óbitos, 15.983 ocorreram no ano de 2019, 15.841 em 2020 e 16.055 em 2021. Esses dados reforçam ainda mais a importância e a necessidade de um diagnóstico cada vez mais precoce.

Segundo a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), está indicado o rastreio para o CaP através da dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA) e do exame de toque retal para todos os homens, a partir dos 50 anos, sendo que indivíduos com maior risco de desenvolvimento da doença - homens de raça negra ou com parentes de primeiro grau que tenham histórico de CaP - devem iniciar o rastreio aos 45 anos.

O diagnóstico do CaP geralmente ocorre após o rastreio, haja vista que a doença geralmente tem curso assintomático. Quando sintomático, pode indicar mau prognóstico, já que em 6% dos casos o câncer já é metastático no momento do diagnóstico e um dos principais sintomas apresentados refere-se à dor óssea, uma vez que as metástases ósseas são as mais comuns no CaP.

Como dito acima, na maioria das vezes o CaP possui evolução silenciosa, podendo não demonstrar sinais e sintomas em sua fase inicial. Todavia, as manifestações clínicas mais comuns são: - dificuldade de urinar, - demora em iniciar ou concluir o jato urinário, - redução do jato urinário, - necessidade de urinar diversas vezes durante o dia ou à noite e, - presença de sangue na urina. Esses sinais e sintomas são inespecíficos e é indispensável avaliação médica com objetivo de diagnóstico diferencial.

O PSA está entre os marcadores tumorais com maior utilidade clínica conhecidos até o momento. Trata-se de uma glicoproteína, secretada no lúmen dos ductos prostáticos através das células epiteliais da próstata, cuja função é solubilizar o esperma após a ejaculação, bem como liquefazer o coágulo seminal. O ponto de corte do teste é de 4,0 ng/mL, sendo que valores superiores necessitam de avaliação adicional. O valor preditivo do teste é de 20% em pacientes com níveis plasmáticos ligeiramente elevados (entre 4,0 ng/mL e 10,0 ng/mL) e chega a até 60% quando os níveis plasmáticos ultrapassam os 10,0 ng/mL. Além disso, o valor preditivo negativo do teste chega a 85% para tumores invasivos. O PSA tem sido recomendado como um alvo molecular para a terapia antineoplásica, uma vez que ele tem função fundamental nas vias de sinalização do CaP, incluindo proliferação, invasão, metástase, angiogênese, apoptose, resposta imune, e regulação do microambiente tumoral.

Conjuntamente, para o rastreio do CaP, realiza-se o exame de toque retal, no qual o examinador busca por anormalidades na próstata que possam ser palpadadas, tais como nódulos endurecidos. A utilização do toque retal dobra as chances de detecção de um câncer clinicamente importante. Infelizmente, muitos homens ainda são muito resistentes à realização desse exame, tanto que Pereira e colaboradores (2021) referem que o toque retal está ligado à transgressão da masculinidade, o que causa medo de fazê-lo.

Fatores de risco para o desenvolvimento do Câncer de Próstata

Os tumores são crescimentos celulares anormais que podem estar relacionados a diversos fatores. O desenvolvimento do CaP não tem uma causa exata cientificamente comprovada, entretanto existem fatores relacionados que podem favorecer o surgimento de tal tumor.

Idade, antecedentes familiares (especialmente parentes de primeiro grau), mutações no DNA, ativação de oncogenes, síndrome metabólica e exposição aos raios ultravioletas estão associadas à maior incidência, já o tabagismo e a obesidade são capazes também de aumentar a mortalidade específica. Por outro lado, a prática de atividade física regular pode diminuir a progressão da doença (GANDAGLIA et al., 2021).

A incidência de CaP aumenta com a idade, desenvolvendo-se preferencialmente em indivíduos acima dos 50 anos, sendo que mais da metade dos casos diagnosticados ocorre na faixa etária de 65 anos ou mais (BRASIL, 2019). Nesse sentido, um estudo realizado com a população nordestina, publicado no ano de 2022, que coletou informação do período de 2012 a 2021 na plataforma DATASUS, revelou que 71,8% das internações e 73,12% dos óbitos por essa neoplasia foram em homens de 60 a 69 anos (FARIAS et al., 2022). Isso explica-se pelo fato de que, com o passar dos anos, a ação contínua de agentes oxidantes, gerados pelo processo natural de envelhecimento, a exposição prolongada a substâncias tóxicas, que agem na quebra das fitas de DNA, e a menor atividade das enzimas de reparo do DNA geram acúmulo progressivo de danos celulares, favorecendo a ocorrência de tumores.

Em relação aos antecedentes genéticos, há maior incidência nas etnias afro-americanas e escandinavas, bem como é incomum a incidência de CaP na etnia asiática, sendo esses estudos determinados a partir da associação genômica ampla que identificaram variações genéticas associadas com o desenvolvimento de CP (KUMAR et al., 2018). A maior taxa de CaP em homens

negros, quando comparados com homens brancos, pode ter relação com a dieta e/ou fatores genéticos (SARTOR et al., 2022). Sobre a população caucasiana, destaca-se os rearranjos genéticos adquiridos, na qual os genes de fusão TM-PRSS2-ETS se encontram presentes em aproximadamente 50% dos casos de CaP em brancos (KUMAR et al., 2018).

Importante destacar, neste ponto, a mutação no nucleotídeo Ala-16-Val no gene da enzima SOD2 e as mutações na enzima associada à lipoproteína de alta densidade para oxonase 1. Essas alterações diminuem a eficiência antioxidante dessas enzimas, colaborando para a ocorrência de estresse oxidativo e favorecendo o desenvolvimento do CP.

Fisiopatologia do Câncer de Próstata

A próstata é uma glândula que faz parte do aparelho geniturinário masculino e é responsável por produzir o fluido que protege e nutre os espermatozoides no sêmen, podendo possuir diferentes tamanhos, de acordo com a estrutura e fisiologia de cada indivíduo. Anatomicamente, a próstata está localizada anteriormente ao reto e inferiormente à bexiga urinária, e é frequentemente submetida ao risco de lesões, bem como infecções, inflamações, hiperplasia e, sobretudo, acometimento de tumores (KUMAR et al., 2018).

Em nível celular, a próstata é composta por glândulas com dois tipos de células, sendo uma delas a camada basal plana e a outra a camada sobrejacente, composta por células colunares secretoras. Ainda, ela pode ser dividida em 2 zonas, uma chamada de zona periférica e outra chamada de zona de transição e, a partir dessas delimitações por zonas, é possível dividir as neoplasias da próstata por tipo e prevalência de lesões distintas. As lesões hiperplásicas encontram-se, predominantemente, na região mais interna da zona de transição - causando obstrução urinária, enquanto mais da metade dos carcinomas estão presentes na zona periférica e, geralmente, são detectadas por exame de toque retal (KUMAR et al., 2018).

Primeiramente, é preciso compreender que o processo da carcinogênese da próstata é antecedido por lesões precursoras que são designadas como Atrofia Inflamatória Proliferativa (PIA). Habitualmente, a região da lesão possui células epiteliais luminais atroficas, que possuem uma taxa de proliferação muito maior se comparada aos tecidos prostáticos normais. Acredita-se que essa alta taxa de proliferação celular seja uma resposta direta aos danos e à morte de células, ocasionados pelo estresse oxidativo gerado pelo processo inflamatório vigente, pelas toxinas ambientais e pela lesão direta de células epiteliais prostáticas (SFANOS et al., 2018).

Embora a PIA corresponda a um processo pré-maligno, essa inflamação pode evoluir para o CaP, especialmente pela geração de EROs e pelo incremento dos processos oxidativos celulares que estão fortemente atrelados à mutagênese e às alterações epigenéticas, propiciando, assim, a transformação neoplásica. Essa hipótese é sustentada a partir da análise de tecido prostático inflamado e tecido prostático tumoral, onde foi evidenciado aumento na densidade de células inflamatórias, especialmente os macrófagos. Todos esses fatores correlacionam com um maior escore de *Gleason* e com um pior prognóstico para a doença, o que reforça a teoria de que a inflamação e o estresse oxidativo gerados podem estar associados à progressão do CaP (SFANOS et al., 2018).

Sinalização do estresse oxidativo no desenvolvimento do Câncer de Próstata

A produção de EROs é um processo que ocorre naturalmente em nível fisiológico no corpo de qualquer ser humano. Em condições normais, é responsável pela regulação de processos como a proliferação de células, a progressão do ciclo celular, a capacidade de invasão de tecidos, desenvolvimento de metástases e angiogênese. Endogenamente, as EROs são produzidas por processos energéticos mitocondriais, pelo complexo enzimático da NADPH oxidase (NOX) e ativação da ciclooxygenase (COX), especialmente, durante os pro-

cessos inflamatórios. Exogenamente, são produzidas quando o microambiente celular sofre processos estressores como em situações de hipóxia, em que há um baixo aporte de oxigênio (SHIOTA et al., 2021).

Para evitar que haja o acúmulo de altas concentrações de EROs, o organismo humano utiliza-se de diversos mecanismos, dentre eles os sistemas de defesa antioxidante presente nas células e os sistemas redutores. Além de contar com componentes antioxidantes enzimáticos como as enzimas superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GPx), catalase (CAT), peroxirredoxinas e fatores de transcrição que regulam o processo oxidação-redução (redox).

Um desequilíbrio de longo prazo na similaridade dos níveis de EROs/antioxidante e a regulação favorável da geração de espécies oxidantes (devido à ineficiência do sistema de defesa antioxidante), acarretam estresse oxidativo crônico, resultando em danos às biomoléculas como proteínas, lipídios e DNA, contribuindo assim para o desenvolvimento do câncer. Nesse sentido, inúmeros estudos demonstram que o desenvolvimento e a progressão do CaP estão relacionados à ocorrência de estresse oxidativo, todavia, as razões para o surgimento do CaP, tal como as alterações na sinalização redox e na homeostase redox celular, ainda são insuficientemente compreendidas (KALININA et al., 2022).

Nesse contexto, há fortes evidências apontando que o desenvolvimento de CaP está associado a alterações da sinalização intracelular do MAPK, Nrf2, NFκB e de receptores de andrógenos, vias que estão diretamente acopladas aos níveis de EROs e controlam múltiplas cascatas de sinalização em células tumorais (FAHMY et al., 2021). Aqui, os níveis de EROs poderiam ativar vias de sinalização celular distintas, capazes de favorecer ou proteger o organismo frente ao CP. Níveis controlados de EROs poderiam garantir a ativação do Nrf2, enquanto elevadas concentrações de EROs ativariam a via do NFκB, ocasionando a supressão da expressão do gene NFE2L2 (KALININA et al., 2022).

Ainda, a progressão do CaP estaria relacionada à ativação de STAT3 na presença de concentrações elevadas de EROs. A ativação do NFκB e a inati-

vação do gene p53 seriam responsáveis, também, por tornar as células mais resistentes à apoptose, uma vez que a via de sinalização do NFκB suprime a ativação do JNK - necessária para a estimulação do p53. A Figura 1 esquematiza essas vias de sinalização das EROs nas células neoplásicas da próstata.

