



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO MULTIDISCIPLINAR UFRJ – MACAÉ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



ALANA RAQUEL SOARES DE SOUZA

**POSSÍVEL PAPEL DO ACÚMULO DE CORPÚSCULOS LIPÍDICOS NA BIOLOGIA
DO CÂNCER DE CÓLON E MAMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Macaé

2022

ALANA RAQUEL SOARES DE SOUZA

**POSSÍVEL PAPEL DO ACÚMULO DE CORPÚSCULOS LIPÍDICOS NA BIOLOGIA
DO CÂNCER DE CÓLON E MAMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Campus Macaé, como requisito para obtenção do título de farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. André Luiz de Souza Cruz

Macaé

2022

CIP - Catalogação na Publicação

S729

Souza, Alana Raquel Soares de

Possível papel do acúmulo de corpúsculos lipídicos na biologia do câncer de cólon e mama: uma revisão integrativa / Alana Raquel Soares de Souza - Macaé, 2022.

90 f.

Orientador(a): André Luiz de Souza Cruz.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Farmacêuticas, Bacharel em Farmácia, 2022.

1. Metabolismo dos lipídeos. 2. Câncer de mama. 3. Câncer de cólon.
4. proliferação de células. I. Cruz, André Luiz de Souza, orient. II. Título.

CDD 615

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Biblioteca Central do Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé
Bibliotecário: Anderson dos Santos Guarino CRB7 – 5280

ALANA RAQUEL SOARES DE SOUZA

**POSSÍVEL PAPEL DO ACÚMULO DE CORPÚSCULOS LIPÍDICOS NA BIOLOGIA
DO CÂNCER DE CÓLON E MAMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso (TCC) defendido e aprovado como requisito para obtenção do título de farmacêutico, no curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro *campus* Macaé.

Macaé, 18 de julho de 2022

Comissão avaliadora:

Prof. Dr. André Luiz de Souza Cruz
UFRJ/Campus Macaé

Profa. Dra. Helene Nara Henriques Blanc
UFRJ/Campus Macaé

Profa. Dra. Paloma Silva de Souza
UFRJ/Campus Macaé

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me sustentado e amparado durante toda a minha trajetória até aqui, pela oportunidade de realizar esse sonho. Por ter me dado força e coragem para enfrentar os obstáculos e dificuldades dessa caminhada.

Aos meus pais Fernando e Luciane, que sempre fizeram o possível e o impossível para que eu chegasse até aqui, prezando pela minha educação e conhecimento, para que eu pudesse alcançar meus objetivos e realizar meus sonhos.

À minha irmã, Luana, que esteve ao meu lado nessa jornada, me oferecendo apoio e bons conselhos.

Ao meu marido, Angelo, por ser a minha base em toda essa trajetória, sempre me apoiando e me motivando a comemorar as conquistas e dar o meu melhor. Por ouvir com muita paciência e carinho as minhas lamentações, sempre me lembrando que sou capaz.

Aos meus colegas de turma Mateus e Thuane, pelo companheirismo e pelos momentos de descontração que tornaram essa caminhada mais leve e divertida.

Ao meu orientador, André Cruz, por todo conhecimento e ensinamentos transmitidos com muita dedicação, paciência e competência.

À UFRJ e todo corpo docente, que me acolheram por todo esse tempo, sendo fundamentais para minha formação.

A vocês, que tiveram ao meu lado durante todo esse tempo e contribuíram para realização deste sonho, deixo aqui o meu reconhecimento e gratidão.

RESUMO

Introdução: Alterações no metabolismo lipídico são comumente observadas em neoplasias de cólon e mama. Os corpúsculos lipídicos são organelas dinâmicas que atuam no armazenamento de lipídios e em diferentes processos celulares como metabolização de lipídios, sinalização celular, tráfego de membranas e na produção de mediadores inflamatórios. Seu acúmulo foi evidenciado em tecidos e células oncológicas, sugerindo uma possível atuação destas organelas na tumorigênese.

Objetivo: Por meio de uma revisão integrativa, o objetivo central deste trabalho é avaliar o possível papel desencadeado pelo acúmulo de corpúsculos lipídicos na biologia do câncer de cólon e mama. **Metodologia:** A estratégia de buscas por artigos foi realizada por meio da base de dados Pubmed, e Web Of Science, com as palavras chaves e operadores booleanos: (lipid droplets OR lipid bodies) AND (breast cancer OR colon cancer) AND (lipid metabolism) AND (cell proliferation OR cell cycle). A busca foi feita em artigos publicados no período de 1990 a 2021. Os títulos e resumos dos trabalhos encontrados foram avaliados e separados através de critérios de inclusão e exclusão. Por meio de critérios de inclusão foram selecionados artigos que abordavam associação entre um possível papel do metabolismo lipídico, acúmulo de lipídios e de corpúsculos lipídicos na biologia e progressão de neoplasias de mama e cólon. Os critérios de exclusão abordaram a eliminação de artigos duplicados, artigos de revisão, apresentados em línguas diferentes do inglês ou português e que apresentaram fuga do tema. Os dados de interesse foram avaliados criteriosamente e referenciados através do software Mendeley. **Resultados e discussão:** Foram encontrados inicialmente 199 artigos, nos quais após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 15 artigos foram selecionados para compor o estudo. Oito estudos abordaram o câncer de mama, enfatizando o papel do acúmulo de corpúsculos lipídicos na progressão de tumores triplo negativo, receptor hormonal positivo e tumores de mama HER2, sugerindo a atuação destas organelas como fornecedores de aporte energético para a progressão tumoral. Ainda, oito estudos retrataram a atividade de corpúsculos lipídicos no câncer de cólon, associando o acúmulo de lipídios nestas organelas ao processo inflamatório presente principalmente no câncer colorretal e retrataram sua atuação em mecanismos de proliferação celular. Além disso, demonstraram a influência do aumento de lipídios na formação de um microambiente tumoral favorável ao desenvolvimento de metástase tanto no câncer de mama, quanto no câncer de cólon. **Conclusão:** Os estudos avaliados neste trabalho puderam contribuir para um melhor esclarecimento acerca do papel dos corpúsculos lipídicos em processos tumorais de câncer colorretal e câncer de mama e puderam evidenciar como o acúmulo destas organelas pode interferir em processos celulares. A partir desses achados, novos mecanismos moleculares possivelmente associados aos corpúsculos lipídicos nestes tipos de câncer poderão ser elucidados, contribuindo para a definição de novos alvos terapêuticos.

Palavras-chave: Câncer de Mama; Câncer de Cólon; Corpúsculos Lipídicos; Proliferação Celular.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - As seis características presentes no câncer	20
Figura 2 - Mortalidade por câncer de mama no Brasil de 2000 e 2019	25
Figura 3 - Mortalidade por câncer de mama no Brasil por faixa etária de 2000 a 2019.	26
Figura 4 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo.	36
Figura 5 - Modelo de câncer colorretal “adenoma-carcinoma-metástase convencional” e marcas registradas de câncer correspondentes.....	40
Figura 6 – Biogênese e estrutura de corpúsculos lipídicos	46
Figura 7 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos, adaptado do PRISMA	55
Figura 8 - Possível papel dos corpúsculos lipídicos em câncer de cólon e mama ...	78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de inclusão e exclusão utilizados no estudo.	53
Quadro 2 - Estudos encontrados conforme título, tipo de câncer, autor e ano de publicação.	56
Quadro 3 - Síntese dos artigos incluídos na revisão sobre câncer de cólon, contendo referências, principais resultados, objetivos e conclusões.	58
Quadro 4 - Associação dos artigos que abordaram o câncer de cólon com o acúmulo de lipídios e principais vias metabólicas e de sinalização abordadas nos estudos.	62
Quadro 5 - Síntese dos artigos incluídos na revisão sobre câncer de mama, contendo referências, objetivos, principais resultados e conclusões	64
Quadro 6 - Associação dos artigos que abordaram o câncer de mama com o acúmulo de lipídios e principais vias metabólicas abordadas nos estudos.	67

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

ADRP	Proteína Relacionada A Diferenciação Adiposa
APC	Adenomatous Polyposis Coli
ATGL	Lipase Triglicéridica Adiposa
BRCA 1	Breast Cancer Gene 1
CCHNP	Colorretal Hereditário não Polipose
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
cPGES	Prostaglandina Sintase Citosólica
Delta-T3	Delta-Tocotrienol
DGAT2	Diacilglicerol O-Aciltransferase 2
DHA	Ácido Ômega 3-Docosahexaenóico
ER+	Receptor Estrogênio Positivo
ERLIN 2	<i>ER Lipid Raft Associated 2</i>
FASN	Ácido Graxo Sintase
FOXO3	Forkhead Box O3
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-Type 2</i>
Hgx	Grupo Humano X
HNPCC	Síndrome Hereditária de Câncer Colorretal não Poliposo
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
INCA	Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva
KRAS	Homólogo Do Oncogene Viral Do Sarcoma De Rato Kirsten
LDL	Lipoproteína De Baixa Densidade
MAGL	Monoacilglicerol Lipase
MECs	Células Epiteliais Mamárias
MMR	Genes Reparadores De Emparelhamento
mPGES	Prostaglandina Sintase De Membrana
m-TOR	Alvo Da Rapamicina Em Mamíferos
NDRG1	<i>N-Myc Downstream-Regulated Gene 1</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAF	Polipose Adenomatosa Familiar

PAT	Perilipinas Adipofilinas TIP47
PGE2	Prostaglandina E2
PR+	Receptor Progesterona positivo
RAS	RAt Sarcoma vírus
RE	Receptores de Estrogênio
RP	Receptores de Progesterona
sPLA 2	Enzimas Secretoras Fosfolipase A2
SREBP	Proteína De Ligação Ao Elemento Regulador De Esterol
TAG	Triacilglicerol
TNM	Classificação de Tumores Malignos
TP53	Proteína de Tumor 53
TSP-1	Trombospondina 1
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
1.1	O câncer e seu processo de formação	12
1.2	Epidemiologia do câncer	13
1.3	Nomenclatura para os tipos de câncer	14
1.4	Características do câncer	16
1.5	Processo de crescimento e proliferação do câncer	20
1.6	Processo de metástase	22
1.7	Gradação e estadiamento do câncer	23
1.8	Câncer de mama e sua epidemiologia	24
1.9	Fatores de risco	26
1.10	Histopatologia do câncer de mama	30
1.11	Tipos de câncer de mama	30
1.12	Câncer de Cólon e sua epidemiologia	35
1.13	Fatores de Risco	36
1.14	Fisiopatologia do câncer de cólon	39
1.14.1	<i>Câncer de cólon e reto hereditário</i>	40
1.14.2	<i>Câncer colorretal esporádico e processo inflamatório</i>	42
1.15	Corpúsculos lipídicos e sua biologia	44
1.16	Corpúsculos lipídicos, processo inflamatório e o câncer	47
1.17	Metabolismo lipídico na carcinogênese	49
2.	JUSTIFICATIVA	50
3.	OBJETIVOS	51

3.1	Objetivo principal.....	51
3.2	Objetivos específicos	51
4.	METODOLOGIA	52
5.	RESULTADOS.....	54
6.	DISCUSSÃO	69
7.	CONCLUSÃO.....	79
8.	REFERÊNCIAS.....	80

1. INTRODUÇÃO

1.1 O câncer e seu processo de formação

O câncer é uma doença presente na humanidade desde a antiguidade, com características específicas, sua origem se dá através de múltiplas etapas que se fundamentam em mutações no material genético das células ou alterações epigenéticas. Estas alterações acumulam-se ao longo do tempo e encarregam-se de originar células malignas. (DANTAS et al., 2009a)

Sua nomenclatura deriva-se do latim (*cancer*), tendo como definição a palavra “caranguejo”. Esta correlação se dá pela característica infiltrativa das patas do animal que fixam fortemente a lama e dificultam sua extirpação. Esta nomenclatura restringe-se a tumores malignos, sendo o termo “neoplasia”, usualmente utilizado em definições científicas benignas e malignas. (ALMEIDA et al., 2005)

Tumores malignos, nomeados como câncer, são formados por células anaplásicas, apresentam uma massa pouco delimitada e alto nível de crescimento em decorrência de mitoses anormais e numerosas. Possuem como principais características o alto grau de autonomia para proliferação celular e a capacidade de invadir tecidos adjacentes, permitindo que as células malignas desprendam-se do tecido o qual foram originadas e migrem para a corrente sanguínea ou para os vasos linfáticos, dando origem a novos tumores em diferentes locais do corpo, sendo este processo conhecido como metástase. (ALBERTS et al., 2017; INCA, 2020)

Tumores benignos apresentam seu crescimento de forma organizada, lenta e expansiva são formados por células bem diferenciadas, que demonstram semelhança às células do tecido normal, apresentando limites bastante precisos. Apesar de demonstrarem um crescimento progressivo, tumores benignos podem regredir e não apresentar invasibilidade. Contudo, podem comprimir órgãos e tecidos adjacentes, desencadeando outros tipos de doenças. (INCA, 2020)

O processo de formação do câncer é classificado como carcinogênese ou oncogênese. Sua manifestação pode levar um longo período de tempo, principalmente por demandar uma exposição frequente do indivíduo a agentes cancerígenos que podem viabilizar o desenvolvimento de danos celulares. Este processo é composto por três estágios, sendo o primeiro deles nomeado de iniciação, no qual os genes sofrem a ação dos agentes cancerígenos, o qual

promovem modificações em alguns destes genes. Nesta etapa, apesar de haver a presença das células geneticamente modificadas, ainda não é possível detectar o tumor. (INCA, 2020)

Após a etapa de iniciação ocorre o estágio de promoção, no qual as células já alteradas sofrerão ação dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. O contato contínuo e prolongado com estes agentes promove a transformação das células iniciadas, de forma gradual e lenta, em células malignas. Contudo, ainda nesta fase, a suspensão deste contato com os promotores permite a interrupção do processo carcinogênico. (CASSALI; SILVA; SERAKIDES, 2004)

A terceira etapa caracteriza-se como processo de progressão do câncer. Uma vez que a célula sofre alterações e é exposta continuamente aos agentes oncopromotores, passa a se multiplicar de maneira descontrolada e irreversível. Esta etapa já é caracterizada como câncer, e evolui até as primeiras manifestações clínicas da doença. (ALMEIDA et al., 2005)

1.2 Epidemiologia do câncer

Estudos epidemiológicos realizados pela organização mundial de saúde (OMS), demonstraram que o câncer está entre as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, sendo responsável por um em cada seis mortes resultantes das 10 principais variações de câncer mais incidentes. (OMS, 2020)

Ainda sobre os estudos realizados pela OMS, foi constatado que no ano de 2020 havia uma estimativa de 19,3 milhões de novos casos, e 9,9 milhões de mortes ocasionadas pela doença. Como consequência, avaliou-se que o número de novos casos e mortes é decorrente de fatores sociais como aumento da expectativa de vida, transições demográficas e epidemiológicas. (OMS, 2020)

Dentre a principais apresentações da doença, excluindo câncer de pele não melanoma, foi constatado que o câncer de mama foi o mais diagnosticado, representando 11,7% do total avaliado, e o câncer de pulmão em segundo lugar de maior incidência, apresentando 11,4% e o primeiro em número de óbitos, sendo o principal responsável por ocasionar cerca de 18% das mortes decorrentes de condições neoplásicas. O terceiro câncer mais incidente é o câncer colorretal, representando 10% de incidência e sendo a segunda principal causa de morte por

neoplasias constatada, representando 9,4% do total de mortes registradas. (OMS, 2020)