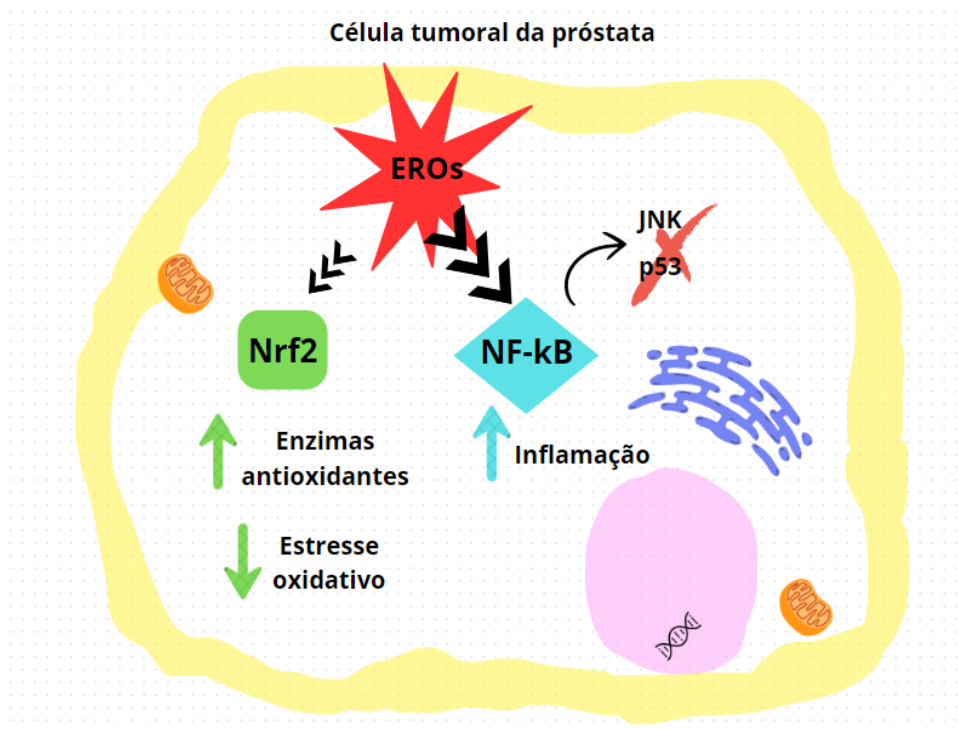


Figura 1: As vias do Nrf2 e do NF-κB estão diretamente acopladas aos níveis de EROs na célula neoplásica da próstata. A ativação da via do Nrf2 estimula a atividade de enzimas antioxidantes, colaborando para a diminuição do estresse oxidativo. De outro modo, altos níveis de EROs promovem ativação da via do NF-κB, favorecendo a ocorrência de processos inflamatórios e dificultando a apoptose da célula neoplásica.

Fonte: Autores - Imagem criada em canva.com

Acredita-se que a principal fonte de EROs seja a bioenergética mitocondrial, visto que quando comparado ao DNA nuclear, as taxas de mutação do DNA mitocondrial (mtDNA) são muito superiores. Isso decorre principalmente pela ausência de histonas para proteção e da inadequação do sistema de reparo do DNA mitocondrial.

Essa proposição foi reforçada a partir de experimentos com modelos animais de CaP. Os pesquisadores demonstraram que o estresse oxidativo contribui diretamente para a progressão do tumor ao danificar o DNA e proteínas.

Como resultado, marcadores antioxidantes como a SOD, CAT e a glutatona encontram-se reduzidos, em contrapartida marcadores bioquímicos de estresse oxidativo, como os níveis de malondialdeído (MDA), encontram-se elevados em tecidos prostáticos neoplásicos, o que robustece a hipótese de que o estresse oxidativo desempenha um papel significativo na etiopatogenia do CP (AMAR et al., 2019).

Há grande complexidade no entendimento da emergência e progressão do CP, haja vista a dualidade na função das EROs em relação à fisiopatologia dessa doença. Baixas concentrações dessas moléculas pró-oxidantes são fundamentais para muitos processos metabólicos intracelulares e para o controle da proliferação celular, enquanto a produção excessiva de EROS compromete as vias de supressão tumoral, contribuindo para o processo de carcinogênese por meio das vias antiapoptóticas e oncogênicas (KALININA et al., 2022).

Em pacientes com CaP, sugeriu-se que a presença de andrógenos séricos estimulam a produção e o acúmulo de EROs nas células, dessa forma acredita-se que pelo aumentar a concentração de derivados reativos de oxigênio no tecido, esses hormônios contribuam para a desenvolvimento, progressão e recorrência da neoplasia. Ademais, estudos com camundongos demonstraram que a castração ou terapia com estrogênio pode levar à regressão do CaP. A terapia convencional tem constatado elevada taxa de cura em pacientes com câncer de próstata localizado. Apesar dos indivíduos responderem favoravelmente inicialmente, esta terapia não atende no estágio avançado das doenças mesmo na carência de andrógenos (AMAR et al., 2019).

Outro fator que pode causar estresse oxidativo e contribuir para o surgimento de um microambiente tumoral é a obesidade. Isso ocorre porque quando há maior ingestão calórica do que gasto energético, há aumento da produção de EROs por meio do ciclo do ácido cítrico. Além disso, concomitante ao processo de aumento de espécies oxidativas, há a elevação de mediadores inflamatórios como o Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) e adipocinas, o que leva a um processo de inflamação crônica. Constatou-se, por meios de estudos com ca-

mundongos, que a alimentação rica em gordura aumentou significativamente o desenvolvimento de metástases e invasão local do tumor, além de promover a aceleração da taxa de proliferação do CaP (TAN et al.,2020).

Por fim, estudos concluíram que os marcadores de estresse oxidativos estão significativamente aumentados em pacientes com CaP se comparado a pacientes saudáveis. Dentre os principais marcadores, o mais significativo foi o MDA, que avalia os níveis de peroxidação lipídica (AMAR et al., 2019).

Conclusão

Diversos achados da literatura demonstram que o estresse oxidativo está intimamente relacionado ao processo de desenvolvimento e progressão do CaP. Acredita-se que diversos fatores estimulam esse processo. Estudos constataram que há diminuição da expressão de enzimas antioxidantes, enquanto marcadores de estresse oxidativo, como o MDA, estavam com seus níveis aumentados em tecidos prostáticos cancerígenos.

Embora se saiba que o estresse oxidativo contribui significativamente para o processo de carcinogênese, os mecanismos envolvidos na patogênese ainda não são totalmente compreendidos. Dada a alta prevalência do CaP, é fundamental que novos estudos sejam desenvolvidos na área, a fim de elucidar os mecanismos que relacionam o estresse oxidativo com o aparecimento da doença, uma vez que esse conhecimento pode favorecer o desenvolvimento de novas terapias e a tomada de ações preventivas.

Referências

AMAR, Safa Ali Ahmed. Determination of oxidative stress levels and some antioxidant enzyme activities in prostate cancer. **Aging Male**, v. 22. n. 3, p. 198-206, sep. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes Da Silva. **Estimativa 2020. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro**. 33 p. 2019.

COSTELLO, A. J. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. **Nature Reviews Urology**, v. 17, n. 3, p. 177-188, mar. 2020.

FAHMY, O. et al. Updates on molecular and biochemical development and progression of prostate câncer. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 21, p. 5127, oct. 2021.

FARIAS, M. G. N. et al. Perfil epidemiológico do câncer de próstata em adultos de 20 a 69 anos: uma análise da região nordeste nos últimos 10 anos. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 5, n. 6, p. 23485-23492, 30 nov. 2022.

GANDAGLIA, G. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. **European Urology Oncology**, v. 4, n. 6, p. 877-892, dec. 2021.

IARC - INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER. **Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, males, all ages**. 2023.

KALININA, E. V. et al. Oxidative Stress and Redox-Dependent Signaling in Prostate Cancer. **Biochemistry (Moscow)**, v. 87, n. 5, p. 413-424, mai. 2022.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, JC. Robbins Patologia Básica. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

PERNAR, C. H. et al. The Epidemiology of Prostate Cancer. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 12, dec. 2018.

SARTOR, O. **Risk Factors for Prostate Cancer**. UpToDate. 2022.

SFANOS, K. S. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. **Nature Reviews Urology**, v. 15, n. 1, p. 11-24, jan. 2018.

SHIOTA, M. Oxidative stress and prostate cancer. **Cancer**, [S.L.], p. 15-26, 2021.

SHUKLA, S. et al. Oxidative Stress and Antioxidant Status in High-Risk Prostate Cancer Subjects. **Diagnostics**, v. 10, n. 3, p. 126, feb. 2020.

TAN, B. L.; NORHAIZAN, M. E. Oxidative Stress, Diet and Prostate Cancer. **World Journal Men's Health**, v. 39, n. 2, p. 195-207, apr. 2021.

CAPÍTULO 8

CÂNCER DE PULMÃO

Emanoely Anzillero Lopes

Eduardo Augusto de Brito Prates

Daniela Zanini

Doi: 10.48209/978-65-5417-268-9

Introdução

Os dados epidemiológicos mais recentes têm mostrado que o câncer de pulmão (CP) é a doença neoplásica mais comumente diagnosticada, bem como a principal causa de morte por câncer nos homens em todo o mundo. Entre as mulheres, é o segundo tipo de câncer mais incidente e a principal causa de morte por neoplasia (PIRKER, 2020). No Brasil, dados apontam que entre os homens, de 1986 a 2007, as neoplasias de traqueia, brônquios e pulmões levaram a óbito um maior número de pacientes, apresentando a região Sul os maiores índices de mortalidade para essa patologia (ARAUJO et al., 2018).

Quanto à origem das neoplasias pulmonares, a literatura destaca que estão relacionadas às células que revestem os alvéolos do parênquima pulmonar ou à mucosa da árvore traqueobrônquica (EDGE; COMPTON, 2010). Sendo assim, o CP não é uma doença uniforme, uma vez que engloba tipos histológicos variados, que possuem atividade biológica e agressividade distintas. A principal subdivisão proposta no que concerne às características anatomopatológicas para os tumores de pulmão são: carcinoma indiferenciado de pequenas

células (CPPC) e carcinoma de não pequenas células (CPNPC), que correspondem a 20% e 80% dos casos, respectivamente. Além disso, o CPNPC inclui os subtipos: i) adenocarcinoma; ii) carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermóide) e; iii) carcinoma de grandes células, sendo que o adenocarcinoma atualmente é o tipo histológico mais comum (ALBERG; BROCK; SAMET, 2005).

O CP geralmente é detectado em estágios avançados devido à ausência de sintomatologia nos estágios iniciais da doença. Em decorrência disso, permanece como uma doença altamente letal (ALBERG; SAMET, 2003). Apesar dos investimentos em pesquisa de novos tratamentos, a sobrevida no câncer de pulmão ainda é baixa: apenas 14% dos pacientes permanecem vivos após 5 anos do diagnóstico. Nesse sentido, muitos fatores prognósticos têm sido associados à variação de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão, tais como a extensão anatômica da doença, o estado geral do paciente, a idade e o gênero, a exposição cumulativa aos agentes ambientais, o tipo celular, a predisposição genética, entre outros (ALBERG; SAMET, 2003).

Atualmente, está amplamente difundido o entendimento de que as neoplasias podem ser originadas em sítios expostos cronicamente a agentes irritantes e que os processos inflamatórios crônicos presentes nesses sítios fornecem o desenvolvimento de um microambiente rico em espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs) e fatores de crescimento celular. Por tudo isso, elucidar o papel do estresse oxidativo na fisiopatologia do CP é de grande importância para a melhor compreensão dessa grave doença.

Fatores associados ao desenvolvimento do câncer de pulmão

O CP é uma doença multifatorial, contendo tanto causas ambientais, quanto socioculturais e hábitos de vida. Entre os principais fatores associados ao desenvolvimento do CP pode-se destacar:

1. Poluição do ar;
2. Infecções pulmonares de repetição;
3. Suplementação com altas doses de vitamina A;
4. Doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema pulmonar e bronquite crônica);
5. Fatores genéticos que predispõem à ação carcinogênica de compostos inorgânicos;
6. História familiar de câncer de pulmão;
7. Fumo passivo;
8. Exposição ao amianto;
9. Exposição a determinados metais como cromo, cádmio e arsênico;
10. Produtos químicos orgânicos;
11. Radiação;
12. Fumaça da combustão de óleo diesel.