Ao avaliar a classificação do câncer quanto ao gênero, observou-se que em 2020, o câncer de cólon é o terceiro mais incidente na população masculina, além de ser a segunda principal causa de morte. Em mulheres, o câncer de mama apresenta a maior porcentagem de incidência, atingindo 47,8%, e em segundo lugar, o câncer de cólon e reto, alcançando cerca de 16,2%. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; OMS, 2020) Foi constatado que em homens, a prevalência de novos casos é maior do que em mulheres, variando de acordo com as diversas localidades no mundo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; OMS, 2020)

No Brasil, há um alto índice de incidência de câncer em homens e mulheres, onde foi estimado que para os anos de 2020 a 2022 ocorrerão cerca de 450 mil casos novos, que apresentarão alta prevalência de câncer de mama e próstata, seguidos pelo câncer de cólon e reto. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)

Ao avaliar a estimativa realizada no ano de 2020 pelo Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), é possível visualizar a alta incidência do câncer de mama no Brasil, alcançando a primeira posição e a mais frequente em todas as regiões do país. Além disso, os dados enfatizam e demonstram a alta incidência do câncer de cólon e reto em homens nas regiões Sudeste e Centro-oeste do país, e em segundo lugar para mulheres nas regiões Sudeste e Sul. De acordo com os dados descritos pela organização mundial de saúde (OMS), o câncer de mama tornou-se o câncer mais comumente diagnosticado no mundo no ano de 2020 com suas estatísticas divulgadas pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), o que corrobora a alta incidência da doença não só no Brasil, como também em todo o mundo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; OMS, 2020)

1.3 Nomenclatura para os tipos de câncer

A nomenclatura dos diversos tipos de câncer é estabelecida conforme o tipo de célula o qual originou a neoplasia, não apresentando correlação com os tecidos alcançados após sua propagação. A literatura estabelece que tanto tumores malignos quanto benignos apresentam dois componentes em comum, o parênquima, responsável por determinar o comportamento biológico das neoplasias, sendo

composto por células transformadas ou neoplásicas, e o estroma, que apresenta em sua composição tecido conectivo, vasos sanguíneos e células inflamatórias. Estes componentes, mais especificamente o parênquima, tornam-se a base para a nomenclatura do câncer, uma vez que os tumores retratam principalmente o comportamento de células parenquimatosas. (KUMAR et al., 2010)

De acordo com a classificação primária do câncer, para tumores benignos deve-se acrescentar o sufixo indicativo de tumor -oma, a nomenclatura pertencente ao tecido que deu origem ao tumor. Para tumores malignos, a determinação de sua nomenclatura é estabelecida através da origem embrionária dos tecidos acometidos pelo câncer. Além disso, juntamente com o tipo histológico, adiciona-se a topografia do tumor. Em alguns casos, são utilizados os nomes dos cientistas responsáveis por descrever de forma pioneira aquele tumor, ou ainda, alguns cânceres são descritos sem citar que são tumores, utilizando outros nomes.(ALMEIDA et al., 2005; KUMAR et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Para tumores malignos tem-se a utilização dos seguintes termos mais prevalentes:

Carcinoma é a nomenclatura designada a tumores malignos que se originam em tecidos epiteliais de revestimento interno e externo. Para tecidos epiteliais de origem glandular, utiliza-se o termo adenocarcinoma (NCI, 2021). Sarcoma é o termo referente a tumores originados em tecidos conjuntivos cartilagosos, ósseos, adiposo, muscular, e vasos sanguíneos. Mieloma é o termo designado para tumores que acometem os plasmócitos presentes na medula óssea, também desencadeando alteração em anticorpos monoclonais. Os plasmócitos liberam citocinas responsáveis por ativar osteoclastos presentes nos ossos. É frequentemente chamado de mieloma múltiplo para indicar o grande número de lesões osteolíticas que são encontradas em pacientes com a doença em estado avançado (HOFF et al., 2013; NCI, 2021). Linfoma é utilizado referente a tumores sólidos em células linfoides. Originam-se em linfócitos presentes em todo o organismo, principalmente em glândulas linfáticas e corrente sanguínea (HOFF et al., 2013; WEINBERG, 2008). Leucemia é a nomenclatura referente a malignidade de qualquer variedade de célula hematopoiética, incluindo as linhagens que levam a linfócitos e granulócitos, na qual as células tumorais não são pigmentadas e dispersas ao longo da circulação. (NCI, 2021; WEINBERG, 2008)

Há também a nomenclatura para tumores malignos que acometem o sistema nervoso central, em que utiliza-se o termo glioma para tumores que se iniciam nas

células gliais. Vários tipos de tumores podem ser considerados gliomas, como o astrocitoma, desenvolvido a partir das células denominadas astrócitos, glioblastomas, oligodendrogliomas que acometem as células da glia do cérebro chamadas oligodendrócitos e ependimomas que se desenvolvem a partir das células ependimais e crescem nos ventrículos ou na medula espinhal. Cerca de 30% de todos os tumores cerebrais são gliomas. A maioria dos tumores cerebrais de crescimento rápido são gliomas. Utiliza-se também o termo meningioma para tumores que se iniciam nas meninges, que são as camadas de tecido que circundam a parte externa do cérebro e da medula espinhal. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015; WEINBERG, 2008)

1.4 Características do câncer

O câncer é caracterizado pela proliferação desordenada de células modificadas, sendo uma desordem genética originada, em sua maior parte, por mutações no DNA ou alterações epigenéticas que podem ser adquiridas por alterações do meio ambiente ou obtidas de forma espontânea. Estas mutações são capazes de alterar a expressão e função de genes essenciais para a regulação de processos celulares básicos como crescimento, senescência e sobrevivência, além de desencadear a ocorrência de uma série de ações que favorecem a proliferação celular desregulada e dão origem as principais características presentes no câncer. (ALBERTS et al., 2017)

Estas características do câncer compreendem oito capacidades biológicas adquiridas durante o desenvolvimento de diferentes etapas de neoplasias humanas e estão ilustradas na figura 1. Estas capacidades fazem parte de um princípio organizador elaborado para facilitar a compreensão das complexidades presentes no câncer. Tais características compreendem sustentar a sinalização proliferativa, evitar supressores de crescimento, resistir à morte celular, permitir a imortalidade replicativa, induzir ou acessar a vasculatura, ativar processos de invasão e metástase, reprogramar o metabolismo celular, evitar a destruição imunológica. (HANAHAN, 2022; HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011)

A primeira delas e mais marcante envolve a capacidade de sustentar a proliferação celular, em que as células cancerosas desregulam a produção e liberação de sinais promotores de crescimento responsáveis por orientar a entrada e

progressão através do ciclo de crescimento e divisão celular. Estes sinais garantem a homeostase do número de células em tecidos normais e, em tumores malignos, esta capacidade é fortemente desregulada. Ainda, as células tumorais podem expressar esta capacidade de diferentes formas, na qual são capazes de produzir ligantes de fatores de crescimento que respondem através da expressão de receptores cognatos, desencadeando em uma estimulação proliferativa autócrina, além de enviar sinais estimulatórios às células normais dentro do estroma de suporte associado ao tumor, que poderão fornecer às células cancerosas vários fatores de crescimento e ainda uma série de outras atividades que sustentam sua capacidade de proliferação celular. (HANAHAN; WEINBERG, 2000; KUMAR et al., 2010)

As células neoplásicas também desempenham a capacidade de evasão a supressores tumorais de crescimento, em que contornam mecanismos responsáveis por regular negativamente a proliferação celular, em muitos casos, através da atividade de supressores de tumor que atuam como agentes limitadores do crescimento e da proliferação celular desordenada em células normais. (HANAHAN; WEINBERG, 2000; VAJDIC; VAN LEEUWEN, 2009)

Ainda, as células tumorais apresentam resistência a mecanismos de morte celular programada, em que são capazes de desenvolver diferentes estratégias para contornar a apoptose. Dentre seus diversos mecanismos celulares, o mais comum é a perda de atividade supressora de tumor de TP53, no qual desempenha uma atividade fundamental na indução do mecanismo de ativação da apoptose. Ainda, as células cancerígenas podem aumentar a expressão de sinais de sobrevivência ou de reguladores antiapoptóticos, aumentando sua sobrevivência. (ADAMS; CORY, 2007; HANAHAN; WEINBERG, 2011)

Outra característica pertencente as células tumorais é o potencial replicativo ilimitado, em que nas condições normais, as linhagens celulares passam por um número limitado de ciclos de crescimento e divisão celular, em seguida, as células perdem a capacidade de se dividir e entram em senescência. Este processo é atribuído ao encurtamento progressivo dos telômeros nas extremidades dos cromossomos. Assim, em células normais, ciclos repetidos de divisão celular levam à indução da senescência e depois, para as células que conseguem contornar essa barreira, a uma fase de crise denominada catástrofe mitótica, em que a grande maioria das células presentes nesta população morre. Contudo, as células tumorais são capazes de contornar estes mecanismos, emergindo de uma população celular

em crise e apresentando seu potencial replicativo ilimitado. (BLASCO, 2005; KUMAR et al., 2010)

As células tumorais também desempenham a capacidade de angiogênese sustentada, na qual mesmo com todas as vantagens de crescimento mencionadas anteriormente, os tumores necessitam de entrega de oxigênio e nutrientes para seu desenvolvimento assim como ocorre em tecidos normais. Com isso, as células anormais podem estimular a formação de novos vasos sanguíneos oriundos de capilares preexistentes ou ainda cooptar vasos de tecidos normais, conferindo a capacidade de induzir ou de acessar a vasculatura que suporta o crescimento do tumor. (HANAHAN; FOLKMAN, 1996; HANAHAN; WEINBERG, 2011)

Ainda, a característica de invasibilidade e metástase de células cancerígenas é de grande evidência, em que a disseminação de tumores passa a ser um processo complexo composto por uma série de etapas caracterizadas como cascata invasão-metástase. Estes processos consistem em invasão local, intravasamento em vasos sanguíneos e linfáticos, trânsito de células cancerosas através dos sistemas linfático e hematogênico, saída dos vasos, formação e crescimento de micrometástases e crescimento de lesões micrometastáticas denominado de colonização. (FIDLER, 2003; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016; TALMADGE; FIDLER, 2010)

As células neoplásicas também apresentam como característica a capacidade de reprogramação do metabolismo energético, no qual além do controle desregulado de proliferação celular, ajustes no metabolismo energético são fundamentais para promover energia para processos de divisão e crescimento celular, contribuindo para a progressão do tumor. (HANAHAN; WEINBERG, 2011; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016)

Ainda, as células tumorais também apresentam a capacidade de evasão do sistema imune, na qual alguns autores descrevem que os tumores sólidos apresentam a capacidade de evitar a detecção pelo sistema imunológico ou são capazes de limitar a extensão da morte imunológica, evitando assim a erradicação destas células transformadas. (HANAHAN; WEINBERG, 2011; VAJDIC; VAN LEEUWEN, 2009)

Também, algumas características facilitadoras foram descritas na literatura, nas quais a primeira delas é a instabilidade e mutação genômica presente em células tumorais. Esta característica contribui para a ocorrência de grande parte dos processos descritos anteriormente, uma vez que alguns tipos de genótipos mutantes

conferem vantagem seletiva em subclones de células, possibilitando seu crescimento e domínio em tecidos locais. (HANAHAN; WEINBERG, 2011; NEGRINI; GORGOULIS; HALAZONETIS, 2010; SALK; FOX; LOEB, 2010)

De modo geral, as células tumorais promovem um aumento da taxa de mutação em genes responsáveis por atuar na tumorigênese. A mutabilidade é atingida por meio do aumento da sensibilidade a agentes mutagênicos e através da quebra de componentes atuantes na manutenção do genoma. O acúmulo de mutações pode ser acelerado através do comprometimento de sistemas que monitoram a integridade genômica e induzem células geneticamente danificadas a entrar em senescência ou apoptose. Com isso, os defeitos na manutenção e reparo do genoma contribuem para a progressão do tumor, tornando a instabilidade genômica uma característica do desenvolvimento tumoral. (HANAHAN; WEINBERG, 2011; NEGRINI; GORGOULIS; HALAZONETIS, 2010; SALK; FOX; LOEB, 2010)

Outra marca de grande importância é a característica facilitadora de inflamação promotora de tumor, em que a inflamação pode contribuir para diferentes capacidades presentes em processos tumorais, através do fornecimento de moléculas bioativas ao microambiente tumoral como fatores de crescimento, que são responsáveis por sustentar a sinalização proliferativa, fatores de sobrevivência, responsáveis por limitar a morte celular, enzimas modificadoras da matriz extracelular, capazes de viabilizar a angiogênese, invasão e metástase e também por meio de sinais que levam à ativação de outros mecanismos facilitadores ao desenvolvimento do câncer. (GRIVENNIKOV; GRETEN; KARIN, 2010; HANAHAN; WEINBERG, 2011)



Figura 1 - As oito características presentes no câncer. Propriedades adquiridas pela grande maioria das células tumorais, através das mutações e alterações epigenéticas que ocorrem em genes específicos de grande importância para o processo de proliferação celular. Adaptado de HANAHAN, 2022.

1.5 Processo de crescimento e proliferação do câncer

No processo de divisão celular, as alterações genéticas são transferidas para as células filhas, devido a suas características de hereditariedade. As células que sofrem os processos de mutação apresentam vantagens em seu sistema de crescimento e sobrevivência, o que permite e favorece o domínio da população celular daquele local. Estas vantagens seletivas conferem aos tumores sua característica clonal. (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016)

As alterações genéticas ou epigenéticas presentes na carcinogênese podem ocorrer em genes específicos chamados proto-oncogenes. Estes genes apresentam sua atividade normalizada em células não transformadas e possui o papel de auxiliar em diferentes processos celulares como de crescimento, proliferação, sobrevivência, migração e entre outras funções. Mutações e alterações epigenéticas conferem ganho de função, transformando os proto-oncogenes em oncogenes. Estes novos

genes, que são versões mutadas ou superexpressas dos proto-oncogenes, são responsáveis por induzir o fenótipo transformado característico de células cancerosas. (INCA, 2020; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016)

Além dos proto-oncogenes, existem os genes supressores de tumor, que atuam impedindo o crescimento celular desordenado de células normais. Ao sofrer mutação, este gene permite o desenvolvimento de um fenótipo transformado. De modo geral, esta alteração apresenta uma característica recessiva, em que ambos os alelos normais dos genes supressores tumorais devem apresentar danos. (MACLEOD, 2000; WARD, 2002)

Ainda, genes supressores de tumor apresentam duas classificações, em que podem ser genes *gatekeepers*, classificados como genes supressores de tumor clássicos, que atuam promovendo um estreito controle da proliferação celular em células normais e os genes *caretakers*, que são responsáveis pelo sensoriamento do dano genômico, nos quais atuam gerenciando uma importante “resposta de controle do dano” capaz de promover cessação da proliferação ou ainda indução a apoptose. A perda de genes *caretakers* permite a aquisição de mutações em genes supressores de tumor e em oncogenes que contribuem para o desenvolvimento do câncer. (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016; WARD, 2002)

Um aspecto marcante da tumorigênese é a rápida proliferação das células cancerosas quando comparadas às células normais, o que caracteriza a agressividade da doença e sua capacidade de se propagar para tecidos adjacentes (INCA, 2008). De acordo com os estudos descritos por Kumar e outros (2013), um processo de alta relevância para a propagação das células tumorais é a capacidade de desenvolvimento da angiogênese pelas células cancerosas. Uma vez que as células presentes em uma lesão proliferativa carecem de nutrientes, sua capacidade de expansão passa a ser bastante limitada, o que enfatiza a necessidade do desenvolvimento de recursos que serão capazes de fornecer os suprimentos necessários para sua sobrevivência e propagação.

Com isso, durante o desenvolvimento tumoral, o processo de angiogênese é frequentemente ativo, havendo estímulos para a formação de novos vasos sanguíneos que contribuirão para o crescimento e expansão de neoplasias (INCA, 2008; LOPES; CHAMMAS; IYAYASU, 2013). A formação destes novos vasos ocorre através do estímulo de reguladores angiogênicos (fator de crescimento endotelial vascular – VEGF ou Trombospondina 1 – TSP-1), que são proteínas sinalizadoras

ativadas por processos de cicatrização, hipóxia, ou ainda pela sinalização de oncogenes (INCA, 2008; LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013). O processo de angiogênese não só apresenta uma relevante atuação na promoção do crescimento contínuo, como também viabiliza o acesso de células tumorais ao sistema vascular, sendo um artifício crucial para o desenvolvimento de novos focos da doença, caracterizados como metástase. (INCA, 2008, 2020; LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013)

1.6 Processo de metástase

Uma das principais características da malignidade de um tumor é a sua capacidade de migração para os demais tecidos e conseqüentemente a propagação da doença para outros órgãos. Este processo é classificado como metástase, e nele as células cancerosas adquirem a capacidade de invadir outras camadas do órgão do qual foram originadas, até que atinjam a corrente sanguínea ou linfática, e sejam disseminadas em outros tecidos do organismo (HOFF et al., 2013). Este processo ocorre em diversos tipos de tumores humanos, na qual as células tumorais modificadas formam, em outros locais, tumores secundários que promovem grande impacto na vida do paciente, uma vez que, neste estágio, o desenvolvimento da doença torna-se praticamente irreversível. Apesar disso, o processo de metástase não é realizado por todos os tipos de câncer malignos. (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013)

A metástase apresenta características comuns à maioria dos tumores. No geral o processo de disseminação metastática torna-se ineficiente de forma isolada, uma vez que, necessita de uma série de etapas interdependentes que compõem uma cascata de fases, responsáveis por favorecer a implementação de um tumor em um novo local do organismo. (INCA, 2008; MEOHAS et al., 2005) Estas etapas compreendem as principais características do câncer mencionadas anteriormente como a autossuficiência, fuga dos mecanismos de apoptose e do sistema imune, insensibilidade aos sinais de crescimento e angiogênese sustentada (HANAHAN; WEINBERG, 2000). Além disso, as células cancerosas de um mesmo tumor apresentam heterogeneidade, garantindo que nem todas as células presentes naquele tipo de câncer tenham potencial metastático. (CHABNER; LONGO, 2015)

As células cancerosas são menos especializadas, quando comparadas a células normais, e com isso, à medida que estas invadem e colonizam outros órgãos e tecidos, estes passam a ter suas funções afetadas e possivelmente perdidas a longo prazo, tornando-se uma das principais causas de morbimortalidade relacionadas ao câncer. (CHABNER; LONGO, 2015)

1.7 Graduação e estadiamento do câncer

O processo de avaliação do câncer é de fundamental importância para que o prognóstico seja efetivo e permita a melhor determinação dos protocolos terapêuticos. Para isso, são utilizados métodos de análise nos quais realiza-se a quantificação da provável agressividade clínica, extensão e disseminação do tumor diagnosticado. (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2004)

A graduação de um câncer retrata a agressividade e os níveis de malignidade do tumor. Este processo é fundamentado por meio da diferenciação de células tumorais, avaliação do número de mitoses realizadas dentro do tumor, ou ainda, análise de características físicas das células neoplásicas. (KUMAR et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2004)

O esquema de graduação é usualmente separado em categorias de baixo e alto grau, subdividindo-se em grau I, II, III, e IV, e os critérios de classificação são estabelecidos de forma individual, de acordo com a neoplasia apresentada. O estadiamento do câncer consiste em classificar o tumor de acordo com sua extensão, avaliando seu grau de disseminação, não levando em consideração a fase a qual o câncer foi diagnosticado. Este processo é fundamentado no tamanho da lesão, na propagação para os linfonodos regionais e na ausência ou presença de metástases. (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016)

A análise do estadiamento do câncer é de grande importância para certificar a diferença do processo de evolução da doença frente a localização do tumor, uma vez que estas diferenças são visualizadas quando o tumor encontra-se limitado ao órgão de origem, e quando se expande para os demais órgãos. Além disso, esta avaliação não se restringe a apurar a amplitude da doença, ela analisa taxas de desenvolvimento, o gênero do tumor e determina o vínculo da carcinogênese com o paciente avaliado. (INCA, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2004)

O sistema de estadiamento utilizado é intitulado como TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Este sistema refere-se a extensão anatômica da doença baseando-se nas características do tumor primário (T), nas características dos linfonodos presentes em cadeias de drenagem linfática pertencentes ao órgão acometido pelo tumor (N) e também se baseia na ausência ou presença de metástase a distância (M). Estes fatores são classificados por graduações, que compreende-se de 0 a 4 para cada um dos três supramencionados, sendo de T0 a T4; N0 a N3; e de M0 a M1. Este sistema é estabelecido pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). (INCA, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2004)

A análise e classificação de neoplasias malignas requer um processo mais detalhado, no qual a coleta de dados de diferentes metodologias corrobora para o estabelecimento de diagnósticos mais assertivos. Com isso, além do método de classificação TNM, são realizadas análises do tipo histológico, localização, manifestações clínicas do câncer, produção de substâncias e características biológicas do paciente como idade, sexo e comportamento. A coleta dessas informações contribui para a classificação do estadiamento, o qual compreende o estadiamento clínico, cirúrgico e patológico. Esta classificação contribui para a eficácia do diagnóstico e conseqüentemente auxilia a condução de tratamentos individualizados ao paciente para o tumor detectado. (INCA, 2008; LOPES; CHAMMAS; IYAYASU, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2004)

1.8 Câncer de mama e sua epidemiologia

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres em todo o mundo. Segundo estudos apresentados por Globocan 2018 (BRAY et al., 2018) sobre as estatísticas mundiais, foram estimados 2,1 milhões de novos casos de câncer e 627 mil óbitos pela doença. (OMS, 2020)

De acordo com estudos epidemiológicos apresentados pelo Instituto Nacional de Câncer, este tipo de neoplasia corresponde a 29% dos tumores ocorrentes, e é o segundo maior responsável pelas mortalidades relacionadas a neoplasias malignas. (DELMONICO; ALVES; DO AMARAL, 2015) Além disso, de acordo com os dados apresentados pela OMS, o câncer de mama apresenta a maior prevalência mundial comparado a outros tipos de câncer, registrando nos últimos cinco anos, mais de sete milhões de casos. (WHO, 2020)

Quanto a incidência da doença no Brasil, os dados registrados demonstraram que em 2020 houveram 17,825 casos de morte por câncer de mama em mulheres, e foram registradas estimativas para cada ano triênio de 2020 - 2022 com cerca de 66.280 novos casos da doença.

A taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil tem aumentado de forma expressiva desde o primeiro ano de pesquisa, sendo o ano 2000, até o último registrado, sendo o ano de 2019, foi possível averiguar um aumento aproximado de 70% no número de óbitos neste período registrado. Além disso, o aumento de casos de óbitos por câncer de mama apresenta registros contínuos, e um aumento aproximado de cerca de 4% ao ano. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)



Figura 2 - Mortalidade por câncer de mama no Brasil de 2000 e 2019. Adaptado de Atlas On-Line de Mortalidade de câncer de mama no Brasil, INCA, 2021

Apesar das estimativas registradas acerca da sobrevivência das pacientes com câncer de mama indicarem um aumento em países mais desenvolvidos, ainda não é possível observar uma igualdade entre os dados encontrados, prevalecendo diferenças muito amplas entre os países. (ALLEMANI et al., 2018)

Avaliando a epidemiologia do câncer quanto a faixa etária mais acometida pela doença, estudos realizados pelo INCA, demonstraram que o maior índice de morte é entre os 50 e 59 anos, apresentando 61.506 óbitos e o segundo maior índice

de morte é na faixa etária de 60 a 69 anos, apresentando 53.865 casos de óbitos, segundo os registros da figura 3. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)

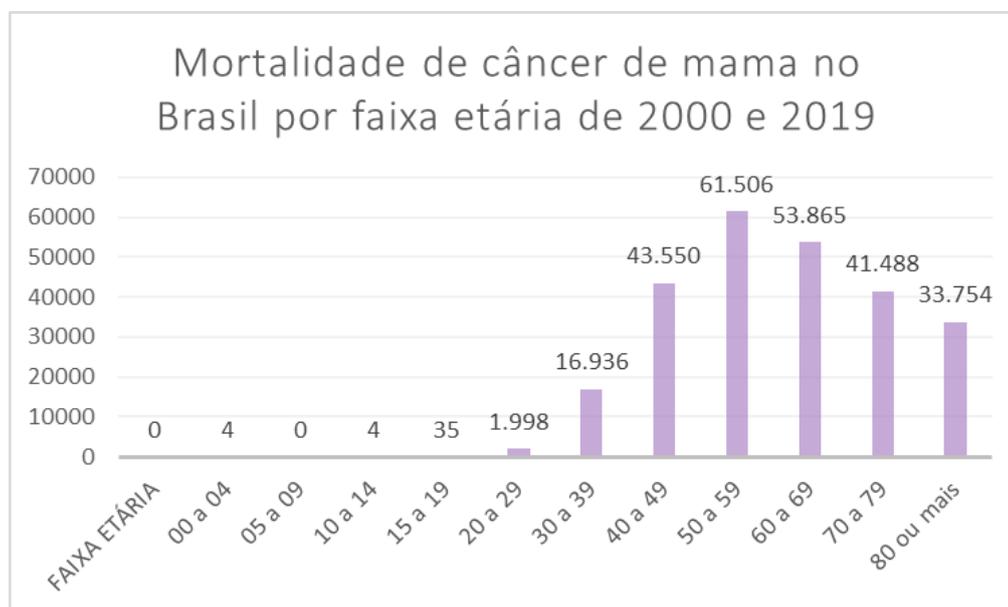


Figura 3 - Mortalidade por câncer de mama no Brasil por faixa etária de 2000 a 2019. Adaptado de Atlas On-Line de Mortalidade de câncer de mama no Brasil, INCA, 2021.

O conhecimento relacionado à doença e as dificuldades das mulheres em obter métodos diagnósticos e tratamento adequado e promissor, levam as pacientes a atingir o estágio mais avançado do câncer de mama, piorando assim o prognóstico. (INCA, 2019)

1.9 Fatores de risco

O câncer de mama é uma doença que apresenta pouca uniformidade em suas propriedades, e alta variabilidade em suas características clínicas, dificultando o acompanhamento e conferindo a doença particularidades mais complexas.

Esta doença atinge com grande frequência, mulheres com faixa etária e acima de quarenta anos. Apresenta diferentes formas morfológicas tanto no período de pré menopausa como no período de pós menopausa e possui chances de evolução para metástase. (DELMONICO; ALVES; DO AMARAL, 2015)

Os fatores de risco que aumentam a probabilidade do desenvolvimento de câncer de mama estão relacionados a condições individuais de estilo de vida e a condições ambientais, sendo alguns destes fatores intrínsecos a cada indivíduo, o

que impede sua alteração. Estes fatores estão associados à hereditariedade, condições hormonais e reprodutivas, idade, período de menarca e idade de menopausa. Além disso, fatores comportamentais como ingestão de bebida alcoólica, reposição hormonal, exposição à radiação, uso de tabaco e excesso de gordura corporal também se enquadram entre os fatores de risco responsáveis por promover a formação do câncer de mama. (BERGMANN, 2000; INCA, 2008)

A idade da mulher é considerada um dos fatores de maior relevância quanto trata-se das chances de desenvolver a doença. Sobretudo a mulheres a partir dos 50 anos de idade, uma vez que alterações biológicas do envelhecimento aumentam, e simultaneamente o período de exposição no decorrer dos anos, tornando-se potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma mamário. (WARD, 2002)

Um dado relevante que torna a idade um dos fatores de risco principais, se dá através dos estudos epidemiológicos descritos anteriormente, em que a faixa etária mais acometida pela doença encontra-se em mulheres com idade igual ou acima de 50 anos. Em contrapartida, mulheres com menos de 30 anos representam apenas cerca de 5% dos casos, o que justifica a necessidade de um acompanhamento mais minucioso com o passar da idade. (ARRIAGADA et al., 2002)

Fatores como a idade de menarca, idade de menopausa e primeira gestação também são considerados no processo de desenvolvimento do câncer de mama. Estudos demonstraram que a menarca precoce é capaz de aumentar o risco de desenvolvimento da doença, e para cada ano na demora de seu início, há uma redução de cerca de 5% de incidência do câncer. Já em casos de menopausa, sua ocorrência de forma tardia, ou seja, após os 55 anos, apresenta um risco aumentado de progressão do câncer, ao ser comparado com o desenvolvimento antes dos 45 anos. (BORGHESAN; PELLOSO; CARVALHO, 2008; CLAGNAN et al., 2008)

Outro fator de grande importância é a idade da primeira gestação, por demonstrar ser um agente de proteção para o desenvolvimento do câncer de mama, independentemente do número de gestações subsequentes. Além disso, o risco é reduzido em cerca de 30% em casos de mulheres que engravidam antes de 20 anos, quando comparadas a mulheres que apresentam a primeira gestação após os 35 anos de idade. (DUARTE; ANDRADE, 2003)

O excesso de gordura corporal, caracterizando obesidade, está diretamente relacionado ao desenvolvimento de câncer, uma vez que configura um estado

inflamatório crônico, criando um ambiente propício para o desenvolvimento de células modificadas capazes de progredir para diversos tipos de câncer. Nesta condição há um aumento da secreção de substâncias pró inflamatórias, formação de vasos sanguíneos responsáveis por fornecer nutrientes e oxigênio para o tumor e ainda, promove o aumento da secreção de insulina. Estes fatores inflamatórios favorecem a proliferação celular desregulada e promovem a formação de microambientes tumorais propícios para a evolução do câncer de mama. (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2017; WORLD CANCER RESEARCH FUND /AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2018)

A relação entre o câncer de mama e os hábitos alimentares é considerada muito abrangente e complexa, por englobar diferentes aspectos dos alimentos e dos hábitos de cada indivíduo. Alguns fatores como: as propriedades fitoquímicas, componentes químicos, nutricionais e níveis seguros de ingestão dos alimentos são levados em consideração ao determinar fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Não obstante, tais propriedades apresentam elevado potencial para promover diferentes condições fisiopatológicas como a obesidade e alterações hormonais capazes de oportunizar o desenvolvimento do câncer de mama. (JARDINES et al., 2013)