Contudo, dentre os fatores mencionados, o que possui maior correlação e está principalmente associado ao desenvolvimento da patologia é o tabagismo. Tal relação foi percebida quando, durante as décadas de 1950 a 1970, houve uma elevação considerável no consumo de cigarros, por diversas influências culturais e, com isso, houve um aumento significativo nos anos futuros de casos de CP. Nesse contexto, mesmo com a difusão de políticas públicas antitabagismo no Brasil, os dados ainda são alarmantes e muito preocupantes quando se confronta o tabagismo e o desenvolvimento de agravos à saúde, visto que as estimativas para o ano de 2020 foram de que no Brasil a prevalência do uso de tabaco e a ocorrência de doenças associadas ao fumo seria de 83,3% em homens e 64,8% em mulheres (ARAÚJO et al., 2018).

Fisiopatologia do câncer de pulmão

Para a compreensão da fisiopatologia relacionada ao CP, deve-se conhecer os mecanismos celulares de desenvolvimento do câncer (AKHTAR; BAN-SAL, 2017).

Elucidar o processo patofisiológico do CP perpassa pelo entendimento das inúmeras alterações que podem ocorrer no indivíduo e que favorecem a geração de um microambiente propício ao desenvolvimento e progressão do tumor, tais como a expressão gênica de componentes como mRNA, alterações e susceptibilidades genéticas e epigenéticas, vias de sinalização celular e o efeito de agentes externos, como o caso do alcatrão. Vale destacar que o entendimento desses fatores associados é fundamental também para o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico, tratamento e prognóstico do CP.

Importa registrar que há condições intracelulares e extracelulares associadas ao desenvolvimento de tumores. Dentre os fatores extracelulares que colaboram para o surgimento do CP podemos citar alterações estromais permissivas ao desenvolvimento de tumores; modificações de estruturas colágenas; variações funcionais de proteoglicanos, glicosaminoglicanos, sindecanos, glipicanos; domínios proteicos ricos em repetições de leucina (Small Leucine-Rich Proteoglycans - SLRPs); quantidade de hialuronano (glicosaminoglicano presente na matriz intersticial do pulmão, produzido por fibroblastos após diversos estímulos inflamatórios); expressão de CD44; além de remodelação proteolítica da matriz extracelular pulmonar. Assim, mudanças na homeostase da matriz extracelular em associação com outros mecanismos carcinogênicos favorecem o desenvolvimento, a progressão da sinalização pró-tumorigênica e a possibilidade da ocorrência de metástases (GÖTTE; KOVALSZKY, 2018).

Já em contextos intracelulares, destacam-se as respostas celulares ao estresse oxidativo que podem causar alterações que favorecem o desenvolvimento do CP, assim como mutações de herança familiar - síndromes hereditárias

de câncer - causadas por raras mutações germinativas no p53 (gene supressor tumoral), retinoblastoma e mutações germinativas no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), além de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) em 15q24-15q25. Considerando que um dos fatores desencadeantes das neoplasias são as falhas no reparo de DNA, mutações que alteram a função de genes de reparo por excisão de nucleotídeos (ERCC1), mutações em KRAS, BRAF, HER2, fusão ALK, amplificação TTF-1 e PIK3CA também são evidenciadas em pacientes com CP, uma vez que estão associadas à supressão tumoral e aos proto-oncogenes. Um detalhe a ser destacado é que o CP desencadeado por componentes do tabaco tendem a ter um padrão diferente daqueles não associado ao tabagismo, mesmo incluindo as vias p53, KRAS, EGFR e HER2 (HERBST; HEYMACH; LIPPMAN, 2008).

Mais detalhadamente, um dos fatores relacionados ao CP é o EGFR, que atua ativando diversas vias de sinalização envolvidas na proliferação celular, dentre elas a Ras-Raf-Mek. Essa via pode estar relacionada com a proliferação, sobrevivência, propriedade de invasão, angiogênese e metástase do CP, que podem ser moduladas por receptores de tirosina quinase. Mutações relacionadas à via Ras-Raf-Mek estão envolvidas no desenvolvimento de caminhos que levam ao crescimento de células cancerígenas e ao câncer em si, mutações no EGFR além da progressão tumoral (HERBST; HEYMACH; LIPPMAN, 2008).

No processo da carcinogênese pulmonar, temos destaque para hiperplasia brônquica, metaplasia e carcinomas in situ. Isso ocorre pela proliferação de microvasos, com participação especial do EGFR, juntamente com oncogenes como KRAS e p53. A angiogênese é um evento altamente associado com o desenvolvimento de tumores e aqui vamos destacar a hipóxia tecidual e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) como fatores angiogênicos fortemente relacionados ao CP, já que a literatura tem revelado que o aumento dos níveis de VEGF em fumantes está interligado com a progressão do tumor (HERBST; HEYMACH; LIPPMAN, 2008).

No CP, a exposição a agentes externos, com destaque para o tabagismo e a fumaça do cigarro, desencadeia diversas alterações genéticas e epigenéticas, comprometendo eventos apoptóticos, promovendo processos inflamatórios, ativando vias celulares e, conseqüentemente, desregulando processos de controle e proliferação celular. Essas alterações podem originar lesões pré-malignas (tendo como exemplo displasias celulares e manchas clonais) e, dependendo de fatores como angiogênese e ambiente pró-tumoral, evoluir para um câncer em fase inicial, progredindo para processos mais avançados e metastáticos, se não diagnosticado e tratado precocemente (HERBST; HEYMACH; LIPPMAN, 2008).

Acerca do tabagismo, principal fator causal da doença, sabe-se que a nicotina não é o desencadeante da lesão causada no tecido pulmonar. Nesse caso, o alcatrão é o destaque na patogenia do CP. Ele possui mais de 3.500 compostos cancerígenos, entre eles os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, aminas aromáticas heterocíclicas, 1,3-butadieno, carbamato de etila, arsênico, níquel, cromo, cádmio, hidrazina e polônio-210. Esses compostos, após passarem pelas reações de biotransformação de Fase I e II, originam substâncias capazes de formar “adutos de DNA”, comprometendo a funcionalidade de genes supressores de tumor, como o p53, e ativando oncogenes como o KRAS. Não bastasse, substâncias como quinolonas, hidroquinolonas e semiquinolonas, produzidas pelo alcatrão, formam EROs - que são altamente reativas e podem ocasionar quebras e falhas no reparo das fitas de DNA – sendo uma provável causa da iniciação tumoral (AKHTAR; BANSAL, 2017).

Além do tabagismo, outros fatores que podem favorecer o desenvolvimento do CP são os processos infecciosos. Entre aqueles que podem acarretar prejuízo e possíveis alterações causadoras de câncer, destacam-se as infecções pelo papiloma vírus humano (HPV), pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pelo vírus Epstein Barr.

O primeiro (HPV) pode estar relacionado com o desenvolvimento do câncer de pulmão pelo fato de estar presente em outros tipos tumorais, espe-

cialmente os subtipos 16, 18 e HPV E6-E7. O modo de transmissão do HPV ao pulmão ainda não está totalmente esclarecido, mas existem hipóteses plausíveis para esse acontecimento. A primeira hipótese estaria baseada na possibilidade de presença do vírus no colo uterino e o transporte dele para o tecido pulmonar através do sistema endotelial. A segunda hipótese está relacionada à transmissão do vírus pelo contato oral sexual. Por fim, a terceira hipótese sugere que o vírus pode chegar até o pulmão transmitido por inalação (XIONG et al., 2017).

O HIV, por sua vez, tem sido relacionado ao desenvolvimento do CP tanto pela diminuição de genes supressores de tumor e aumento de proto-oncogenes relacionados à medicação utilizada pelos pacientes, quanto pela influência do vírus no processo inflamatório.

No caso do Epstein Barr, é trazido com destaque em indivíduos de origem asiática e tem sido associado ao desenvolvimento de carcinoma pulmonar do tipo linfóepitelioma (AKHTAR; BANSAL, 2017).

Como último destaque para o desenvolvimento de neoplasias pulmonares, tem-se a exposição a componentes ocupacionais carcinogênicos. Diversas substâncias como arsênico, cádmio, éteres, cromo e amianto são classificados como carcinogênicos. Elevadas exposições a amianto e arsênico, por exemplo, podem desencadear aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs), além de inflamação crônica, lesão e mutações em DNA, com destaque a alterações na expressão de p53. Outras substâncias como radônio e sílica se relacionam com o desenvolvimento de processos carcinogênicos celulares em razão de poder causar mutações, danos cromossômicos e alterações de ciclo celular (no caso do primeiro) e o aumento da resposta inflamatória. (AKHTAR; BANSAL, 2017).

Influência do estresse oxidativo na carcinogênese pulmonar

Para melhor entendimento da associação entre o processo de estresse oxidativo e a carcinogênese, faz-se necessária a compreensão das bases da formação das espécies reativas de oxigênio (EROs) e sua associação com a lesão

celular. Em meio aos processos metabólicos celulares, temos, segundo Xu et al. (2023), a ocorrência de dois principais mecanismos: o catabolismo e o anabolismo. No catabolismo, ocorre a quebra de moléculas, gerando energia que, então, é armazenada na forma de trifosfato de adenosina (ATP). Já no processo de anabolismo, dá-se a construção de moléculas complexas a partir da utilização da hidrólise do ATP.

É importante observar que, segundo Xu et al. (2023), a respiração celular, que é parte essencial tanto do processo de anabolismo, quanto de catabolismo, tem em sua base a produção de energia a partir do consumo de oxigênio. O que deve ser observado nessa sequência é que durante o processo de transporte de elétrons, pode ocorrer o “escape” dos mesmos, que então se associam com moléculas livres de oxigênio, formando as EROs, como superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila ($OH^\cdot$) (XU et al., 2023). Dessa forma, as EROs podem ser definidas como moléculas que contêm um elétron desemparelhado em sua camada externa, altamente reativas e capazes de causar graves danos às células.

É importante citar que a formação dessas moléculas não ocorre exclusivamente pela respiração celular, mas também por vários outros mecanismos, como a liberação de EROs pela fagocitose, pela radiação ionizante - em que os raios ultravioleta (UV) e os raios-X levam à ionização de moléculas de água e oxigênio - e também nos processos inflamatórios, em que as células do sistema imune liberam mediadores inflamatórios capazes de induzir a formação de EROs (SIES, 2015). Além disso, segundo SOSA et al. (2013), outras fontes de EROs incluem a atividade de enzimas oxidativas, como as NADPH oxidases (NOX), importantes na regulação do sinal celular e na defesa imunológica.

O organismo desenvolve meios para manter os níveis de EROs equilibrados, a fim de proteger as células dos possíveis danos causados pelo poder destrutivo das moléculas formadas nos processos citados anteriormente. No entanto, por motivos variados, os mecanismos antioxidantes intrínsecos do

organismo podem não ser suficientes, permitindo assim um aumento desproporcional das EROs, o que culmina em danos estruturais e funcionais nas células do organismo (XU et al., 2023). Dessa forma, pode-se definir “estresse oxidativo” (EO) como o estado orgânico no qual a produção de EROs excede a capacidade antioxidante endógena do organismo. Dessa forma, o EO é um estado intrinsecamente relacionado com lesão celular e conseqüentemente com o desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo câncer, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (SOSA et al., 2013).