A ingestão de bebidas alcoólicas enquadra-se nos fatores de risco de grande importância relacionados aos hábitos alimentares. Esta prática não apresenta níveis de ingestão considerados seguros, e quanto maior o tempo de exposição e a quantidade consumida, maiores são as chances de promoção da doença. O consumo de álcool produz no organismo espécies reativas de oxigênio capazes de gerar danos ao DNA, além disso, elevam os níveis de estrogênio circulante, atuam como solventes e potencializam a penetração celular de carcinógenos provenientes da dieta ou do ambiente. O alto consumo de bebidas alcoólicas propicia a ocorrência de quadros de deficiência nutricional de compostos essenciais como o folato. Com isso, o tecido mamário torna-se mais vulnerável aos efeitos carcinogênicos do Álcool. (INUMARU; DA SILVEIRA; NAVES, 2011)

A terapia hormonal com andrógenos como prolactina e progesterona foi utilizada durante muito tempo para tratamento dos sintomas ocasionados pelo climatério no período de menopausa. Esta prática apresenta diferentes opiniões

quanto ao risco de desenvolvimento de câncer de mama. (BORGHESAN; PELLOSO; CARVALHO, 2008; INUMARU; DA SILVEIRA; NAVES, 2011)

Estudos realizados pelo Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial (WHI) em 2002 e em 2003 pelo Million Women Study, conceituaram que terapias hormonais com associação de estrogênio e progesterona por um período superior a 10 anos promovem um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de mama. Apesar disso, o uso isolado de estrogênio não apresentou o mesmo risco. (BANKS et al., 2003; CHLEBOWSKI et al., 2003; ROSSOUW et al., 2002)

Algumas evidências oferecem indícios de que há um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres que utilizam a terapia hormonal no período de pós menopausa, apesar disso, ainda são necessários estudos mais aprofundados para afirmar que o tratamento é capaz de estimular a manifestação de novos tumores, ou ainda, tenha a capacidade de acelerar a evolução de tumores já presentes no organismo do paciente. (SCRETAN et al., 2009)

A hereditariedade é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença. Estudos realizados no ano de 1994, em pacientes portadores de câncer de mama, que possuíam familiares de 1º e 2º graus acometidos pela doença antes dos 50 anos de idade, viabilizaram pela primeira vez, a descrição de genes vinculados com o aparecimento do câncer de mama que foram denominados como BRCA1 (*breast cancer gene 1*) e BRCA2 (*breast cancer gene 2*). A literatura descreve que cerca de 95% dos casos registrados da doença são classificados como esporádicos, isto é, não oriundos de herança familiar, e desenvolvem-se através do acúmulo de mutações somáticas no decorrer da vida. Ainda estima-se que o desenvolvimento do câncer de mama proveniente de herança familiar, em decorrência de mutações nas células germinativas, seja de 5 a 10%, o que torna a suscetibilidade à doença um fator ainda substancial para estas mulheres (COELHO et al., 2018; DANTAS et al., 2009b; NORONHA SILVA, 2013). No entanto, mulheres que possuem esses genes modificados, apresentam um risco elevado para o desenvolvimento de câncer de mama, estimado em cerca de 50 a 80%, além da probabilidade de desenvolvimento de outros tipos de câncer, como o de ovário. (NORONHA SILVA, 2013)

1.10 Histopatologia do câncer de mama

A mama é considerada, de acordo com sua histologia, uma glândula sudorípara composta por lóbulos e ductos ramificados. É formada por compostos acinares, e estes constituídos por células epiteliais e mioepitélios entremeadas por um estroma de tecido adiposo e conjuntivo. Também é composto por linfonodos intraductais que se ramificam para as axilas. Esta anatomia favorece a migração do processo de metástase do câncer de mama para as axilas. (DELMONICO; ALVES; DO AMARAL, 2015)

As apresentações mais comuns do câncer de mama são em ductos e lóbulos e apresentam uma alta prevalência quando correlacionadas a todas as neoplasias invasivas de mama, sendo cerca de 50 a 75% para carcinoma ductal invasivo, e cerca de 5 a 15% em casos de carcinoma lobular invasivo. (GONÇALVES, et al., 2012)

A classificação quanto à benignidade e malignidade da doença não só é feita através da análise morfológica, como também são observados os receptores hormonais de estrogênio e progesterona presentes no epitélio mamário, além de fatores genéticos hereditários ou não, que irão auxiliar na implementação de protocolos terapêuticos para o câncer de mama. (GONÇALVES, et al., 2012)

1.11 Tipos de câncer de mama

Baseado em evidências moleculares e histológicas, o câncer de mama enquadra-se em três classificações feitas de acordo com sua origem. A primeira delas indica a neoplasia resultante de alterações hormonais, em que há expressão de receptores de hormônios esteroides como estrogênio (ER +) e progesterona (PR +). Também pode ter sua origem de alterações genéticas, em que ocorre a superexpressão de proto-oncogenes HER2/neu a amplificação dos genes RAS e MYC, ou ainda a hereditariedade familiar de mutações genéticas no BRCA1 ou BRCA2. Do mesmo modo, o câncer de mama pode enquadrar-se na classificação de triplo negativo, em que sua definição se dá pela ausência de ambos os receptores hormonais bem como de alterações em HER2, representando um novo desafio no tratamento multidisciplinar desta neoplasia, por apresentar maior agressividade ao comparar-se aos demais tumores mamários, e conseqüentemente predispor uma redução considerável da sobrevida deste paciente. (GONÇALVES et al., 2012; HICKEY et al., 2021; INCA, 2019)

O câncer de mama hormônio-dependente é considerado o mais prevalente, consistindo em cerca de 60 a 70% dos casos da doença em países desenvolvidos, principalmente em mulheres no período de pré-menopausa. Este tipo de câncer pode ser nomeado como receptor hormonal positivo ou negativo, de acordo com a ausência ou presença de receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP). Esta classificação é de grande importância para que a condição do receptor hormonal seja detectada, e assim o tratamento possa ser mais específico e conseqüentemente mais eficiente (ARRIAGADA et al., 2002; CASSALI; SILVA; SERAKIDES, 2004). Estes receptores são proteínas que ligam-se a estrógenos e progesteronas, sendo capazes de mediar seus efeitos celulares e atuar em funções gestacionais e sexuais (EISENBERG; KOIFMAN, 2001). Ainda, estudos demonstraram que um dos mecanismos reguladores atuantes no desenvolvimento de carcinoma mamário é mediado por estrógenos. A detecção da presença de receptores específicos de estrogênio em pacientes diagnosticados com câncer de mama, além do uso de terapias ablativas específicas para este tipo de hormônio tem apresentado resultados positivos, reduzindo consideravelmente o avanço da doença (FIORETTI et al., 2014).

Tumores que apresentam respostas à terapia hormonal expressam altos níveis de receptores de estrogênio, em contrapartida, os tumores que não manifestam resposta ao tratamento, apresentam níveis baixos ou indetectáveis de receptores de estrogênio (FIORETTI et al., 2014). A ação de estrógenos e outros hormônios androgênicos no câncer de mama é capaz de promover de forma frequente a proliferação celular, possibilitando a progressão de células epiteliais mamárias inicializadas (MECs) em diferentes tipos de câncer de mama. (ESTRÊLA DA SILVA et al., 2004; HICKEY et al., 2021)

Ao abordar o câncer de mama receptor hormonal positivo, enfatiza-se a origem da produção dos hormônios estrógenos e sua correlação com a obesidade, principalmente após o início da menopausa (FLORENCIO SILVA et al., 2017). Durante o período pré menopausa, os ovários são a principal fonte de produção endógena de estrogênio, contudo, no período de pós menopausa esta produção é consideravelmente reduzida, o que transfere esta produção principalmente para as células ectomesenquimais do tecido adiposo. Estas células são capazes de expressar aromatases, enzimas conversoras de androgênios em estrogênios, tornando o tecido adiposo a principal fonte de produção deste hormônio.

Consequentemente, nos anos após o início da menopausa, o grau de estrogenização da mulher passa a ser determinado, sobretudo pelo seu volume de adiposidade e nível de obesidade, o que estabelece uma importante correlação entre a obesidade e o aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama. (FIORETTI et al., 2014; FLORENCIO SILVA et al., 2017)

Dados epidemiológicos e clínicos apontam a importância dos estrogênios no desenvolvimento do câncer de mama receptor hormonal positivo, uma vez que este subtipo apresenta uma forte associação à adiposidade. Fatores como sobrepeso e obesidade são capazes de estimular o desenvolvimento do câncer de mama, através da promoção de um aumento na síntese de estrogênio no tecido adiposo, que por sua vez expressa uma resposta inflamatória marcada pela produção de citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas 2 e pela infiltração de macrófagos. Esta resposta inflamatória provocada pelo tecido adiposo, é responsável por causar um aumento sistêmico dos níveis de estrogênio circulante em quadros de mulheres obesas, contribuindo para o desenvolvimento de tumor de mama. (DELMONICO; ALVES; DO AMARAL, 2015; FIORETTI et al., 2014)

Em grande parte das mulheres que apresentam quadros de sobrepeso e obesidade, existe a correlação entre obesidade-inflamação-aromatase associada ao tecido mamário, sustentando um aumento no risco de desenvolvimento de tumor mamário receptor hormonal positivo, e ainda, um prognóstico negativo agravado. (FORTNER et al., 2016)

De acordo com a literatura, os receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) são proteínas classificadas como receptores transmembrana, responsáveis por realizar a regulação do crescimento, progressão e sobrevivência de células. Estes receptores possuem atividade tirosina-quinase, em que há ativação de seu sítio através de processos de dimerização usualmente estimulado por um ligante específico. Contudo, na porção extracelular, há um mecanismo de conformação fixa, apresentando ativação constante, o que viabiliza a dimerização mesmo sem um ligante e na ausência de sinais específicos para a proliferação e manutenção da vida celular. (KRISHNAMURTI; SILVERMAN, 2014)

Em cerca de 30% dos cânceres de mama invasivos há uma superexpressão dos receptores HER2, e este processo está correlacionado à amplificação gênica, evento o qual ocorrem erros na replicação do DNA genômico, promovendo a replicação excessiva de uma mesma sequência de DNA, expandindo seu número de

cópias no genoma celular (KUMAR et al., 2010; STIVAL et al., 2012). Com isso, a superexpressão do proto-oncogene HER2 associa-se a um prognóstico negativo e bastante complexo, uma vez que confere um comportamento biológico agressivo aos pacientes portadores da doença. (KRISHNAMURTI; SILVERMAN, 2014)

Ademais, para este tipo de neoplasia, há uma grande importância na avaliação do proto-oncogene HER2 para a previsão de respostas ao tratamento da doença, uma vez que a terapêutica aplicada baseia-se no uso de trastuzumabe, um anticorpo monoclonal que realiza uma ligação à função de HER2 e promove sua inibição. Este tratamento ainda é considerado a terapia de maior eficácia contra lesões moleculares específicas de tumor. (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016; SLAMON et al., 1987)

O câncer de mama triplo negativo é considerado um dos tumores mais agressivos capazes de acometer a mama. Dentre suas características, destaca-se sua intensidade e a predisposição à disseminação sistêmica precoce. (FERNANDES; CALABRICH; KATZ, 2009)

Neste tipo de neoplasia ocorre a ausência de fatores comumente detectados nos demais tipos de câncer por imunohistoquímica, como os receptores de estrógenos, progesterona e receptor de fator de crescimento da epiderme HER2. Estes receptores são alvos terapêuticos muito utilizados em terapias convencionais de tumores mamários, favorecendo a obtenção de melhores resultados no tratamento. Contudo, a falta de expressão dos alvos terapêuticos convencionais, torna o câncer de mama triplo negativo mais difícil de ser tratado e biologicamente mais agressivo. (STIVAL et al., 2012)

De acordo com dados epidemiológicos, a disseminação deste tipo de tumor é prevalente em mulheres jovens que ainda não atingiram o período de menopausa (CHABNER; LONGO, 2015; WHO, 2020).

Dados coletados em padrões histológicos e imunohistoquímicos, destacaram uma alta prevalência deste subtipo de tumor em mulheres de ascendência africana, sugerindo uma possível alteração em seu mecanismo carcinogênico que difere-se entre algumas populações já estudadas, dentre elas, populações nigerianas e ocidentais. (CHABNER; LONGO, 2015; WHO, 2020)

Ao analisar cerca de um milhão de casos de câncer de mama diagnosticados em todo o mundo no ano de 2008, estima-se que 172.695 apresentam o fenótipo triplo-negativo. De certa maneira, com o aumento da incidência deste tipo de tumor

mamário, pesquisas científicas com maior especificidade são realizadas, principalmente pelas características do tumor apresentarem fatores como: uma biologia bastante singular, um prognóstico negativo, sobretudo por seu padrão de metástase, e ainda, a escassez de possíveis alvos para o tratamento da doença. (INCA, 2019)

A suscetibilidade genética ao câncer de mama é considerada um importante fator epidemiológico, principalmente por interferir na incidência não só do câncer de mama, como também no desenvolvimento de diversos tipos de neoplasias originadas por alterações genéticas e transmitidas para as gerações posteriores. De acordo com Kumar e outros (2010), mulheres portadoras de genes com predisposição ao câncer de mama, também são mais suscetíveis a outras formas familiares de câncer e ainda, ao desenvolvimento de câncer de mama antes do período da menopausa. (KUMAR et al., 2010)

Os genes mais relevantes relacionados ao câncer de mama hereditário são chamados de BRCA1 e BRCA2. Estes genes são classificados como genes supressores tumorais e atuam em pontos essenciais para a fisiologia celular, como reparo de danos ao DNA, controle do ciclo celular e regulação da expressão gênica. (COELHO et al., 2018)

Segundo a hipótese de “duplo hit” descrita por Alfred Knudson, a partir da herança de um dos alelos dos genes já mutado, de forma hereditária, basta a perda do segundo alelo para desativar a função desse supressor de tumor. Isso acontece de forma muito mais rápida do que a ocorrência de dois eventos de mutação somática, processando-se de forma independente para inativação dos dois alelos de indivíduos que não portam a susceptibilidade hereditária. (CHIAL, 2008)

Ainda, os genes mutados promovem a anulação da atividade dos genes protetores (*gatekeepers*), que realizam a regulação do crescimento celular, e também promovem a supressão das atividades dos genes de manutenção (*caretakers*) atuantes no reparo de danos ao DNA e integridade do genoma. Com isso, quando estes genes têm suas funções diretamente alteradas ou perdidas, a execução de atividades como controle do ciclo celular, regulação do sistema de reparo e apoptose passam a não ser executadas, desencadeando efeitos cancerígenos e promovendo o desenvolvimento do câncer de mama. (AMENDOLA; VIEIRA, 2005; MACLEOD, 2000)

Os estudos apontam que para mulheres que apresentam mutações no gene BRCA1, as chances de evolução para o câncer de mama são de 80% no decorrer da vida, e de até 60% para o desenvolvimento de câncer no ovário. Apesar disso, com o auxílio de testes baseados em biologia molecular, é possível identificar possíveis alterações nos genes BRCA1 e BRCA2 de forma precoce, avaliando possíveis riscos para o desenvolvimento do câncer de mama. (COELHO et al., 2018)

1.12 Câncer de Cólon e sua epidemiologia

O câncer de cólon enquadra-se em terceiro lugar entre as neoplasias malignas mais ocorrentes em todo o mundo. Esta doença apresenta alto índice de incidência e mortalidade, principalmente em países desenvolvidos e industrializados. Pode-se atribuir esta característica de incidência, em sua maioria, às diferenças culturais associadas a dieta e também a fatores ambientais. (HOFF et al., 2013; LABIANCA et al., 2010)

De acordo com dados epidemiológicos oferecidos pelo INCA, o câncer de cólon apresenta sua maior taxa de incidência em países da Europa, representando 9% de todos os cânceres diagnosticados no continente. Sua incidência consiste em 250.000 novos casos diagnosticados anualmente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Ao longo dos anos, as taxas de ocorrência aumentam não apenas em países de alto nível, como também em países subdesenvolvidos. Este impacto se dá com o desenvolvimento da industrialização e pôde ser observado em países como África do Sul, Japão e também nos Estados Unidos. (CAPPELL, 2008)

No Brasil, o câncer de cólon é a terceira neoplasia com maior incidência, sendo o segundo câncer mais frequente em homens e mulheres como demonstrado na figura 4. O risco de desenvolvimento da doença ao longo da vida apresenta-se maior em homens, quando comparados aos riscos em mulheres, e apresenta chances de 1 em 23 (4,4%) para homens e 1 em 25 (4,1%) para mulheres. Para cada ano do triênio de 2020 a 2022, são estimados cerca de 41.010 casos de câncer de cólon e reto, sendo 20.540 em homens e 20.470 em mulheres. Além disso, a maior incidência regional no país encontra-se nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, apresentando uma proporção de 28,62/100 mil para Sudeste e 15,40/100 mil para Centro-Oeste. (INCA, 2020)

Localização primária	Casos	%			Localização primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	 <p>Homens Mulheres</p>		Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e Reto	20.540	9,1%		Cólon e Reto	20.470	9,2%	
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,9%		Colo do útero	16.710	7,5%	
Estômago	13.360	5,9%		Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.440	5,6%	
Cavidade Oral	11.200	5,0%		Glândula Tireoide	11.950	5,4%	
Esôfago	8.690	3,9%		Estômago	7.870	3,5%	
Bexiga	7.590	3,4%		Ovário	6.650	3,0%	
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%		Corpo do útero	6.540	2,9%	
Laringe	6.470	2,9%		Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%	
Leucemias	5.920	2,6%		Sistema Nervoso Central	5.230	2,3%	

* Números arredondados para múltiplos de 10

Figura 4 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo. INCA, Ministério da Saúde, 2019.

O índice de mortalidade de pacientes acometidos pelo câncer de cólon vem reduzindo com o passar dos anos, tanto para homens quanto para mulheres. Com a evolução dos processos diagnósticos e do acesso à informação, é possível realizar o diagnóstico de pólipos antecipadamente, através de métodos como o rastreamento, é possível um diagnóstico precoce, que favorece a realização de tratamentos para a doença, além de permitir a remoção de pólipos antes que evoluam para neoplasias. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020)

1.13 Fatores de risco

É evidente o aumento de casos de câncer de cólon com o passar da idade, e isso se dá por diversos fatores, dentre eles, o acúmulo de mutações somáticas aleatórias ao longo dos anos capazes de promover o aparecimento deste tipo de câncer. Esta neoplasia é considerada rara em pessoas com idade inferior a 45 anos, apresentando uma estatística de dois por 100.000/ano. Na faixa etária de 45 a 54 anos, a incidência desta doença é de cerca de 20 por 100.000/ano e, posteriormente, aumenta a uma taxa muito maior, apresentando uma estatística de

55 por 100.000/ano para 55-64 anos, 150 para 65-74 anos e > 250 por 100.000 /ano para maiores de 75 anos. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020; INCA, 2020)

De modo geral, os fatores de risco mais bem estabelecidos capazes de promover o desenvolvimento de câncer de cólon enquadram tanto aspectos individuais e genéticos, quanto aspectos ambientais e comportamentais. Dentre estes fatores, destacam-se a idade, sexo, presença de pólipos crônicos e histórico familiar de câncer colorretal. Ainda, fatores relacionados à dieta e obesidade, como excesso de gordura abdominal, alimentação rica em carne vermelha, gorduras e pobre em verduras enquadram-se em um fator de extrema relevância na etiologia do câncer de cólon. Além disso, condições comportamentais como tabagismo e presença de doenças como a colite ulcerativa e doença de Crohn, também são fatores de risco importantes para esta neoplasia, visto que seu risco de evolução está diretamente relacionado à gravidade e ao tempo da doença inflamatória.(CAPPELL, 2005; HOFF et al., 2013)

A idade é um fator de grande relevância ao tratar a incidência do câncer de cólon. Estudos demonstraram que cerca de 90% dos casos da doença acontecem após os 50 anos de idade, e apenas 4% dos casos, apresentam-se antes dos 40 anos. A faixa etária de maior incidência desta neoplasia é vista entre 60 e 70 anos, acometendo, de maneira pouco distinta, mais homens do que mulheres. (TROWBRIDGE; BURT, 2002)

De acordo com Labianca e outros (2010), o processo de carcinogênese do câncer de cólon passa pela transformação de adenoma para carcinoma, e a ocorrência deste processo pode levar de 20 a 25 anos para se concretizar. Para ocorrer a formação do câncer a partir de uma mucosa normal, são necessários acúmulos de mutações somáticas em diferentes oncogenes e genes supressores de tumor. Este acúmulo acarreta na formação de adenoma e assim a posterior formação do carcinoma. Com isso, pode-se correlacionar a incidência desta neoplasia em uma faixa etária mais avançada, sendo esse processo extenso de formação um fator para a ocorrência em idades posteriores a 50 anos. (HOFF et al., 2013; LABIANCA et al., 2010)

Fatores ambientais naturalmente modulam o risco de mutações genéticas responsáveis pelo câncer de cólon, embora os mecanismos moleculares precisos ainda sejam desconhecidos atualmente.(CAPPELL, 2008) De fato, existe uma forte correlação do surgimento do câncer de cólon com alguns hábitos alimentares,

principalmente com alta ingestão de gorduras, carboidratos refinados, e pouca ingestão de fibras vegetais e frutas. (BARDOU; BARKUN; MARTEL, 2013). Estudos demonstraram que a baixa ingestão de fibras interfere diretamente na microbiota intestinal, promovendo uma proliferação desordenada. Esta alteração desencadeia a produção de produtos oxidativos e tóxicos oriundos do metabolismo de bactérias presentes na flora intestinal, que permanecem aderidas na mucosa devido ao desequilíbrio ocasionado, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de um ambiente inflamatório. (BARDOU; BARKUN; MARTEL, 2013)

A obesidade apresenta um importante papel no aumento do risco de desenvolvimento do câncer de cólon, uma vez que esta condição desencadeia a iniciação de diferentes vias celulares e moleculares que podem levar à promoção de tumores. Dados epidemiológicos sugerem uma correlação entre a obesidade e o aumento de 30 a 70% no risco de desenvolvimento do câncer de cólon em homens. No tecido adiposo ocorrem estímulos de proliferação, migração, angiogênese e indução do estresse oxidativo, além da atuação de uma série de componentes como citocinas pró inflamatórias e hormônios que viabilizam condições ideais de um microambiente inflamatório propício para células tumorais. (DAI; XU; NIU, 2007) O reconhecimento da obesidade como uma condição inflamatória subclínica crônica favorece sua correlação com o aumento do risco de desenvolvimento de câncer de cólon, visto que diversos mecanismos são capazes de correlacionar esta condição ao câncer, sobretudo o estresse oxidativo, que é capaz de interferir no processo de regulação de genes codificadores relevantes como P53 e proteínas e reparo de DNA, que apresentam uma importante atuação na carcinogênese colorretal. (SLAMON et al., 1987; TROWBRIDGE; BURT, 2002)

Grande parte dos pacientes que desenvolvem o câncer de cólon, não apresentam histórico familiar da doença. Contudo, cerca de 30% dos casos ocorrentes desenvolvem-se através de fatores hereditários (CAPPELL, 2008). O risco de desenvolvimento da doença com origem familiar é aumentado por diversos fatores, dentre eles pode-se destacar pacientes que possuem familiares de primeiro grau acometidos por pólipos adenomatosos ou com histórico de câncer de cólon, ou ainda se mais de um parente apresentar o desenvolvimento da doença e se este familiar foi diagnosticado antes dos 50 anos de idade. Estes fatores demandam um acompanhamento pontual para que haja uma prevenção quanto a evolução da doença. (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020)

O desenvolvimento de câncer de cólon por hereditariedade via mutações genéticas apresenta uma incidência de cerca de 5%. Estas mutações originam algumas síndromes hereditárias, como a síndrome de Lynch também conhecida por síndrome hereditária de câncer colorretal não poliposo (HNPCC) e polipose adenomatosa familiar (FAP) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020). Indivíduos que apresentam polipose adenomatosa familiar (FAP) possuem 100% de chance de desenvolver câncer de cólon, uma vez que esta doença acomete indivíduos jovens e deriva de mutações no gene APC (adenomatous polyposis coli). Em casos de síndrome de Lynch, a chance de evolução para câncer de cólon atinge até 48%, e isso se dá de acordo com o gene afetado pelas mutações. Esta apresentação está associada ao câncer de cólon e reto mais comum, responsável por representar cerca de 3% dos casos registrados. (AMERSI; AGUSTIN; KO, 2005)

1.14 Fisiopatologia do câncer de cólon

O cólon é a primeira região a compor o intestino grosso, apontada como a parte mais longa, apresentando um tubo muscular com cerca de cinco metros de comprimento fracionado em quatro seções, sendo a primeira delas o cólon ascendente e em seguida as regiões classificadas como cólon transverso, cólon descendente e cólon sigmoide. Em sua porção final, há junção com o reto, sendo uma região com cerca de seis centímetros de comprimento, integrando intestino grosso. (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016)

O câncer de cólon pode ser classificado em dois subgrupos: Câncer colorretal hereditário, caracterizado por mutações germinativas específicas nos genes APC, divididas pela presença ou não de polipose associada. Ou ainda, pode apresentar-se como câncer de cólon esporádico, no qual não há histórico familiar da doença, contudo, como dito anteriormente, fatores como a idade acima de 50 anos, dieta e outros fatores ambientais são considerados de risco capazes de desencadear o câncer colorretal. (AMERSI; AGUSTIN; KO, 2005; HOFF et al., 2013) Cerca de 96% dos cânceres de cólon e reto são adenocarcinomas, evoluídos a partir do tecido glandular. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020)

O primeiro passo na carcinogênese é o crescimento do tecido presente no revestimento do cólon, dando origem aos pólipos que, em sua maioria, são caracterizados como benignos, porém podem evoluir para malignidade. Os pólipos

formados são classificados como adenomatosos ou adenomas. Os mais comuns e considerados clinicamente importantes são adenomas colônicos, caracterizados como pólipos benignos, que originam grande parte dos adenocarcinomas colorretais. Boa parte dos adenomas não apresentam evolução para adenocarcinoma, apesar disso, adenomas com condição pré-cancerosa, possuem esta capacidade de desenvolvimento (SANTOS JR., 2007). Uma outra condição pré-cancerosa é a displasia no revestimento do cólon. Nesta condição há o crescimento de células com suas características de tamanho e forma alteradas, capazes de se transformar em câncer com o passar do tempo. (HOFF et al., 2013)

De modo geral, o câncer de cólon possui um período de formação longo, levando cerca de 10 a 15 anos para evoluir. Nesse período ocorrem diversas alterações moleculares como mutações precoces nos genes APC e KRAS, concedendo capacidade de sobrevivência, proliferação e metastatização de células tumorais.(KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016)

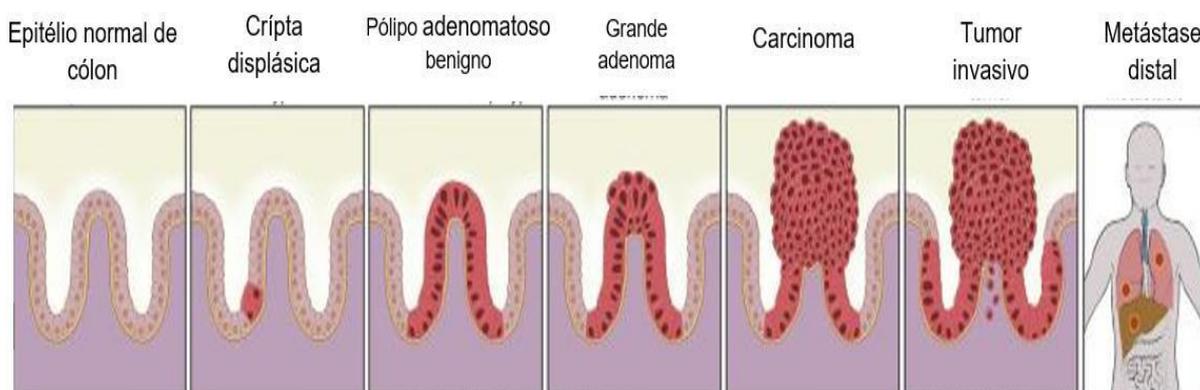


Figura 5 - Modelo de câncer colorretal “adenoma-carcinoma-metástase convencional” e marcas registradas de câncer correspondentes. A imagem acima mostra uma esquematização da progressão do câncer colorretal hereditário, desenvolvido através de uma progressão tumoral ordenada com diferentes alterações genéticas e cumulativas, conforme descrito por Fearon e Vogelstein (1990). Adaptado de Li et al, 2021.

1.14.1 Câncer de cólon e reto hereditário

De modo geral, as chances de susceptibilidade hereditária ao câncer colorretal são de 20%, e pode apresentar-se de duas formas. A primeira delas é o câncer colorretal Hereditário não Polipose (CCHNP), considerado o mais comum, responsável por acometer cerca de 20 a 30% dos pacientes diagnosticados. Ou

ainda, pode se expressar como câncer colorretal com polipose, comumente associado a polipose adenomatosa familiar. (IVANOVICH et al., 1999)

O desenvolvimento desta neoplasia pode estar relacionado a síndromes genéticas capazes de evoluir para um quadro neoplásico. As mais comuns são conhecidas como a Síndrome de Lynch e polipose adenomatosa familiar (DANTAS et al., 2009a).