É importante acrescentar que o estresse oxidativo pode levar à oxidação de lipídios – culminando em mudanças estruturais das membranas plasmáticas e na formação de produtos de oxidação tóxicos, como aldeídos –, podendo também inativar enzimas, causar danos às proteínas celulares e causar mutações importantes no DNA celular. Essas mutações podem ocorrer em genes supressores de tumor ou em proto-oncogenes, facilitando o desenvolvimento de células neoplásicas (SIES, 2015).

Tudo isso demonstra a associação entre o estado de EO e o desenvolvimento de carcinogênese. O excesso de EROs causa lesões celulares e, em um ambiente onde os mecanismos de proteção endógenos estão alterados, essas lesões podem evoluir para uma célula neoplásica.

Entre os mecanismos antioxidantes endógenos, a via KEAP1-NRF2 é a mais associada com o desenvolvimento de câncer de pulmão (XU et al., 2023). O estudo de Xu e associados avaliou o papel da via de sinalização KEAP1-NRF2 no câncer de pulmão de não pequenas células. Segundo esse trabalho, as mutações nessa via de sinalização podem estar associadas tanto com o desenvolvimento e progressão do câncer de pulmão, quanto com a proteção e eliminação das células cancerígenas. Para melhor compreender como essas associações ocorrem, é necessário entendimento maior sobre o mecanismo da via.

A via KEAP1-NRF2 é composta por duas proteínas que interagem entre si, de modo a induzir a produção de antioxidantes endógenos quando diante de

aumento intracelular de EROs. Ademais, a via está envolvida na regulação do metabolismo celular, com um papel importante na reprogramação metabólica em células cancerosas, podendo também influenciar a proliferação e função de células T e NK, bem como a resposta imune inata contra o câncer. A proteína NRF2 (fator nuclear eritróide 2) é um fator de transcrição, que, quando liberado em meio intracelular, regula a expressão de genes antioxidantes e detoxificantes. Em um ambiente regulado, NRF2 está em pequena quantidade no plasma celular, pois se encontra associada à proteína KEAP1 (proteína rica em cisteína 1), que age como um sensor de estresse oxidativo (XU et al., 2023).

Dessa forma, quando a célula é exposta a estressores oxidativos, algumas cisteínas específicas da proteína KEAP1 sofrem oxidação, alterando a conformação da proteína e liberando NRF2 no plasma celular. Ao chegar no núcleo celular, NRF2 interage com regiões específicas do genoma, chamadas elementos antioxidantes de resposta (AREs), assim ativando a expressão de genes de enzimas como superóxido dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase e glutathione S-transferase (GSTs); que auxiliam na neutralização das EROs e reduzem o estresse oxidativo (XU et al., 2023). Tendo isso em mente, é possível entender porque a via KEAP1-NRF2 tem ação protetiva contra o estresse oxidativo, podendo assim auxiliar na prevenção do desenvolvimento de células neoplásicas.

No entanto, em situações em que a neoplasia já está estabelecida, essa mesma via pode ter ação protetora sobre as células cancerígenas. Segundo SOSA et al. (2013), mesmo não sendo a base do tratamento oncológico, o estresse oxidativo pode ser benéfico, já que em níveis elevados pode ser responsável pela lesão de células neoplásicas. Nesse cenário, a via KEAP1-NRF2 atua como protetor da neoplasia, já que alterações genéticas - como mutações em KEAP1, NFE2L2 e CUL3 - são comuns em vários tipos de câncer, podendo levar à ativação constante da via KEAP1-NRF2, que protege as células neoplásicas da ação “citotóxica” do EO secundário ao tratamento oncológico (XU et al., 2023).

Além das mutações “protetoras” do câncer, outras alterações podem acontecer na via KEAP1-NRF2, que, desta vez, contribuem para o desenvolvimento da neoplasia. Mutações na proteína KEAP1 podem levar a uma redução de sua associação com NRF2, resultando em maior quantidade de NRF2 livre e consequentemente maior ativação de genes antioxidantes. Como essa via está também associada com metabolismo e proliferação celular, quando ativada sem a presença de EO, há maior taxa de proliferação celular e resistência à quimioterapia (ROJO DE LA VEGA; CHAPMAN; ZHANG, 2018).

Mutações que atingem NRF2 e seus genes alvo podem ter resultado semelhante. Quando NRF2 está superativado, ou seus genes receptores estão sensibilizados, mesmo sem o estímulo, a via é ativada e, diante a falta de EROs a serem eliminadas, a via atua intensamente em suas outras funções, levando a maior taxa de proliferação celular. Ademais, outras proteínas podem interagir com a via e modular a atividade de KEAP1-NRF2, incluindo a proteína p62/SQSTM1, a proteína de choque térmico HSP90 e a proteína de sinalização de cálcio S100A4. A disfunção dessas estruturas pode levar à ativação constitutiva do NRF2 e à promoção do desenvolvimento do câncer (ROJO DE LA VEGA; CHAPMAN; ZHANG, 2018).

Outra via importante no CP está diretamente associada com a proteína NRF2. Dentre os genes transcritos por tal proteína, está o da enzima Heme oxigenase-1 (HO-1), responsável pelo catabolismo da heme em biliverdina, monóxido de carbono e ferro (GHAREGHOMI et al., 2023). Os produtos do catabolismo da heme em biliverdina possuem funções antioxidantes, anti-inflamatórias e antiapoptóticas, tendo assim forte ação de sobrevivência celular. Em células neoplásicas, frequentemente em CP, essa enzima encontra-se super expressa devido mutações em seu gene, estando associada à resistência à quimioterapia e à radioterapia (GHAREGHOMI et al., 2023).

Além do supracitado, mutações em HO-1 estão correlacionadas à sobrevivência, proliferação, angiogênese e metástase celular. Devido à grande ação pró-oncótica que essa via possui, quando mutada, ela se torna uma possível estratégia terapêutica de grande importância no CP (GHAREGHOMI et al., 2023).

Considerando essa clara relação entre o estresse oxidativo e o CP, e tendo em vista que o tabagismo é um importante fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias, principalmente de pulmão, torna-se importante compreender a existência e relevância da associação entre o tabagismo e o estresse oxidativo (ALSHARAIIRI, 2022).

A literatura há muito tempo descreve o perigo do tabaco na saúde humana. A inalação de produtos, independentemente de sua origem ou toxicidade, já oferece certo risco para a integridade das células do pulmão. Esse fato, associado à abundância de substâncias altamente tóxicas presentes no cigarro, torna-se uma combinação que oferece grande perigo de lesão celular (ALSHARAIIRI, 2022).

A fumaça produzida pelo cigarro contém uma enorme gama de produtos tóxicos, incluindo monóxido de carbono, óxido nítrico, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e outros produtos que podem reagir com o oxigênio, gerando EROs. Não obstante, além da capacidade de produzir um aumento significativo das EROs no interstício pulmonar, em sua composição o cigarro já possui radicais livres e outras EROs (ALSHARAIIRI, 2022). Assim, o hábito de fumar consegue esgotar rapidamente o estoque de antioxidantes endógenos, levando a um progressivo aumento dos radicais livres e à consequente instalação de um estado de EO (ALSHARAIIRI, 2022).

Além de esgotar os estoques de antioxidantes endógenos, algumas substâncias presentes na fumaça do cigarro podem inibir a ação de alguns antioxidantes, tornando as células mais suscetíveis aos danos (ALSHARAIIRI, 2022). Outra possível ação do cigarro nas células pulmonares é a indução do processo de peroxidação lipídica. Nesse caso, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) presentes na fumaça do cigarro ligam-se aos fosfolipídeos presentes nas membranas celulares, culminando na formação de produtos de peroxidação lipídica, como malondialdeído (MDA) e hidroperóxidos lipídicos, além da metabolização dos HAPs - que ocorre nos pulmões e fígado - gerando metabólitos ativos capazes de induzir a formação de EROs (ALSHARAIIRI, 2022).

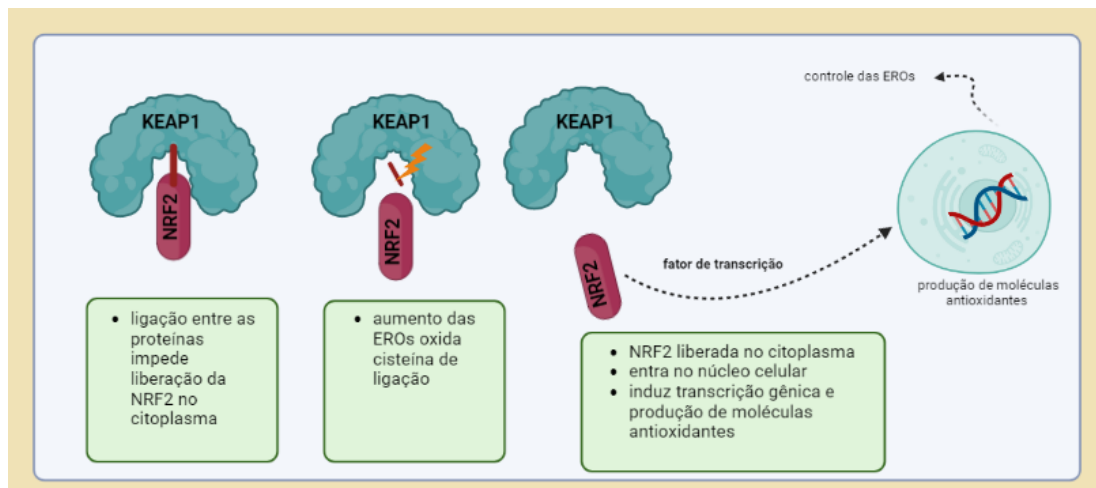


Figura 1: Interação entre as proteínas KEAP1 - NRF2. Com o aumento da produção de EROs, ocorre a oxidação da cisteína de ligação, liberando assim o fator de transcrição NRF2.

Fonte: Autores - Imagem criada em canva.com

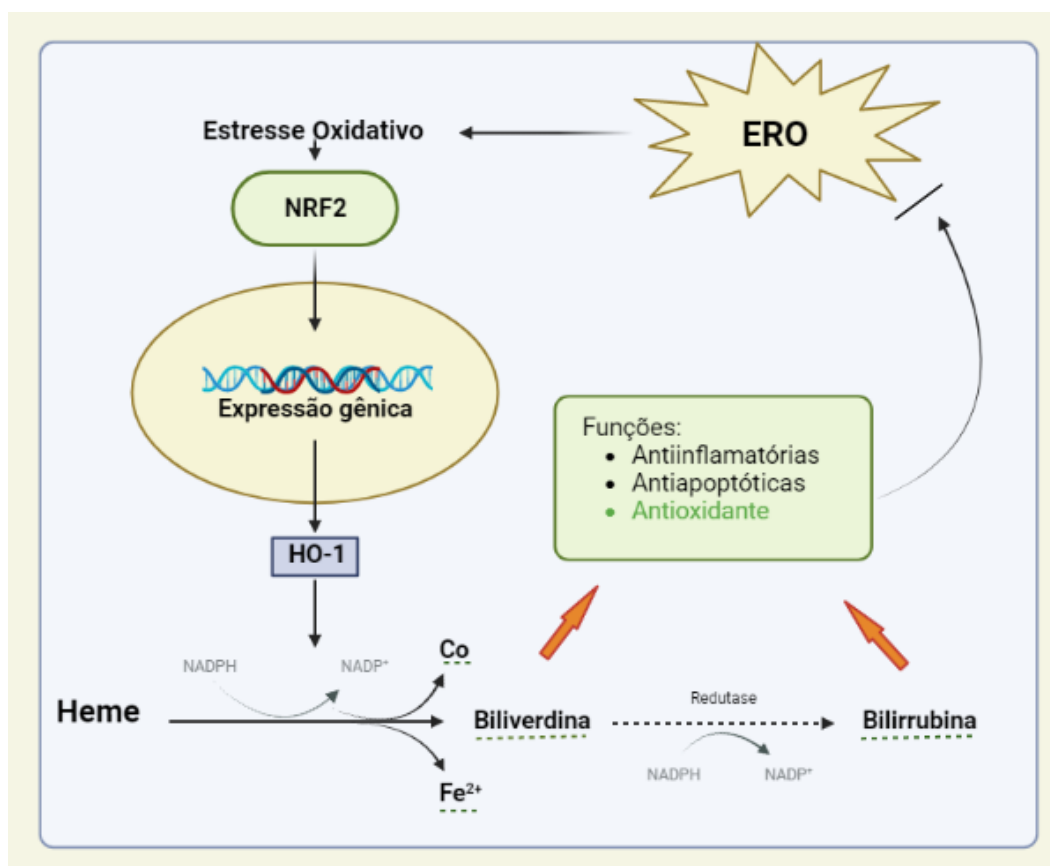


Figura 2: Via NRF2-HO-1. O aumento de EROs propicia o estresse oxidativo. Diante disso, o fator de transcrição NRF2 estimula a expressão gênica da enzima HO-1. Os produtos da conversão heme - biliverdina (monóxido de carbono, ferro e biliverdina) têm importante ação antioxidante.