A síndrome de Lynch é uma doença autossômica dominante, resultante de uma mutação em alguns genes responsáveis pelo sistema de reparo do DNA. Esta síndrome é considerada cinco vezes mais incidente quando comparada a polipose adenomatosa familiar, e indivíduos que herdam essa mutação possuem chances de 80% de desenvolver câncer de cólon e reto. (DANTAS et al., 2009a)

O câncer colorretal hereditário não polipose apresenta mutações genéticas em genes *Mismatch repair* (MMR). Estes genes possuem a função de reparo do DNA. As principais mutações capazes de desencadear carcinogênese ocorrem no cromossomo 3p21-3 e 2p22-p21, e aumentam de forma significativa o risco de neoplasia (KUMAR et al., 2010; MENÉNDEZ; CLARENS, 2004). Todas as células de indivíduos afetados com esta mutação possuem o gene MMR com um alelo disfuncional. Ao ocorrer inativação ou perda do outro alelo, a célula não será capaz de realizar reparos do DNA, promovendo o acúmulo de mutações que contribuem para a carcinogênese. (MENÉNDEZ; CLARENS, 2004)

Por apresentar deficiência nos genes de reparo, o câncer colorretal hereditário não polipose é comumente associado com instabilidade genética e erros de replicação, o que pode ser demonstrado pelas repetidas sequências de bases no DNA encontradas em tecido tumoral de pacientes diagnosticados com CCHNP. Alterações nestas sequências resultam em mutações de genes responsáveis por atuar no crescimento celular. Apesar disso, a sobrevida de pacientes com CCHNP é comparativamente melhor em relação aos casos esporádicos, em parte devido à apresentação tumoral menos avançada. (FULLERTON; LÓPEZ; RAHMER, 2004; VALADÃO; CASTRO, 2007)

A polipose adenomatosa familiar é uma síndrome autossômica dominante que representa cerca de 1% de todos os casos de câncer colorretal (CAMPBELL; SPENCE; PARKS, 1994). De modo geral, suas características enfatizam a presença de diversos pólipos adenomatosos no cólon e no reto. Em sua maioria possuem

natureza benigna, contudo, o risco de desenvolvimento e progressão para carcinogênese é aumentado com o passar dos anos. O risco do câncer de cólon e reto está diretamente relacionado ao número de pólipos presentes na região e ao seu tamanho. (CAMPBELL; SPENCE; PARKS, 1994)

Nesta doença, familiares de pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar possuem 50% de chances de herdar a mutação genética, necessitando de um acompanhamento médico regular (HERRERA; O'RIORDAN; CAMBRONERO, 1994). Usualmente, boa parte dos casos registrados de polipose adenomatosa familiar são ocasionados por mutações no gene APC, no cromossomo 5q21. Este gene é classificado como supressor tumoral e seus produtos interagem com genes cruciais para a proliferação celular, em parte por meio de suas interações com o cofator transcricional beta-catenina, que no núcleo se junta ao TCF4 para desempenhar atividade transcricional completa. (KINZLER et al., 1991)

1.14.2 Câncer colorretal esporádico e processo inflamatório

No câncer colorretal esporádico, o precursor da displasia normalmente é a presença de pólipos adenomatosos (adenomas). Contudo, estudos têm demonstrado que pacientes com doença inflamatória intestinal são capazes de desenvolver lesões displásicas classificadas como marcadores de inflamação colônica e apresentam elevado risco para formação de tumor, indicando, em alguns casos, a necessidade de remoção cirúrgica de todo o cólon e reto. (ULLMAN; ITZKOWITZ, 2011)

A progressão de adenoma para carcinoma ocorre durante o desenvolvimento de tumores colorretais esporádicos e sugere uma sequência de acontecimentos baseada em processo de inflamação seguido de formação de displasia e culminando em um carcinoma, especialmente para casos de doença inflamatória intestinal associada ao câncer. Neste contexto, a inflamação crônica é um dos principais riscos para o desenvolvimento de câncer colorretal. (HOFF et al., 2013; ULLMAN; ITZKOWITZ, 2011)

Pacientes com doença inflamatória intestinal, incluindo colite ulcerativa e doença de Crohn, apresentam uma alta probabilidade de desenvolver câncer de cólon e reto em comparação com a população geral. Os mecanismos subjacentes a

esta transformação estão correlacionados ao processo inflamatório e seus mediadores. A inflamação crônica provoca a displasia por meio de indução a modificações de DNA, fazendo uso de reações capazes de contribuir para o início ou evolução do câncer colorretal. (EADEN et al., 2000)

No processo inflamatório há o recrutamento de importantes células imunes inatas que promovem a secreção de citocinas pró inflamatórias, mediadas por vias de sinalização de grande importância. Dentre elas destacam-se as vias da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e prostaglandina E2 (PGE2), por atuarem em etapas de proliferação, angiogênese, invasão, metástase e recrutamento de mediadores inflamatórios, o que torna o ambiente inflamatório muito semelhante ao microambiente tumoral, permitindo a correlação entre os mediadores presentes na inflamação intestinal crônica com a carcinogênese de cólon e reto.(MACARTHUR; HOLD; EL-OMAR, 2004; WESTBROOK; SZAKMARY; SCHIESTL, 2010)

Algumas evidências relatam um aumento significativo na expressão de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) no câncer colorretal. Além disso, apontam o importante papel da prostaglandina E2 na progressão desta neoplasia. (KARPISHEH et al., 2019) Estes mediadores inflamatórios apresentam-se de duas formas, a prostaglandina sintase citosólica (cPGES), que possui ligação com a ciclo-oxigenase-1 (COX 1), e a Prostaglandina sintase de membrana (mPGES) que está correlacionada COX-2, promovendo estímulos e sinais pró-inflamatórios e tumorigênicos. (KARPISHEH et al., 2019) Em tumores de cólon e reto, um aumento na expressão de COX-2 desencadeia mecanismos de aumento na conversão do ácido araquidônico, precursor da prostaglandina E2, formando mais mediadores inflamatórios capazes de estimular de maneira excessiva a proliferação de células epiteliais. (HANAHAN; WEINBERG, 2000)

De modo geral, a correlação do processo inflamatório com o desenvolvimento de câncer colorretal apresenta diversas evidências que sustentam seu papel na carcinogênese. O papel da COX-2 é evidenciado por meio de experimentos realizados em camundongos geneticamente modificados, com deficiência no gene APC (polipose adenomatosa do cólon). Ao implementar um tratamento com o uso de um inibidor da COX-2 ou avaliar camundongos que apresentam deficiência em COX-2, foi observado uma menor taxa de formação de pólipos, e ainda, em alguns casos foi possível observar a regressão de crescimento do pólipo. (KITAMURA et al., 2004)

1.15 Corpúsculos lipídicos e sua biologia

Diferentes tipos de neoplasias em humanos apresentam a lipogênese aumentada como fator comum, sendo esta alteração mais enfática em cânceres de cólon, mama e próstata. (KUHAJDA, 2006; SWINNEN; BRUSSELMANS; VERHOEVEN, 2006) Estudos evidenciam o importante papel do metabolismo lipídico e sua visível modificação em células cancerosas, envolvendo diferentes enzimas lipogênicas e vias metabólicas. (ACCIOLY et al., 2008a; MARTIN; PARTON, 2006)

Em grande parte das células presentes em mamíferos e organismos vivos, os lipídios citoplasmáticos são armazenados em corpúsculos lipídicos. Estas organelas caracterizam-se como dinâmicas e multifuncionais, apresentam em sua composição lipídios neutros, como os triacilgliceróis (TAG) e ésteres de colesterol e são delimitadas por uma monocamada de fosfolipídios, responsável por recobrir o núcleo hidrofóbico. Além disso, apresentam em seu revestimento, proteínas estruturais pertencentes à família PAT que incluem perilipina-1, perilipina-2 e perilipina-3 1, 2, 3, 4 (MARTIN; PARTON, 2006; MURPHY, 2001; TAUCHI-SATO et al., 2002; ZWEYTICK; ATHENSTAEDT; DAUM, 2000). Dentro desta família, seus integrantes apresentam funções celulares variadas, principalmente pelas distinções associadas às suas características. Estas proteínas se diferenciam em tamanho, estabilidade e afinidade por corpúsculos lipídicos e também desempenham um importante papel regulatório na associação entre ambiente celular e corpúsculos lipídicos. (BICKEL; TANSEY; WELTE, 2009)

A nível estrutural, os corpúsculos lipídicos apresentam-se como estruturas esféricas constituídas por um núcleo com material de densidade eletrônica variada, circundado por uma monocamada de fosfolipídios. (DVORAK, 1991; TAUCHI-SATO et al., 2002) Estas organelas apresentam sua osmiofilia variada, que reflete sua composição lipídica em diferentes tipos celulares e pode ser modificada mediante a diversos estímulos. Ainda, a quantidade de corpúsculos lipídicos e suas dimensões podem alterar de acordo com a ativação celular associada a condições como infecções, inflamação ou neoplasia. Os corpúsculos lipídicos podem ser encontrados no citosol e também podem ser secretados como lipoproteínas ou como glóbulos lipídicos por células epiteliais mamárias. (D'AVILA et al., 2006; MELO et al., 2006)

A morfologia e composição destas organelas é bastante conhecida, contudo sua biogênese e mecanismos de formação ainda são pouco esclarecidos no âmbito científico. Diferentes modelos hipotéticos já foram criados para explicar a biogênese destas organelas e, apesar de suas particularidades, os modelos criados apresentam em comum uma importante associação de corpúsculos lipídicos ao retículo endoplasmático (BOZZA; MAGALHÃES; WELLER, 2009; MARTIN; PARTON, 2006). De modo geral, alguns dos modelos expostos baseiam-se em um processo de transferência de lipídios e proteínas do retículo endoplasmático para os corpúsculos lipídicos emergentes e a correlação entre estas organelas está presente em diferentes hipóteses relacionadas a biogênese dos corpúsculos lipídicos. (DIDONATO; BRASAEMLE, 2003; LIU et al., 2004; UMLAUF et al., 2004)

Na figura 6 estão evidenciadas as três principais hipóteses acerca da biogênese destas organelas nas quais, o modelo A ocorre a representação da formação de uma massa de lipídio neutros, que é sintetizada por enzimas e depositada entre duas camadas de membranas presentes no retículo endoplasmático ocorrendo em sequência o brotamento da estrutura lipídica diretamente para o citoplasma (MARTIN; PARTON, 2006; MURPHY, 2001; TAUCHI-SATO et al., 2002). Na figura 6 B há representação da formação destas organelas através de domínios retículo endoplasmático representados em forma de cálice e enriquecidos de proteínas estruturais de corpúsculos da família PAT (ROBENEK et al., 2006). Na figura 6 C há representação da formação dos corpúsculos lipídicos através de uma incorporação de domínios membranosos presentes no retículo endoplasmático, compondo-se de proteínas de superfície, ribossomos e proteínas transmembrana em seu interior. (WAN et al., 2007)

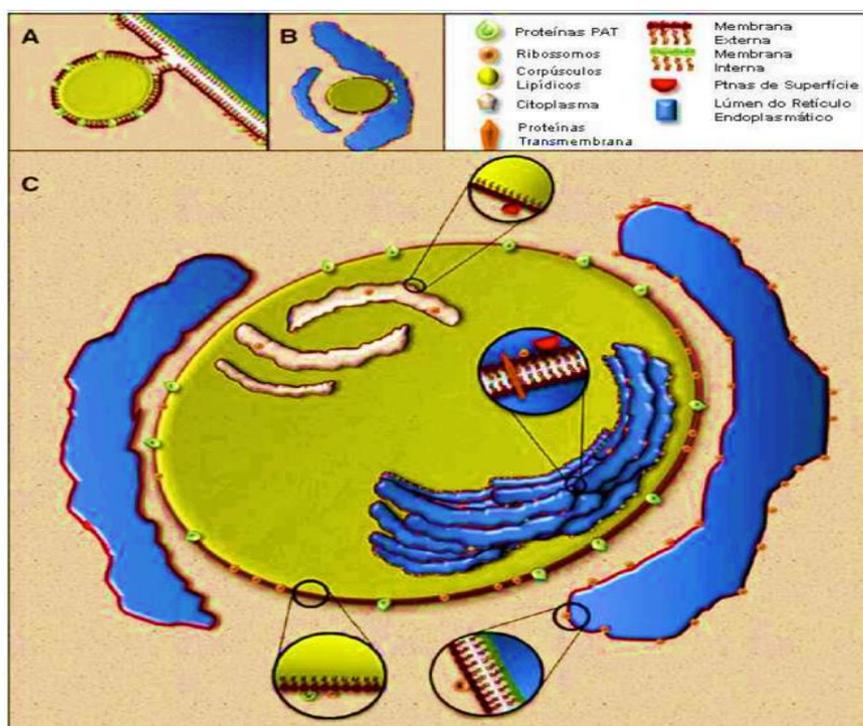


Figura 6 – Biogênese e estrutura de corpúsculos lipídicos. (A) Formação de corpúsculos lipídicos através de síntese de lipídios e brotamento da membrana do retículo endoplasmático. (B) Formação de corpúsculos lipídicos por transferência de lipídios entre o retículo endoplasmático e corpúsculos lipídicos nascentes. (C) Formação de corpúsculos lipídicos por incorporação de loops de membrana do retículo endoplasmático. Adaptado de Bozza et al, 2009.

Ainda sobre estrutura e composição destas organelas, alguns estudos enfatizam o papel de seus componentes. Dentre os ácidos graxos que compõem os corpúsculos lipídicos, os TAG são um dos principais lipídios neutros presentes em sua composição. O TAG é formado por um glicerol unido a três ácidos graxos e compartilha muitas etapas com a síntese de glicerofosfolipídios até a geração do diacilglicerol (DAG) que é esterificado em TAG. A atuação de corpúsculos lipídicos no controle do ciclo celular pode ter como um importante atuante a mobilização dos estoques de triacilglicerol (TAG), uma vez que a lipólise destes ácidos graxos está associada à proliferação celular para a geração de energia e na formação de precursores lipídicos. (CRUZ et al., 2020; DE GONZALO-CALVO et al., 2015).

Também, os ésteres de colesterol destacam uma importante atuação, em que o seu acúmulo é considerado um importante alvo associado a modificações no metabolismo tumoral. Sua síntese envolve atuação da enzima colesterol aciltransferase sobre o colesterol, e origina uma nova forma de armazenamento deste lipídio. Diante disso, a elevação dos níveis de ésteres de colesterol são marcas muito evidentes em diferentes tipos de câncer, incluindo a carcinogênese mamária. Seu acúmulo está associado a diferentes etapas do câncer como metástase, redução de sobrevida e estadiamento clínico avançado, além disso, sua disponibilidade intratumoral é capaz de diminuir a síntese de novos lipídios e ainda promover alterações na sinalização de células tumorais, processos considerados fundamentais para a proliferação tumoral, invasibilidade e sobrevivência (CRUZ et al., 2020; DE GONZALO-CALVO et al., 2015).

Funcionalmente, os corpúsculos atuam principalmente no armazenamento de lipídios e estão envolvidos em processos de sinalização celular, metabolismo energético e na produção de mediadores inflamatórios (MARTIN; PARTON, 2006). Estas organelas são descritas como uma das principais estruturas, em âmbito macromolecular, que apresentam lipídios em grande parte de sua composição, sendo as bicamadas lipídicas a primeira delas, responsável por compor a matriz de todas as membranas celulares (MURPHY, 2001). Além disso, estudos recentes evidenciam as diferentes proteínas presentes em seu interior, capazes de desempenhar funções associadas a diferenciação de adipócitos e a formação de mediadores inflamatórios (eicosanoides), além de atuar no metabolismo e transporte de ácidos graxos e apresentar proteínas quinases. Estas propriedades conferem aos corpúsculos lipídicos um importante papel no tráfego de membranas e na sinalização intracelular, além de contribuir para possíveis associações destas organelas a mecanismos de diferenciação e proliferação celular. (BOZZA; MELO; BANDEIRA-MELO, 2007; CHEN; GREENBERG; WANG, 2002; YU et al., 1998; YU; CASSARA; WELLER, 2000)

1.16 Corpúsculos lipídicos, processo inflamatório e o câncer

O acúmulo de corpúsculos lipídicos em diferentes tipos de células como leucócitos, células epiteliais e outros tipos não adipócitos, é comumente

contemplado em condições patogênicas e inflamatórias. (CHEN; GREENBERG; WANG, 2002; YU et al., 1998; YU; CASSARA; WELLER, 2000)

Estudos realizados por Accioly e colaboradores (2008b) demonstraram que estas organelas são os principais locais para a síntese de eicosanoides PGE2 em câncer de cólon, enfatizando seu papel frente a proliferação de células tumorais.