Fonte: Autores - Imagem criada em canva.com

Conclusão

Todos os dados aqui apresentados evidenciam a existência de uma relação intrínseca entre o câncer de pulmão e o estado de estresse oxidativo. Além do desequilíbrio entre EROs e antioxidantes endógenos conduzir a esse estado de EO, percebe-se que o tabagismo tem importante papel no desenvolvimento e manutenção do estresse oxidativo do organismo. O estado de estresse crônico a que as células pulmonares são submetidas culmina no desenvolvimento e manutenção de lesões celulares, que levam de alterações estruturais até alterações em seu conteúdo genético.

Conforme os estudos apresentados neste capítulo, as alterações genéticas mais associadas ao desenvolvimento de CP ocorrem nas vias KEAP1-NRF2 e NRF2-OH-1. A primeira via citada é responsável pelo estímulo necessário para a indução de produção e liberação das moléculas antioxidantes endógenas, que fazem o controle do excesso de EROs, levando à proteção celular contra danos. Contudo, alterações nessa via podem ocorrer em células neoplásicas, em que a super ativação da via protege as células cancerígenas dos danos causados pelo EO secundário aos tratamentos antineoplásicos, tendo assim fator protetivo nos tumores.

Quando as mutações ocorrem na via NRF2-OH-1, tem-se menor expressão da enzima OH-1, responsável pela lise da heme em biliverdina. Considerando que os produtos dessa reação têm importante ação antioxidante no organismo, a mutação referida reduz a proteção celular e facilita a instalação de danos devido à exposição celular às EROs. As lesões podem progredir e se intensificar, levando ao desenvolvimento e/ou progressão de neoplasias.

Sendo o câncer de pulmão a doença neoplásica mais diagnosticada no mundo e a principal causa de morte por câncer em homens, torna-se de extrema importância a compreensão do processo fisiopatológico da doença e sua relação com o estado de EO. Possibilitam-se, assim, pesquisas de novos mé-

todos de tratamento que atuem nas vias mais comumente alteradas, levando a resultados mais rápidos e efetivos. Por isso, são relevantes os estudos sobre a capacidade terapêutica das vias KEAP1-NRF2 e NRF2 - OH-1, assim como o desenvolvimento de terapias antioxidantes.

Referências

- AKHTAR, N.; BANSAL, J. G. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. **Current Problems in Cancer**, v. 41, n. 5, p. 328–339, 1 set. 2017.
- ALBERG, A. J.; BROCK, M. V.; SAMET, J. M. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 23, n. 14, p. 3175–3185, 10 maio 2005.
- ALBERG, A. J.; SAMET, J. M. Epidemiology of Lung Cancer. **Chest**, v. 123, n. 1, Supplement, p. 21S-49S, 1 jan. 2003.
- ARAÚJO, L. H. et al. Lung cancer in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, p. 55–64, fev. 2018.
- ALSHARAIRI, N. A. Dietary Antioxidants and Lung Cancer Risk in Smokers and Non-Smokers. **Healthcare**, v. 10, n. 12, p. 2501, dez. 2022.
- EDGE, S. B.; COMPTON, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. **Annals of Surgical Oncology**, v. 17, n. 6, p. 1471–1474, jun. 2010.
- GHAREGHOMI, S. et al. Modulation of Nrf2/HO-1 by Natural Compounds in Lung Cancer. **Antioxidants**, v. 12, n. 3, p. 735, mar. 2023.
- GÖTTE, M.; KOVALSZKY, I. Extracellular matrix functions in lung cancer. **Matrix Biology**, v. 73, p. 105–121, 1 nov. 2018.
- HERBST, R. S.; HEYMACH, J. V.; LIPPMAN, S. M. Lung Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 13, p. 1367–1380, 25 set. 2008.
- PIRKER, R. Conquering lung cancer: current status and prospects for the future. **Pulmonology**, v. 26, n. 5, p. 283–290, 1 set. 2020.

ROJO DE LA VEGA, M.; CHAPMAN, E.; ZHANG, D. D. NRF2 and the Hallmarks of Cancer. **Cancer Cell**, v. 34, n. 1, p. 21–43, 9 jul. 2018.

SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biology**, v. 4, p. 180–183, 2015.

SOSA, V. et al. Oxidative stress and cancer: An overview. **Ageing Research Reviews**, Special Issue: Invertebrate Models of Aging. v. 12, n. 1, p. 376–390, 1 jan. 2013.

XIONG, Wei-Min et al. The association between human papillomavirus infection and lung cancer: a system review and meta-analysis. **Oncotarget**, p. 1-14, 2017.

XU, K. et al. Battles against aberrant KEAP1-NRF2 signaling in lung cancer: intertwined metabolic and immune networks. **Theranostics**, v. 13, n. 2, p. 704–723, 2023.

CAPÍTULO 9

CÂNCER DE TIREOIDE

Jucimara Baldissarelli

Ana Carolina Teixeira de Oliveira

Doi: 10.48209/978-65-5417-268-0

Introdução

O câncer de tireoide teve sua incidência aumentada nos últimos 30 anos em diversos países, entre eles o Brasil, tornando-se a neoplasia do sistema endócrino com maior ocorrência. Uma avaliação da sua epidemiologia entre os anos de 2000 e 2016 demonstrou o aumento nos novos casos no Brasil, que cresceram juntamente com maiores registros na plataforma do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Os dados mostram que, no ano 2000, a distribuição proporcional de novos casos informados era de 1,1% da população, passando para 11% em 2014.

Além disso, um importante recorte de gênero pode ser observado na incidência do câncer de tireoide, com a maioria dos casos, 83,4%, ocorrendo no sexo feminino, exibindo uma razão entre os sexos (F/M) de 5:1, estando assim entre as poucas neoplasias com dominância feminina de casos. A incidência por idade é maior na faixa etária de 40 a 59 anos. Já em relação à classificação histológica, os tumores tireoidianos são divididos em subtipos, sendo o mais comum o carcinoma diferenciado (que inclui os carcinomas papilífero e folicular) representando 96,9% dos casos, seguido pelo medular, com 2,0% dos casos e pelo anaplásico com 1,1% (BORGES et al., 2020).

O câncer de tireoide compartilha das possíveis causas estudadas na patogênese de outros carcinomas, como a presença de alterações gênicas e a influência de fatores externos diversos. No entanto, ampliando-se o que se sabe acerca dos mecanismos da carcinogênese tireoidiana, crescente evidência demonstra que marcadores de estresse oxidativo, fruto de desbalanceamentos nos níveis de antioxidantes em relação a pró-oxidantes, especialmente Espécies Reativas de Oxigênio – EROs, são encontrados em diferentes graus de disfunções de tireoide, sobretudo nas neoplasias.

A tireoide representa um importante modelo de investigação do impacto do estresse oxidativo na instabilidade gênica e celular pois as EROs, em níveis fisiológicos, auxiliam na função endócrina da tireoide, sendo utilizadas pelas células foliculares para síntese hormonal através da iodinização e agrupamento da iodotirosina e iodotironina. Por ação enzimática da tireoperoxidase, nos tireócitos são produzidos os hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), com geração de quantidades significativas de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) através de enzimas NADPH-oxidases. Assim, o papel fisiológico ou patológico das EROs depende de sua concentração em relação aos níveis de antioxidantes, fazendo com que a natureza oxidativa da ação tireoidiana torne este órgão especificamente suscetível a desordens na homeostase redox e seus efeitos deletérios.

Marcadores de estresse oxidativo e de dano no DNA são encontrados em adenomas tireoidianos e demais transformações celulares anormais e são utilizados como preditores neoplásicos, estando presentes na iniciação e progressão da tumorigênese, e contribuindo para a manutenção da instabilidade gênica característica do câncer (AMEZIANE et al., 2019). A relação entre a produção de espécies reativas pela ação tireoidiana e o impacto do desbalanceamento redox que leva ao estresse oxidativo e o desenvolvimento de doenças neste órgão endócrino representam um importante campo de estudo acerca da etiologia e tratamento do câncer de tireoide, assim como um importante alvo terapêutico focado no metabolismo celular, que atrelado a ações preventivas como a terapia

farmacológica e nutricional podem vir a reduzir tal desbalanceamento por meio de um maior aporte de antioxidantes que suporte a manutenção das defesas do organismo.

O Câncer de Tireoide

As doenças tireoidianas estão ligadas principalmente a disfunções hormonais e alterações anatômicas que levam ao excesso ou deficiência na produção dos hormônios T3 e T4. Ainda que a proliferação e divisão de células foliculares da tireoide seja baixa, o grau de mutações é muito maior na tireoide em relação a outros tecidos, tornando este órgão propenso a tumores benignos e malignos. Diversas alterações tireoidianas benignas se apresentam na forma de nódulos ou adenomas, tornando a doença nodular tireoidiana um problema clínico comum de origem multifatorial, onde se observa desde a formação de pequenos nódulos de crescimento solitário, detectáveis por palpação, a grandes nódulos como no bócio coloide e bócio multinodular. Os adenomas tireoidianos não são diferenciados ou funcionais, causam hipertrofia do tecido da tireoide e podem causar hipertireoidismo (RENAUD et al., 2019).

Dentre as doenças tireoidianas de maior gravidade está o câncer da tireoide, o tumor maligno endócrino mais comum, cuja incidência vem aumentando nos últimos anos, possivelmente devido a melhorias no diagnóstico, através de ultrassonografia e de avaliação citológica dos nódulos da tireoide por meio da punção aspirativa com agulha fina e também, devido à exposição aumentada a fatores de risco externos. Os carcinomas tireoidianos podem ser separados de acordo com sua classificação histológica em diferenciado, os quais são originados nas células papilares ou foliculares; ou não diferenciado (anaplásicos), de ocorrência rara, ou ainda medular, que deriva das células parafoliculares C da tireoide e afeta a síntese de calcitonina. Dentre os tipos citados, a neoplasia papilar é a mais frequente (PRETE, 2020).

Mecanismos patológicos na carcinogênese tireoidiana - principais aspectos

A etiologia do câncer de tireoide é multifatorial e não está completamente esclarecida, portanto, diversas vias podem estar envolvidas na sua patogênese. No entanto, o conhecimento sobre as vias de sinalização molecular envolvidas na carcinogênese tireoidiana aumentou juntamente com sua incidência, sobretudo devido a avanços no sequenciamento genético, visto que o câncer de tireoide é considerado predominantemente uma doença genética causada por acúmulo sequencial de alterações gênicas. Mutações do tipo *driver* (direcionadoras) que promovem vantagens seletivas de crescimento celular são encontradas em mais de 90% dos casos de câncer tireoidiano.

A patogênese molecular do câncer de tireoide envolve a desregulação de vias de sinalização envolvendo a superexpressão da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) e da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), as quais iniciam vias de sinalização tumorigênicas. É através de mutações em proto-oncogenes como RAS, BRAF e RET/PTC que as vias de sinalização do fator nuclear κ B (NF κ B) juntamente a MAPK e PI3K-AKT são iniciadas, sendo cruciais para a iniciação do carcinoma papilar e folicular. Recentemente, o câncer de tireoide papilar foi reclassificado em dois subtipos moleculares - tipo BRAF e tipo RAS, com diferentes graus de risco conforme os oncogenes aos quais estão relacionados.

As alterações gênicas no gene RET conhecidas como RET/PTC estão relacionadas a tipos distintos de carcinoma tireoidiano. O proto-oncogene RET codifica um receptor tirosina quinase e ativa cascatas de sinalização intracelulares. A fusão RET/PTC encontrada no câncer papilar torna o domínio enzimático sempre dimerizado - em sua forma ativa, o que leva a ação descontrolada da MAPK. Importaneamente, as mutações RET/PTC são encontradas em 3 formas diferentes, sendo que a forma RET/PTC3 é relacionada a maior malignidade e

agressividade tumoral. Por outro lado, as mutações do tipo BRAF, sobretudo da variante BRAFV600E, são relacionadas a enzimas da família RAF que contém serinas/treoninas quinases, e são comumente encontradas no carcinoma tireoidiano. Seu mecanismo de tumorigênese leva a diferenciação, proliferação, crescimento celular desordenado e conseqüentemente, apoptose através da ativação de fatores de transcrição. Ainda, as mutações do tipo RAS são relacionadas a proteínas que ligam o GTP nas vias MAPK e P13K-AKT e são encontradas em 30% dos tipos de tumor tireoidiano, inclusive benignos (PRETE, 2020).

Conforme já exposto, o câncer de tireoide tem sua prevalência maior em mulheres, assim como outras doenças de tireoide benignas. A incidência do câncer tireoidiano inicia junto da puberdade e período reprodutivo (com fator de risco aumentado em gestantes), diminuindo após a menopausa, motivo pelo qual acredita-se que esse fato tenha relação com os hormônios sexuais femininos (PRETE, 2020). Os estrógenos poderiam aumentar direta ou indiretamente os níveis séricos de hormônio tireoestimulante (TSH) através de sua ação análoga ao fator de crescimento. Os receptores de estrogênio são ligados às já citadas vias de sinalização MAPK E PI3K e, em mulheres, os altos níveis de estrogênio se relacionam ao favorecimento de mutações em proto-oncogenes presentes nestas proteínas-quinase, levando ao descontrole da proliferação celular e promoção de um ambiente inflamatório. Além disso, o estrogênio está envolvido na regulação da metástase e da angiogênese, pontos críticos para o desenvolvimento carcinogênico (DERWAHL et al., 2014).

Mecanismos patológicos na carcinogênese tireoidiana - fatores externos

Sabe-se que a função da glândula tireoide é sensível à baixa ingestão de iodo e a alguns poluentes ambientais. De maneira importante, a carência de iodo proveniente da dieta é um fator de risco para a ocorrência de alterações tireoidianas visto que o iodo convertido em iodeto é armazenado nos tireócitos onde

é oxidado junto a resíduos de tireoglobulina para formação de monoiodotirosina e diiodotirosina, que ao se unirem dão origem aos hormônios tireoidianos. Estudos clínicos e pré-clínicos demonstram que a deficiência de iodo age não como iniciadora da carcinogênese, mas principalmente como promotora, através do aumento de TSH que leva a hipertrofia tireoidiana (ZIMMERMANN, GALETTI al., 2015).

Além disso, também é importante mencionar que a obesidade e níveis gerais de adiposidade corporal e IMC são crescentemente associados a uma produção excessiva de EROs e um maior risco de câncer de tireoide, embora os mecanismos envolvidos ainda necessitem de mais estudos. No entanto, hipotetiza-se que exista relação com fatores envolvidos na etiologia multifatorial da obesidade como a inflamação, hiperinsulinemia, desregulação de adipocinas (como a leptina) assim como as EROs. Ainda, em pacientes com câncer tireoidiano vias metabólicas apresentam-se alteradas, com aumento da glicólise citosólica, uma via mais resistente a condições de alto estresse oxidativo, com o objetivo de adaptação da célula cancerígena a situações não favoráveis (Kochman et al., 2021).

Contribuindo para a multifatorialidade do câncer de tireoide, as mutações a partir de exposições ambientais como a radiação ionizante podem resultar em rupturas da cadeia de DNA, causando uma instabilidade genômica, a qual representa um evento molecular e patogênico crucial no processo de carcinogênese. A tireoide é o órgão mais sensível aos fatores carcinogênicos da radiação ionizante, principalmente quando a exposição se dá durante a infância, sendo este fator responsável por aproximadamente 10% dos casos de câncer, através da indução de lesões ao DNA que levam ao acúmulo de mutações gênicas e cromossômicas. O subtipo de câncer tireoidiano mais relacionado com a irradiação é o papilar, o qual apresenta rearranjos cromossômicos no gene RET/PTC em 70% dos casos (AMEZIANE et al., 2019).

Sugere-se que o mecanismo envolvido na resposta carcinogênica à irradiação tenha relação com o estresse oxidativo gerado pela radiação ionizante, o qual tem papel significativo na suscetibilidade à instabilidade genética encontrada nas células irradiadas. Após exposição à radiação a enzima NADPH-oxidase do tipo DUOX1 (envolvida no processo oxidativo de síntese de tiroxina) tem sua expressão aumentada, levando a aumento na produção de H_2O_2 . Descobertas importantes sobre a enzima DUOX1 foram feitas através de investigação sobre o potencial da irradiação de causar geração de EROs persistente mesmo muitos dias após a exposição. O papel da DUOX1 foi demonstrado através da sua anulação, que resultou na diminuição da produção de espécies reativas em células carcinogênicas pós irradiação. A superexpressão de DUOX1 presente no estresse oxidativo causado por irradiação demonstra que a produção de H_2O_2 por estas enzimas contribuem para a promoção da instabilidade gênica e consequentemente, para a tumorigênese. Adicionalmente, o estresse oxidativo pode afetar enzimas envolvidas no metabolismo de nucleotídeos essenciais para síntese e reparo de DNA através de mecanismos redox (AMEZIANE et.al, 2019).

Espécies reativas no câncer de tireoide

O desbalanceamento entre a produção de EROs e a ação defensiva de antioxidantes leva ao desenvolvimento do estresse oxidativo, condição relacionada a patologias diversas, dentre as quais as neoplasias, visto que o dano ao DNA causado pelas EROs causa instabilidade genética que promove a mutagênese. Especificamente na tireoide a produção de espécies reativas acontece de maneira fisiológica na síntese de tiroxina, podendo atingir níveis excessivos de EROs durante a inflamação, distúrbios na síntese de hormônios tireoidianos e na proliferação tumoral.

Um estudo pioneiro investigou o *status* antioxidante, oxidante e estresse

oxidativo total entre portadores de carcinogênese tireoidiana e controles saudáveis. Dentre os pacientes com câncer, foram encontrados menores níveis de antioxidantes atrelados a um aumento significativo no *status* oxidativo e estresse oxidativo, em relação aos grupos controle (WANG et al., 2011). Recentemente, outra investigação objetivou avaliar as diferenças entre os níveis de oxidantes/antioxidantes de pacientes com câncer de tireoide, portadores de doenças tireoidianas benignas e controles saudáveis. O *status* antioxidante total apresentou-se diminuído entre os portadores de câncer, ao passo que o *status* oxidante total se encontrou aumentado, resultando em um índice de estresse oxidativo total significativamente maior nestes pacientes em relação aos controles saudáveis e em pacientes não neoplásicos (GERIC et al, 2016).

A presença de marcadores de estresse oxidativo no tecido tireoidiano é um preditor de progressão tumoral ao sentido do fenótipo carcinogênico, levando à angiogênese, proliferação, transição epitelial-mesenquimal, invasão e apoptose, desempenhando papel importante para a perda do controle do crescimento celular típico do câncer. Tais resultados demonstram uma importante relação entre os níveis de EROs e de estresse oxidativo e o desenvolvimento da carcinogênese tireoidiana. No entanto, ainda não se sabe como tumores relativamente pequenos como os da tireoide podem alterar níveis séricos de estresse oxidativo, e ainda, se tais mudanças em níveis redox são consequência da carcinogênese ou fatores de risco para seu desenvolvimento (AMEZIANE et.al, 2019).

Fontes de EROs na carcinogênese tireoidiana

Considerando a importância do desbalanceamento redox causado pelo aumento nos níveis de EROs na carcinogênese tireoidiana, torna-se fundamental o entendimento acerca da fonte de suprimento contínuo destas moléculas que acontece durante a progressão tumoral. A utilização de H_2O_2 como substra-

to para a síntese de hormônios tireoidianos é uma reação catalisada por enzimas da família das NADPH-oxidasases - NOX (Figura 1) as quais são a maior fonte celular de EROs não-mitocondrial e uma família de enzimas cuja função principal é a produção de espécies reativas. Especificamente na tireoide, as NOX do tipo DUOX1 e DUOX2 e NOX4 têm seus níveis aumentados em condições patológicas, relacionados a elevadas concentrações de EROs, notadamente de H_2O_2 , que através de seu acúmulo e transformação em radical hidroxil ($OH^\bullet$) causa danos oxidativos ao DNA (KOCHMAN et al, 2021).

A enzima NOX4 parece ter uma importante função na tumorigênese tireoidiana, sobretudo no tipo papilar derivado de mutação do tipo BRAFV600E, a qual está ligada a superexpressão da via MAPK que leva a promoção e progressão tumoral. Sabe-se que as mutações do tipo BRAF estão presentes nos carcinomas mais agressivos e as hipóteses para tal envolvem mudanças no metabolismo de iodo e consequentemente dos hormônios tireoidianos. Durante o processo carcinogênico, pacientes costumam perder a expressão do transportador celular sódio-iodeto (NIS), processo mediado sobretudo pela citocina TGF- β , que se encontra em níveis aumentados no câncer. Ainda, este processo parece estar ligado com o *status* redox da célula, visto que a enzima NOX4 é regulada positivamente nas mutações BRAF através de vias envolvendo a citocina TGF- β , e, por sua vez, a ação oxidativa da enzima tem papel crítico na geração de EROs que potencializam a repressão dos receptores de iodo iniciada pela mutação BRAF (AMEZIANE et.al, 2016).

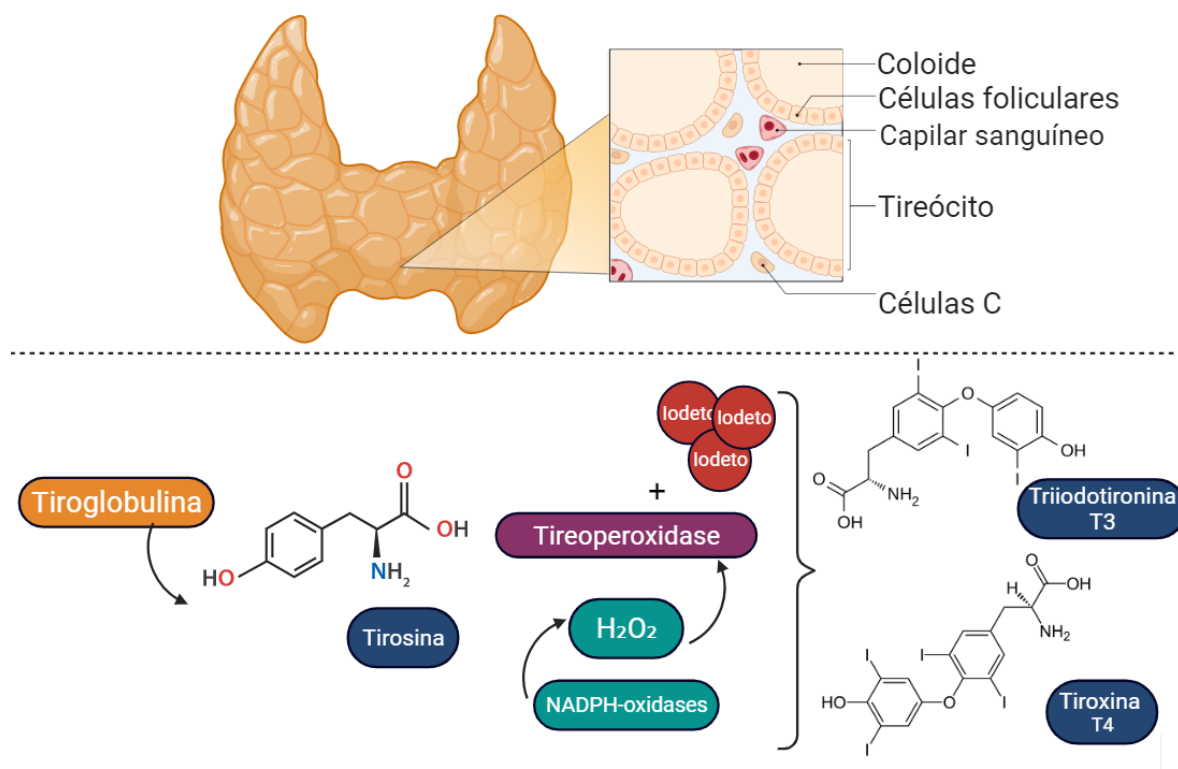


Figura 1: Nos tireócitos, células especializadas da tireoide, acontece a síntese dos hormônios tireoidianos, mediada pela ação conjunta da enzima Tireoperoxidase e enzimas tipo NOX como DUOX1, DUOX2 e NOX4, com geração de H_2O_2 . Fonte: Autoras - Imagem criada em biorender.com

Além disso, os níveis de TSH e sua relação com a produção de EROs pelos tireócitos parecem ser um fator de risco para o desenvolvimento do câncer visto que o TSH é um importante fator de crescimento para a tireoide, fisiológica e patologicamente. As células foliculares diferenciadas encontradas no câncer costumam expressar TSHR funcional que atua como receptor cognato do TSH. Tal estimulação aumentada poderia contribuir para a produção aumentada de EROs e *status* de estresse oxidativo em pacientes de câncer de tireoide como demonstram dados de uma metanálise na qual altos níveis de TSH se correlacionam, de maneira dependente, com maior malignidade carcinogênica, com risco aumentado no câncer papilar, mas diminuído no câncer tireoidiano do tipo folicular (HU et al., 2016). A maior produção de EROs relacionada a uma superestimulação via TSH, encontrada em pacientes com câncer de ti-

reioide, corrobora com a hipótese de ativação de vias carcinogênicas através de espécies reativas, progredindo a carcinogênese (XING et al., 2012).

EROs e Oxidação do DNA na carcinogênese tireoidiana

O tecido tireoidiano é especialmente propenso a mutações genéticas que levam a carcinogênese, e sua produção endócrina de natureza oxidativa tem relação com a suscetibilidade a danos no DNA causados pelo estresse oxidativo. No entanto, independente da fonte, as EROs representam um importante fator de risco para doenças da tireoide e sua progressão e malignidade. O acúmulo celular de EROs no estresse oxidativo leva a um estado de inflamação crônica e danos ao DNA, que promovem instabilidade gênica e mutações em vias promotoras de carcinogênese, como as já citadas MAPK, P13K e NFκB que têm sua atividade regulada positivamente, levando ao descontrole na proliferação celular. Considerando as alterações genéticas na via da MAPK e P13K causadas por mutações em genes como BRAF e RAS, comuns na carcinogênese tireoidiana, as EROs parecem interagir e cooperar com o processo tumorigênico gerido pela ativação destas vias (XING et al., 2012).

As mutações genéticas mais comuns no carcinoma tireoidiano reforçam a importância das EROs no processo carcinogênico, visto que as mutações de uma única base como as encontradas na maioria dos casos de câncer de tireoide estão relacionadas a ação deletéria de espécies reativas (RENAUD et al., 2019). Dentre as quatro bases de DNA, as alterações na guanina são as mais comuns, tornando a oxidação da guanina um marcador importante de dano oxidativo ao DNA na carcinogênese. A forma oxidada da guanina, na forma de 8-oxo-2'-deoxiguanosina (8-oxo-dG) é reparada através de um processo codificado pelo gene OGG1. Em modelos animais a tireoide demonstra maiores níveis de mRNA de OGG1 em comparação a outros órgãos e os danos oxidativos induzidos por EROs são, em grande parte, prevenidos pelo alto índice de reparos. Em humanos, níveis aumentados de 8-oxo-dG são encontrados em todos os tipos

de alterações tireoidianas, benignas e carcinogênicas, demonstrando o papel do dano oxidativo nas doenças da tireoide e na sua progressão (AMEZIANE, et al., 2019).

Ainda, é sabido que a carcinogênese é um processo, sobretudo, inflamatório. No câncer tireoidiano são comumente encontrados infiltrados de células inflamatórias e expressão abundante da citocina TGF β 1, uma citocina notadamente importante na progressão tumoral. Nesse contexto, a mutação BRAF, a qual é a alteração genética mais comum na ativação e progressão de agressividade na carcinogênese tireoidiana, leva à síntese aumentada de produtos inflamatórios que criam um ambiente celular estimulador da produção de EROs. As EROs, por sua vez, podem estimular a produção de citocinas inflamatórias e metaloproteínas envolvidas nos processos de senescência e apoptose. Assim, de maneira interessante, a patologia do câncer de tireoide parece ser impulsionada por um ciclo vicioso criado a partir da produção de EROs por mutações em oncogenes (como o BRAF) que aumentam a ativação de importantes vias de sinalização tumorigênica (MAPK E PI3K) e inflamatória iniciadas por oncogenes (XING et al., 2012).

O papel da regulação redox no câncer de tireoide

Além da importância da mitocôndria na geração de EROs pela fosforilação oxidativa ocorrida na cadeia transportadora de elétrons, o entendimento do metabolismo energético mitocondrial e a desregulação dos produtos desse metabolismo oxidativo, são fundamentais para compreensão da formação e progressão tumoral. Os estudos que relacionam as mitocôndrias ao câncer de tireoide mostram que o metabolismo energético e alterações adquiridas no DNA mitocondrial estão diretamente associados com a progressão do câncer de tireoide (KOCHMAN et al., 2021). Além disso, a ação endócrina da tireoide afeta o Sistema Nervoso Central e periférico implicando em alterações em diversos sistemas.

Devido a importante função fisiológica desempenhada pelas EROs na tireoide, os mecanismos de defesa antioxidantes deste órgão devem regular efetivamente a presença de EROs assim como sua conversão a moléculas menos reativas. No entanto, na carcinogênese, tais mecanismos parecem ter seu funcionamento danificado. Enzimas antioxidantes contendo Selênio, expressadas nos tireócitos e pertencentes às famílias da glutathione peroxidase (GPx) e tioredoxina redutase (TxN), juntamente com a enzima catalase, protegem as células tireoidianas do excesso de H_2O_2 (AMEZIANE et.al, 2019). Expressões diminuída de enzimas GPx, TxN e catalase são encontradas no tecido tireoidiano de pacientes com câncer de tireoide em comparação a controles saudáveis, o que sugere a diminuição nas defesas antioxidantes necessárias para o equilíbrio oxidativo (METERE et al., 2018).

O estudo de Baldissarelli et al., (2017) demonstrou uma correlação entre EROs aumentadas e atividade de enzimas do sistema purinérgico alteradas em pacientes pós-tireoidectomia para o tratamento do câncer de tireoide. Essa alteração pode estar relacionada com mudanças nos níveis de nucleotídeos e nucleosídeos de adenina, importantes moléculas sinalizadoras no organismo, com papel na homeostase vascular e também na neurotransmissão. Além disso, também foram observados níveis elevados de lipoperoxidação, carbonilação proteica, ácido ascórbico e grupamentos tióis, além de uma diminuição na atividade da enzima Glutathione S-Transferase, demonstrando o desbalanço oxidativo presente. Embora no estudo os pacientes já tenham sido submetidos à cirurgia para retirada da glândula, tais resultados são instigantes para futuras investigações e demonstram a importância da tireoide na regulação do organismo, já que as análises foram realizadas no soro dos pacientes (BALDISSARELLI et al., 2017).

Uma via de resposta antioxidante protetiva às EROs na tireoide, recentemente descoberta, o fator de transcrição nuclear Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) atua aumentando a transcrição de genes de enzimas antioxidantes e diminuindo a transcrição de citocinas pró-inflamatórias. O Nrf2

permanece inibido até que seja associado à proteína Kelch-like ECH (Keap1) que realiza sua poliubiquitinação e permite sua degradação e ação nuclear. No entanto, em condições de estresse oxidativo, resíduos de cisteína da Keap1 tornam-se oxidados, danificando sua ação conjunta à Nrf2, impedindo sua ação. Nrf2 é expresso em diversos tecidos, porém seu papel na tireoide parece ter funções fisiológicas e patológicas específicas, relacionadas à promoção de transcrição de antioxidantes e moléculas citoprotetoras importantes para o funcionamento das células foliculares tireoidianas como Gpx2 e Txnrd1 (RENAUD et al., 2019).

A ação fisiológica do Nrf2 parece estar sobretudo relacionada à manutenção da homeostase redox, protegendo o tecido tireoidiano da constante ação oxidativa induzida pela síntese de tiroxina; assim como atua aumentando a produção de tireoglobulina e inibindo sua iodização. Em condições patológicas e especificamente na carcinogênese, o Nrf2 demonstra um comportamento duplo, prevenindo a transformação de células normais e promovendo a agressividade e resistência de células malignas, ainda, mutações em genes alvo da Nrf2 estão associados a maior risco de metástase. A associação do Nrf2 com o funcionamento fisiológico e patológico da tireoide tornam este fator nuclear um importante marcador prognóstico e terapêutico a ser explorado (RENAUD et al., 2019).

Por fim, o papel chave da ação conjunta do estresse oxidativo e inflamação na progressão da carcinogênese foi relatado por Zhang et al., (2020). A PTPN2, uma enzima da família das Tirosina Fosfatases, está comumente aumentada na inflamação e estresse oxidativo. A PTPN2 atua regulando a expressão de vias de sinalização inflamatórias, sendo que sua ausência leva ao acúmulo de fator de necrose tumoral alfa - TNF- α , e uma desregulação na homeostase metabólica. No câncer de tireoide os níveis de PTPN2 encontram-se aumentados, sobretudo em casos metastáticos, em comparação a células saudáveis, sugerindo que altos níveis da enzima são preditores de mau prognóstico. Uma investigação acerca da relação entre a resposta inflamatória e níveis de PTPN2 tratou células

tireoidianas carcinogênicas com fatores pró-inflamatórios e demonstrou que a resposta inflamatória, de fato, aumentou a ativação de PTPN2. Da mesma forma, o estresse oxidativo regulou positivamente o PTPN2, efeito que pôde ser bloqueado pela administração de antioxidantes (ZHANG et al., 2020).

Conclusão

Os casos de câncer de tireoide têm aumentado muito nas últimas décadas e embora as taxas totais de mortalidade sejam relativamente baixas, a taxa de recidiva ou persistência da doença é elevada, o que está associado a uma maior morbidade e mortalidade dos pacientes, motivo pelo qual maior entendimento acerca da patogênese deste tipo de câncer é necessário. Neste sentido, crescentes evidências demonstram o importante papel das EROs e do estresse oxidativo na carcinogênese tireoidiana, tornando-se um novo alvo para melhores prognósticos e potenciais tratamentos.

A tireoide tem relacionamento próximo com as espécies reativas, visto que seu funcionamento endócrino é um processo oxidativo que através da ação de enzimas do tipo NADPH-oxidases gera grandes quantidades de H_2O_2 , as quais em situações fisiológicas são neutralizadas pela ação das defesas antioxidantes do organismo. No entanto, o tecido tireoidiano é altamente propenso a mutações genéticas, levando a interferências em importantes vias de sinalização celular que promovem a iniciação tumorigênica e a formação descontrolada de EROs, criando um ambiente favorável para a progressão tumoral, evidenciando a relação entre estresse oxidativo e dano ao DNA. Conforme o exposto neste capítulo, as EROs estão presentes em alterações tireoidianas benignas e malignas, com maiores índices de estresse oxidativo encontrados no câncer, além de o *status* redox alterado estar relacionado a um maior risco de agressividade dos tumores tireoidianos.

Considerando o papel chave das EROs e do estresse oxidativo nas patologias tireoidianas, sobretudo no câncer, a manutenção de defesas antioxidan-

tes pode ser um importante alvo de prevenção contra distúrbios da tireoide e progressão desfavorável de tumores benignos. A exemplo da terapia nutricional com alimentos contendo vitaminas, minerais e demais compostos naturais com potencial antioxidante e que favoreçam as defesas enzimáticas endógenas, é possível pensar em medidas que tenham como alvo direto a neutralização de espécies reativas, método que pode ser utilizado para o tratamento e prevenção não somente de doenças tireoidianas como de outras patologias que envolvam processos oxidativos. Além disso, maiores elucidações acerca dos mecanismos patogênicos discutidos anteriormente são necessárias para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos focados na sua relação com as vias de sinalização MAPK e P13K, buscando melhorias no prognóstico de pacientes com carcinomas tireoidianos de alto risco.

Referências

AMEZIANE-EL-HASSANI, R., SCHLUMBERGER, M., & DUPUY, C. NADPH oxidases: New actors in thyroid cancer? **Nature Reviews Endocrinology**, v.12, n.8, p. 485–494, 2016.

AMEZIANE-EL HASSANI, R.; BUFFET, C.; LEBOULLEUX, S.; DUPUY, C. Oxidative stress in thyroid carcinomas: Biological and clinical significance. **Endocrine-Related Cancer**, v.26, n.3, p. 131–143, 2019.

BALDISSARELLI, J.; PILLAT, M. M.; SCHMATZ, R. et al. Post-thyroidectomy hypothyroidism increases the expression and activity of ectonucleotidases in platelets: Possible involvement of reactive oxygen species, **Platelets**, v. 29, n.8, p. 801-810, 2017.

BORGES, A. K. DA M.; FERREIRA, J. D.; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J. Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista Do Sistema Único de Saúde Do Brasil**, v. 29, n.4, e2019503, 2020.

DERWAHL, M.; NICULA, D. Estrogen and its role in thyroid cancer. **Endocrine-Related Cancer**, v.21, n.5, p. 273–283. 2014.

GERIC, M.; DOMIJAN, A. M.; GLUŠČIĆ, V.; JANUŠIĆ, R.; ŠARČEVIĆ, B., & GARAJ-VRHOVAC, V. Cytogenetic status and oxidative stress parameters in patients with thyroid diseases. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 810, p. 22–29, 2016.

HU, N., Li, Z. M.; LIU, J. F.; ZHANG, Z. Z.; WANG, L. S. An overall and dose-response meta-analysis for thyrotropin and thyroid cancer risk by histological type. **Oncotarget**, v.7, n.30, p. 47750–47759, 2016.

KOCHMAN, J.; JAKUBCZYK, K.; BARGIEL, P.; JANDA-MILCZAREK, K. The influence of oxidative stress on thyroid diseases. **Antioxidants**, v. 10, n.9, p. 1–11, 2021.

METERE, A.; FREZZOTTI, F.; GRAVES, C. E.; et al. A possible role for selenoprotein glutathione peroxidase (GPx1) and thioredoxin reductases (TrxR1) in thyroid cancer: Our experience in thyroid surgery. **Cancer Cell International**, v.18, n.1, p. 1–8, 2018.

PRETE, A.; BORGES DE SOUZA, P.; CENSI, S.; MUZZA, M.; NUCCI, N.; SPONZIELLO, M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. **Frontiers in Endocrinology**, v.11, p. 1–10, 2020.

RENAUD, C. O.; ZIROS, P. G.; CHARTOUMPEKIS, D. V.; BONGIOVANNI, M.; SYKIOTIS, G. P. Keap1/Nrf2 Signaling: A New Player in Thyroid Pathophysiology and Thyroid Cancer. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 510, 2019.

WANG, D.; FENG, J. F.; ZENG, P.; YANG, Y. H.; LUO, J.; YANG, Y. W. Total oxidant/antioxidant status in sera of patients with thyroid cancers. **Endocrine-Related Cancer**, v.18, n.6, p. 773–782, 2011.

XING, M. Oxidative stress: a new risk factor for thyroid cancer. **Bone**, v. 78, n.2, p. 711–716, 2012.

ZHANG, Z.; XU, T.; QIN, W.; et al. Upregulated PTPN2 induced by inflammatory response or oxidative stress stimulates the progression of thyroid cancer. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 522, n.1, p. 21–25, 2020.

ZIMMERMANN, M. B.; GALETTI, V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: A comprehensive review of animal and human studies. **Thyroid Research**, v.8, n.1, p. 1–21, 2015.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estresse oxidativo emerge como um elo crucial entre fatores ambientais, processos biológicos e desenvolvimento de câncer. A compreensão dos mecanismos pelos quais as EROs influenciam a carcinogênese revela uma interconexão profunda entre a saúde celular e o risco de doenças malignas.

Ao longo do livro, exploramos como o estresse oxidativo afeta uma gama diversificada de processos celulares, desde danos ao DNA e alterações no microambiente tumoral até a regulação de vias de sinalização críticas para a sobrevivência e proliferação celular.

É importante reconhecer a variedade de contextos nos quais o estresse oxidativo desempenha um papel na carcinogênese. Desde exposições ambientais até o envelhecimento celular, cada cenário oferece *insights* únicos sobre como as EROs podem contribuir para a formação e progressão do câncer.

Apesar dos avanços significativos na compreensão do estresse oxidativo e sua relação com o câncer, permanecem desafios consideráveis. A heterogeneidade tumoral, a plasticidade das células cancerígenas e a interação complexa com o sistema imunológico são apenas alguns dos aspectos que exigem investigação contínua.

Por fim, devemos considerar as implicações práticas dessas descobertas para a prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer. Desde biomarcadores de estresse oxidativo até estratégias terapêuticas direcionadas, o conhecimento adquirido pode abrir novas oportunidades para abordar essa doença devastadora de maneira mais eficaz.

Ao encerrar este livro, esperamos ter proporcionado uma visão abrangente e esclarecedora do papel do estresse oxidativo na carcinogênese. Que as descobertas aqui apresentadas inspirem novas pesquisas e avanços clínicos que tragam esperança e progresso na luta contra o câncer.

COLABORADORES

Aline Manica

Graduada em Farmácia pela Universidade Comunitária da Região de Chapecó - Unochapecó. Mestre e doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica pela UFSM. Docente do curso de Medicina e Farmácia da Universidade Comunitária da Região de Chapecó- Unochapecó – Campus Chapecó. Docente permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Unochapecó.

Ana Carolina Teixeira de Oliveira

Graduada em Nutrição pela Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção (PPGBBio) da UFPel.

Ana Paula Geraldi Norbah

Graduada em Enfermagem pela URI- Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e da Missões - Campus de Frederico Westphalen. Mestre em Ciências Biomédicas pela UFFS.

Andréia Machado Cardoso

Graduada em Educação Física pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Mestre e doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica pela UFSM. Docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) – Campus Chapecó. Docente permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da UFFS.

Andressa Tiecher Simionatto

Graduação de Medicina em andamento pela Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Unochapecó).

Ariane Zamoner

Graduada em Farmácia - Análises Clínicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Mestre em Farmácia pela UFSC. Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Docente Associada no Departamento de Bioquímica da UFSC.

Carolina Machado Eisenhut

Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas (PPGCB) da UFFS.

Daniela Zanini

Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Mestre e Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica pela UFSM. Docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas (PPGCB) da UFFS.

Débora Tavares de Resende e Silva

Fisioterapeuta - Universidade de Uberaba (UNIUBE), Mestre e Doutora em Ciências da Saúde - Patologia - Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) Docente do curso de Medicina e da enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) – Campus Chapecó. Docente permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da UFFS.

Eduardo Augusto de Brito Prates

Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

Emanoely Anziliero Lopes

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

Filomena Marafon

Graduada em Biomedicina pela Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC). Mestre em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Doutora em Bioquímica pela UFSC. Técnica em laboratório - Análises clínicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) - Campus Chapecó.

Gabriella Maria de Oliveira Rondon

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

Gilnei Bruno da Silva

Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade do Contestado (UnC). Mestre em Ciências Biomédicas pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Doutorando em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC).

Jucimara Baldissarelli

Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Mestre e Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica pela UFSM. Docente do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Docente do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas (PPGMCF) e do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção (PPGBBio) da UFPel.

Leonardo da Veiga

Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

Maiara Zanini

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

Marcio Borth

Graduado em Nutrição pela Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Unochapeco). Mestre em Ciências Biomédicas pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

Margarete Dulce Bagatini

Graduada em Farmácia - Análises Clínicas pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Mestre e Doutora em Ciências Biológicas - Bioquímica Toxicológica pela UFSM. Docente dos cursos de Medicina, Enfermagem e Mestrado em Ciências Biomédicas na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) - Campus Chapecó.

Paula Camara Lima Faria

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

Rackel Silva Resende

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

Sabine de Rocco Donassolo

Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) - Campus Chapecó. Pós-graduada em Urgência e Emergência pela Universidade de Passo Fundo (UPF). Residente em Saúde do Idoso pela Residência Multiprofissional Integrada da UPF.

Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mestre e doutora em Ciências Biológicas: Genética pela UFPR. Docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) - Campus Chapecó. Docente permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da UFFS.

Tanise Persson

Graduação de Medicina em andamento pela Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Unochapecó). Graduada em Fisioterapia pelo Instituto Cenecista de Ensino Superior de Santo Ângelo (IESA).

A surreal illustration of two hands holding various biological and medical elements. The left hand holds a cluster of colorful pills and a carrot. The right hand holds a green brain, a red heart, and a small figure of a doctor. The background is dark blue with floating pills and a dragonfly.

ARCO
EDITORES