Os corpúsculos lipídicos atuam em processos regulatórios presentes no metabolismo do ácido araquidônico, um ácido graxo que possui um papel primordial em mecanismos de sinalização celular e formação de mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas. O ácido araquidônico apresenta-se em duas formas, sendo a primeira delas esterificada, armazenada em corpúsculos lipídicos, e a segunda, caracterizada como não esterificada. Esta segunda versão é considerada um sinalizador para processos apoptóticos em células tumorais de cólon, e sua esterificação no interior de corpúsculos lipídicos reduz consideravelmente a quantidade de não esterificados disponíveis, processo o qual reduz drasticamente os sinais pró-apoptóticos em células tumorais, atuando como um promotor da carcinogênese. (ACCIOLY et al., 2008a; DVORAK, 1991)

O metabolismo do ácido araquidônico é capaz de formar diferentes produtos que estão relacionados a processos inflamatórios presentes na tumorigênese e ainda abrange a atuação de enzimas primordiais para o desenvolvimento de processos inflamatórios, como a COX-2, responsável por converter o ácido araquidônico em prostaglandinas, que apresentam altos níveis de expressão em tumores de cólon e mama por exemplo. (ACCIOLY et al., 2008a; PACHECO et al., 2002, 2007)

Alguns estudos abordam a associação entre o aumento da produção de mediadores inflamatórios e a biogênese de corpúsculos lipídicos em diferentes tipos celulares, enfatizando a atuação destas organelas como sítios ativos para a formação de prostaglandinas E2. Foi visto que, mecanismos responsáveis por inibir a formação novos corpúsculos, promoveram a anulação da produção destes mediadores inflamatórios, o que permitiu estabelecer uma importante correlação entre a proliferação celular *in vitro*, corpúsculos lipídicos PGE2, sugerindo que a biogênese aumentada de corpúsculos lipídicos correlaciona-se ao elevado potencial proliferativo de células tumorais. Além disso, estas organelas podem atuar no estabelecimento de um ambiente inflamatório e regular processos celulares como

ativação, migração, proliferação e apoptose. (ACCIOLY et al., 2008a; ATTOUB et al., 2000; CRUZ et al., 2020; YAQOOB, 2003)

1.17 Metabolismo lipídico na carcinogênese

Diferentes estudos abordam a desregulação do metabolismo lipídico em neoplasias. Isso se dá, principalmente, pela ampla atuação destas moléculas no metabolismo celular e em diferentes processos biológicos. O papel dos lipídios abrange desde funções estruturais para a síntese de membranas, até sinalização celular e promoção da homeostase energética. Com isso, processos celulares como crescimento, proliferação, diferenciação e motilidade são afetados pelas alterações no metabolismo lipídico. (HERSHEY et al., 2020)

O processo de biossíntese de ácidos graxos comumente é direcionado a adipócitos, hepatócitos, ou ainda, epitélio mamário. Contudo, diferentes autores já evidenciaram a capacidade que as células tumorais apresentam de pré-formar a biossíntese de novo de ácidos graxos. (HASHMI et al., 2015) O acúmulo lipídico de forma crônica favorece uma intensa associação ao desenvolvimento tumoral. Células tumorais são capazes de fazer uma auto regulação de seu metabolismo através da síntese de novos lipídeos. Estas moléculas atuam em importantes vias de sinalização que, quando alteradas, favorecem a tumorigênese. (FAZOLINI, 2015; KUHAJDA, 2006; SWINNEN; BRUSSELMANS; VERHOEVEN, 2006)

Alguns trabalhos demonstraram que defeitos na regulação de lipídios e aumento de lipogênese são considerados fenótipos bastante comuns em patologias amplamente difundidas como aterosclerose, diabetes, diferentes neoplasias e processos inflamatórios, além disso, o aumento de corpúsculos lipídicos também é associado a estes cenários patológicos, sugerindo um importante papel destas organelas no estabelecimento de diferentes patologias. (CRUZ et al., 2020)

2. JUSTIFICATIVA

Alterações no metabolismo lipídico são frequentemente descritas em tumores de cólon e mama. O acúmulo de corpúsculos lipídicos foi evidenciado em tecidos e células oncológicas, sugerindo uma possível atuação destas organelas na tumorigênese, uma vez que apresentam-se como organelas dinâmicas que atuam no armazenamento de lipídios e em diferentes processos celulares como metabolização de lipídica, sinalização celular, tráfego de membranas e na produção de mediadores inflamatórios. Muitos destes mecanismos moleculares apresentam-se alterados durante a carcinogênese e tornam-se alvos para estudos mais aprofundados que avaliem o impacto destas alterações no câncer. (BOZZA; VIOLA, 2010; CRUZ et al., 2020)

Diante disso, apesar de já descrito na literatura o papel de corpúsculos lipídicos no câncer colorretal e no câncer de mama, os mecanismos relacionando a atividade desta organela a carcinogênese de mama e cólon ainda são pouco esclarecidos, tornando-se necessária a abordagem deste tema para elucidar as diferentes formas de atuação, bem como seu impacto na carcinogênese de mama e de cólon, contribuindo para a definição de novos alvos terapêuticos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Analisar o possível papel desencadeado pelo acúmulo de corpúsculos lipídicos na biologia do câncer de cólon e mama através de uma revisão integrativa da literatura científica.

3.2 Objetivos específicos

- Elencar os principais mecanismos associados com o acúmulo de corpúsculos lipídicos na carcinogênese de cólon e mama.
- Relacionar a atuação do acúmulo de corpúsculos lipídicos e seu papel no câncer de mama;
- relacionar o acúmulo de corpúsculos lipídicos e sua correlação com processos inflamatórios no câncer de cólon e no câncer de mama.

4. METODOLOGIA

O processo de elaboração desta revisão integrativa foi iniciado por meio da definição de um problema e a formulação de uma hipótese de pesquisa, com isso, a busca bibliográfica baseou-se nos questionamentos “o acúmulo de corpúsculos lipídicos possui uma atuação na biologia do câncer de cólon e mama?” e “Qual é o papel dos corpúsculos lipídicos em tumores de mama e cólon?”

A metodologia de revisão integrativa da literatura apresenta como objetivo fazer a síntese de resultados adquiridos por meio de pesquisas sobre um determinado tema, na qual é executada de forma ordenada, abrangente e sistemática e tem como característica fornecer de maneira mais ampla informações sobre um tema/problema objetivando constituir um corpo de conhecimento. O que permite que o pesquisador elabore uma pesquisa com diferentes finalidades definindo conceitos estudados e revisando teorias e análises metodológicas. (ERCOLE et al., 2014)

Esta revisão integrativa foi formulada com base na estratégia *Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) durante a seleção dos artigos para compor este trabalho, uma vez que estes modelos de revisão são fundamentados em perguntas precisas, utilizando-se de métodos sistematizados e claros, a fim de identificar, selecionar e avaliar as pesquisas que se enquadram no objetivo estabelecido. Foi executada uma busca na plataforma PubMed e Web Of Science, no período de setembro a outubro de 2021, considerando artigos de 1990 a 2021.

Os descritores utilizados nesta pesquisa foram (lipid droplets OR lipid bodies) AND (breast cancer OR colon cancer) AND (lipid metabolism) AND (cell proliferation OR cell cycle), pesquisados maneira combinada. Após isso, como critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais com a presença dos descritores supracitados e correlação entre eles, publicações em português e inglês. Foram excluídos artigos que não apresentaram correlação com o assunto estabelecido, configurando fuga do tema, bem como artigos de revisão, teses, dissertações,

monografias e relatos de experiência, estudos duplicados e artigos que não foram escritos em inglês ou português.

Para auxiliar no processo de categorização dos artigos encontrados, foi utilizada a plataforma Rayyan, criada para otimizar a triagem inicial de resumos e títulos de trabalhos que compõem revisões sistemáticas e outras metodologias acadêmicas. Os artigos encontrados na base de dados PubMed e Web Of Science foram exportados para esta plataforma e então foi feita a triagem com base nos critérios de inclusão e exclusão avaliando títulos, resumos e por fim os artigos completos. Os artigos elegíveis foram exportados e organizados em tabelas no Excel que posteriormente foram utilizados para compor os resultados deste trabalho.

No quadro 1 está descrito os critérios de inclusão e exclusão utilizados para classificar os artigos encontrados.

Quadro 1 - Critérios de inclusão e exclusão utilizados no estudo.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
Artigos duplicados nas bases de dados utilizadas	Artigos publicados no período entre 1990 a 2021
Artigos que não foram escritos em inglês ou português.	Artigos em inglês e português
Artigos de revisão, teses, dissertações, monografias e relatos de experiência	Artigos originais experimentais
Artigos que não apresentaram correlação com o assunto estabelecido	Artigos que apresentam correlação com o tema

Os artigos selecionados a partir da utilização de descritores foram identificados por meio de três etapas; a primeira delas foi a leitura dos títulos descritos nos artigos encontrados e exclusão dos que não se enquadraram nos critérios de inclusão estabelecidos neste trabalho. A segunda etapa foi realizar a leitura dos resumos dos estudos selecionados na etapa um e posteriormente, excluir aqueles que também não se adequaram aos critérios de inclusão. Por fim, a terceira etapa foi a realização da leitura na íntegra de todos os estudos restantes das etapas anteriores e, em seguida, executar uma seleção dos que se enquadraram nos critérios de inclusão estabelecidos para compor o trabalho.

Após a realização desta análise, os artigos que atenderam aos critérios de seleção e que contribuíram para a obtenção de respostas aos questionamentos

deste trabalho foram selecionados. A apresentação dos dados foi feita em forma de tabelas e levou em consideração pontos relevantes em cada artigo a fim de facilitar a compreensão dos dados referentes aos resultados e a discussão. Com isso, as informações mais pertinentes extraídas dos artigos abordaram autor e ano da publicação, tipo de câncer discutido no artigo, objetivo, principais resultados obtidos, associação com acúmulo de lipídios, principais vias metabólicas e conclusões. Os artigos foram analisados e os dados obtidos foram categorizados estabelecendo uma correlação entre lipídios e câncer.

5. RESULTADOS

A pesquisa feita nas bases de dados PubMed e Web of Science resultou em cento e noventa e nove artigos no total, excluindo-se dezenove artigos duplicados e trinta e cinco artigos que não enquadraram-se como artigos originais experimentais. Foi feita a leitura dos títulos de cento e quarenta e cinco artigos e foi necessário que os artigos apresentassem a relação entre corpúsculos lipídicos e um dos tipos de câncer, além de sua associação com proliferação celular ou ciclo celular e acordo com os descritores utilizados. Com isso, cento e dez trabalhos não apresentam os critérios de elegibilidade estabelecidos nesta pesquisa, encaminhando trinta e seis artigos para a leitura detalhada dos resumos. Após esta análise, treze artigos foram excluídos por não contemplarem os critérios presentes neste estudo, resultando em vinte e dois artigos para leitura analítica completa. Diante desta avaliação, seis artigos foram excluídos, restando dezesseis trabalhos para compor esta revisão integrativa, conforme descrito na figura 7.

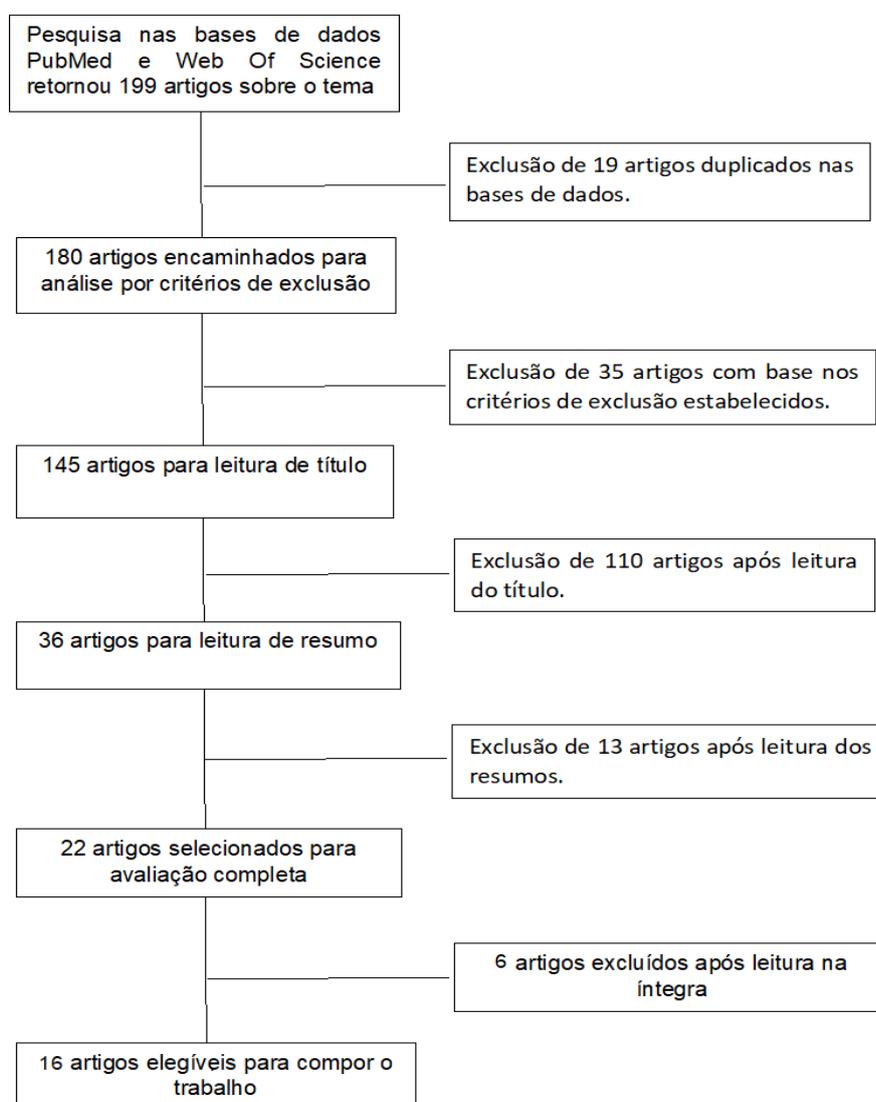


Figura 7 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos, adaptado do PRISMA.

Após a análise dos dezesseis artigos elegíveis para compor este trabalho, alguns dados relevantes foram extraídos e categorizados em tabelas, contendo as principais informações expostas em cada estudo de maneira associada ao câncer de mama e câncer de cólon juntamente com o metabolismo lipídico. Dentre estes resultados, oito estudos abordaram o câncer colorretal e oito estudos abordaram o câncer de mama.

No quadro a seguir, estão as principais informações extraídas dos artigos elegíveis, como título da pesquisa, autor, ano de publicação e tipo de câncer abordado.

Quadro 2 - Estudos encontrados conforme título, tipo de câncer, autor e ano de publicação.

TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE CÂNCER	AUTOR	ANO
Cell Cycle Progression Regulates Biogenesis and Cellular Localization of Lipid Droplets.	Câncer de cólon	Cruz et al.	2019
Differential effects of sPLA(2)-GV and GX on cellular proliferation and lipid accumulation in HT29 colon cancer cells.	Câncer de cólon	Yap et al.	2018
Elevated ATGL in colon cancer cells and cancer stem cells promotes metabolic and tumorigenic reprogramming reinforced by obesity.	Câncer de cólon	Iftikhar et al.	2021
FOXO3 growth inhibition of colonic cells is dependent on intraepithelial lipid droplet density.	Câncer de cólon	QI et al.	2013
Genistein and daidzein induce apoptosis of colon cancer cells by inhibiting the accumulation of lipid droplets.	Câncer de cólon	Liang et al.	2018
Leptin activation of mTOR pathway in intestinal epithelial cell triggers lipid droplet formation, cytokine production and increased cell proliferation.	Câncer de cólon	Fazolini et al.	2015
Lipid bodies are reservoirs of cyclooxygenase-2 and sites of prostaglandin-E-2 synthesis in colon cancer cells.	Câncer de cólon	Accioly et al.	2008
Monoacylglycerol lipase (MAGL) knockdown inhibits tumor cells growth in colorectal cancer.	Câncer de cólon	Ye et al.	2011
Endoplasmic reticulum factor ERLIN2 regulates cytosolic lipid content in cancer cells.	Câncer de mama	Wang et al.	2012
Group X secreted phospholipase A(2) induces lipid droplet formation and prolongs breast cancer cell survival.	Câncer de mama	Pucer et al.	2013
Lipid Droplet Biosynthesis Impairment through DGAT2 Inhibition Sensitizes MCF7 Breast Cancer Cells to Radiation.	Câncer de mama	Nisticò et al.	2021
Mammary adipocytes stimulate breast cancer invasion through metabolic remodeling of tumor cells.	Câncer de mama	Wang YY et al.	2017
Migration of MDA-MB-231 breast cancer cells depends on the availability of exogenous lipids and cholesterol esterification.	Câncer de mama	Antalis et al.	2011
NDRG1 regulates neutral lipid metabolism in breast cancer cells.	Câncer de mama	Sevinsky et al.	2018

TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE CÂNCER	AUTOR	ANO
Omega 3-DHA and Delta-Tocotrienol Modulate Lipid Droplet Biogenesis and Lipophagy in Breast Cancer Cells: The Impact in Cancer Aggressiveness.	Câncer de mama	Pizato et al.	2019
Crosstalk between osteoprotegerin (OPG), fatty acid synthase (FASN) and, cyclooxygenase-2 (COX-2) in breast cancer: implications in carcinogenesis	Câncer de mama	Goswami et al.	2016

Os artigos selecionados para compor esta revisão apresentaram associação entre o câncer, metabolismo lipídico, acúmulo de corpúsculos lipídicos e proliferação celular. Diante disso, foram elaborados quadros contendo as informações mais relevantes de cada estudo, com o intuito de tornar a síntese de dados mais efetiva e esclarecedora, bem como facilitar a compreensão acerca dos assuntos abordados em cada artigo.

Os dezesseis artigos selecionados apresentaram estudos experimentais *in vitro*, com cultura de linhagens celulares tumorais de câncer de mama e câncer de cólon. É importante ressaltar que em cada estudo, diferentes parâmetros biológicos foram avaliados, como o papel de enzimas, fatores genéticos, mediadores inflamatórios e atividade de substâncias. Contudo, todos apresentaram em comum a atuação do metabolismo lipídico ou de corpúsculos lipídicos como dado central e de grande relevância para o desenvolvimento do câncer.

Para melhor compreensão das conclusões expostas em cada estudo abordado, foi elaborado o quadro 3. Nele constam oito artigos que abordam a temática sobre o câncer de cólon, sendo possível visualizar os objetivos de cada artigo, bem como os principais resultados e conclusões de cada autor de acordo com o tipo de câncer retratado.

Quadro 3 - Síntese dos artigos incluídos na revisão sobre câncer de cólon, contendo referências, principais resultados, objetivos e conclusões.

AUTOR E DATA	OBJETIVO DO ARTIGO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
Cruz et al. (2019)	Avaliar o papel de corpúsculos lipídicos na regulação do ciclo celular e na transformação celular.	Um aumento e distribuição mais dispersa de corpúsculos lipídicos durante a fase S do ciclo celular foi detectado, apontando um acúmulo destas organelas em células transformadas. Houve uma regulação diferencial de corpúsculos lipídicos durante a progressão do ciclo celular em células de mamíferos, que é interrompida após a transformação celular, favorecendo uma associação entre o acúmulo destas organelas e a proliferação celular.	Os autores destacaram a existência de um mecanismo responsável por correlacionar a progressão e a proliferação celular com o acúmulo de lipídios, oferecendo evidências esclarecedoras quanto ao aumento da lipogênese presente em algumas células tumorais.
Yap et al. (2018)	Investigar se enzimas secretoras fosfolipase A2 do grupo V e do grupo X afetam a proliferação de células de câncer de cólon e acúmulo de corpúsculos lipídicos.	As lipases do grupo V e X atuam reduzindo a formação de corpúsculos lipídicos, mas sem afetar a proliferação das células de câncer de cólon. O uso de inibidores das fosfolipases é capaz de reverter esse efeito. sPLA2-GX reduz a viabilidade celular.	O estudo demonstrou que ao contrário do esperado, em que sPLA2 poderiam contribuir com o acúmulo de corpúsculos lipídicos, o oposto foi observado, porém sem alteração da proliferação celular.
Iftikhar et al. (2021)	Determinar o papel da lipase triglicéridica adiposa (ATGL), responsável pela utilização de corpúsculos lipídicos no câncer de cólon causado pela obesidade.	Em tecidos e células de câncer de cólon, níveis elevados de ATGL são aumentados pela obesidade. A inibição de ATGL causa parada do ciclo celular, diminuição da invasividade e um remodelamento sistêmico da expressão gênica envolvendo metabolismo energético. O acúmulo de lipídios em corpúsculos lipídicos e posterior uso desses estoques promove crescimento de colonosferas in vitro.	Os autores destacaram um mecanismo pelo qual a obesidade pode reforçar a progressão do câncer de cólon, envolvendo a atuação da enzima ATGL de corpúsculos lipídicos elevados em células de câncer de cólon.

AUTOR E DATA	OBJETIVO DO ARTIGO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
QI et al. (2013)	Determinar a possível dependência que a inibição do crescimento de FOXO3 em células de cólon pode apresentar associado ao acúmulo de corpúsculos lipídicos.	O supressor tumoral FOXO3 e os corpúsculos lipídicos possuem uma regulação por feedback, na qual a perda de FOXO3 capaz de promover o aumento dos corpúsculos lipídicos, é essencial para crescimento e provoca o aumento da proliferação de células do cólon. O estímulo do aumento da quantidade de corpúsculos lipídicos promoveu a proliferação em células de câncer de cólon, enquanto o silenciamento de PLIN2 e a superexpressão de FOXO3 inibiu a proliferação.	Foi demonstrada a importância da rede reguladora de corpúsculos lipídicos e FOXO3 no crescimento de células do cólon, tanto em células cancerígenas quanto para células normais. Além disso, enfatizou o acúmulo de corpúsculos lipídicos como um mecanismo capaz de oferecer combustível e energia a células tumorais de cólon durante a progressão do câncer.
Liang et al. (2018)	Avaliar mecanismos de ação da Genisteína e Daidzeína na indução da apoptose de células tumorais de cólon através da inibição do acúmulo de corpúsculos lipídicos.	Genisteína e Daidzeína inibem a proliferação e induzem a apoptose de células cancerígenas do cólon, inibindo o acúmulo de corpúsculos lipídicos. As duas drogas revertem proliferação induzida pelo uso de ácido oleico através da inibição do metabolismo lipídico e de PLIN1, PLIN2 e PLIN3. GEN e DAI podem aumentar significativamente a expressão de FOXO3 e caspase-8 quando essas proteínas foram diminuídas pelo tratamento com o ácido oleico.	As isoflavonas Genisteína e Daidzeína são capazes de inibir o acúmulo de corpúsculos lipídicos de células cancerígenas de cólon através da regulação de diferentes fatores, além de promover apoptose dependente de FOXO3 e caspase 8, indicando possíveis mecanismos destas substâncias em atuações antitumorais.
Fazolini et al. (2015)	Avaliar o papel da leptina na modulação da via mTOR e regulação do metabolismo lipídico e fenótipo inflamatório em células epiteliais intestinais.	A leptina ativa células epiteliais e promove um aumento da síntese de corpúsculos lipídicos. A biogênese destas organelas também propicia a produção de mediadores inflamatórios e o aumento da expressão de COX-2 nessas células em um mecanismo dependente da ativação da via mTOR.	A atuação do mTOR está associada à sinalização da leptina para ativação de células epiteliais. Estas alterações induzidas pela leptina no metabolismo lipídico e na produção de mediadores inflamatórios favorecem o estabelecimento de um microambiente que promove aumento da proliferação celular.

AUTOR E DATA	OBJETIVO DO ARTIGO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
Accioly et al. (2008)	Avaliar o aumento de corpúsculos lipídicos, em tecidos tumorais de pacientes com câncer de cólon e avaliar suas funções na síntese de eicosanoides em células cancerosas.	Os corpos lipídicos estão aumentados em células de câncer de cólon. Estas organelas apresentam-se ativas, atuando no armazenamento de enzimas formadoras de eicosanoides como locais para a produção prostaglandina E2. Foram evidenciadas funções dos corpúsculos lipídicos no metabolismo do ácido araquidônico em células tumorais. A inibição de COX-2 causa diminuição de produção e PGE2 assim como diminuição da proliferação de célula tumoral do cólon.	Os autores destacaram os corpos lipídicos como organelas dinâmicas, ativas e funcionais atuantes na síntese de prostaglandinas E2 em células de câncer de cólon que podem apresentar importantes papéis na patogênese do adenocarcinoma de cólon.
Ye et al. (2011)	Investigar o efeito do monoacilglicerol lipase (MAGL) na regulação do crescimento tumoral no câncer colorretal.	A enzima MAGL apresentou-se mais elevada em tecidos tumorais colorretais do que em tecidos normais, revelando uma importante atuação na progressão tumoral. Além disso, a inibição de MAGL reduz proliferação, invasividade e sobrevivência celular. Ainda, sua inibição também reduz a expressão de Ciclina D1 e BCL2	Este estudo demonstrou que o crescimento de células de câncer colorretal pode ser inibido através do silenciamento do gene de monoacilglicerol lipase (MAGL), capaz de manipular a proliferação e apoptose de células tumorais, fornecendo um novo alvo terapêutico no tratamento do câncer de cólon.

Para descrever a correlação entre a progressão do câncer de cólon e corpúsculos lipídicos nos estudos abordados, foi elaborado o quadro 4. Nele é possível avaliar de acordo com a descrição de cada autor, a associação do estudo com o acúmulo de lipídios, bem como as principais vias metabólicas abordadas em cada artigo. Os dados descritos abaixo demonstram as vias metabólicas de lipogênese, vias de sinalização, formação de ácidos graxos livres e produção de mediadores inflamatórios mais relevantes em cada estudo, destacando sua relevância tanto para a formação e acúmulo de corpúsculos lipídicos, como para a progressão do câncer de cólon e estabelecimento de processos inflamatórios.

Também é possível observar a associação entre o papel de corpúsculos lipídicos e seu acúmulo, frente aos mecanismos de ação expostos em cada estudo. Diferentes fatores biológicos foram avaliados e associados a estas organelas, explicitando as múltiplas formas de impactar na carcinogênese de cólon. Com isso, mecanismos baseados na atuação de supressores tumorais como FOXO3, descritos por Qi e colaboradores (2013) e por Liang e colaboradores (2018), produção de mediadores inflamatórios como PGE2 abordados por Accioly e colaboradores (2008a), e ainda a interferência em proteínas pertencentes aos corpúsculos lipídicos descritas por Qi e colaboradores (2013), foram enfatizados pelos autores dos estudos apresentados, dando indícios de como é estabelecido o papel destas organelas na biologia do câncer de cólon. Além disso, síntese destes artigos selecionados, contribuiu para melhor visualização sobre a atuação dos corpúsculos lipídicos na progressão do ciclo celular em células tumorais, e evidenciam possíveis mecanismos de ação envolvendo a atividade de enzimas atuantes em vias de lipogênese como a lipase triglicéridica adiposa (ATGL) descrita por Iftikahar e colaboradores (2021) e lipase de monoacilglicerol (MAGL) descrita por Ye e outros (2011).

Quadro 4 - Associação dos artigos que abordaram o câncer de cólon com o acúmulo de lipídios e principais vias metabólicas e de sinalização abordadas nos estudos.

REFERÊNCIA	ASSOCIAÇÃO COM ACÚMULO DE LIPÍDIOS	PRINCIPAIS VIAS METABÓLICAS/SINALIZAÇÃO
Cruz et al. (2019)	De acordo com o artigo, a progressão do ciclo celular está associada à regulação de corpúsculos lipídicos, um processo que é alterado em células transformadas, sugerindo a existência de um mecanismo que relaciona a progressão do ciclo celular e a proliferação celular com o acúmulo de lipídios.	Vias para Biogênese de Corpúsculos Lipídicos, progressão do ciclo celular;
Yap et al. (2018)	As enzimas secretoras fosfolipase A2 (sPLA2) apresentam a capacidade de indução da liberação de ácido araquidônico e eicosanoides, e ainda estimulam a formação de corpúsculos lipídicos. Contudo, estas enzimas não foram capazes de interferir na proliferação de células tumorais de cólon e no acúmulo de corpúsculos lipídicos.	Via lipolítica
Iftikhar et al. (2021)	Foi enfatizada a correlação entre a obesidade e o câncer de cólon, principalmente por meio da utilização dos estoques de corpúsculos lipídicos mediados pela enzima ATGL em células tumorais de cólon. O bloqueio desta enzima tem como alvo vias metabólicas e de crescimento que contribuem para a promoção do câncer de cólon.	Vias lipolíticas dependentes de ATGL; progressão celular.
Qi et al. (2013)	O aumento de corpúsculos lipídicos foi capaz de promover a proliferação em células de câncer de cólon. O silenciamento de PLIN2 ou a superexpressão de FOXO3 inibiu a proliferação, demonstrando a existência de regulação por feedback de corpúsculos lipídicos e o supressor tumoral FOXO3 em células de câncer de cólon.	Biogênese de Corpúsculos Lipídicos, progressão do ciclo celular
Liang et al. (2018)	Genisteína e daidzeína foram utilizadas para diminuir a família de proteínas PAT ADRP e perilipina-1. ADRP é uma espécie de fator de adipócitos e uma proteína essencial do metabolismo lipídico, que se expressa na fase inicial de diferenciação de adipócitos e atua na promoção da formação de corpúsculos lipídicos. Genisteína e daidzeína inibem o acúmulo de corpúsculos lipídicos através de uma regulação negativa da expressão de proteínas relacionadas a estas organelas.	Metabolismo lipídico, Biogênese de corpúsculos lipídicos, regulação da progressão do ciclo celular
Fazolini et al. (2015)	A leptina ativa diretamente as células epiteliais para formar corpúsculos lipídicos e aumentar a produção de mediadores inflamatórios, através de um mecanismo dependente da ativação da via mTOR. Foi enfatizado que a leptina regula diretamente o acúmulo de lipídios dentro de corpúsculos lipídicos em células epiteliais.	Via de ativação de mTOR; Via de ativação da produção de mediadores inflamatórios.
Accioly et al. (2008)	Os corpúsculos lipídicos apresentam-se como organelas ativas dinâmicas e funcionais envolvidas na síntese de PGE2 em células de câncer de cólon. Atuam como domínios intracelulares para a síntese de PGE2, funcionando como sítios importantes no processamento e metabolismo celular de ácido araquidônico em células tumorais de cólon.	Via do ácido araquidônico e produção de mediadores inflamatórios
Ye et al. (2011)	O artigo abordou a enzima MAGL e sua inibição capaz de interferir de forma significativa no crescimento e a invasão de células tumorais in vitro e vivo, que manipulam a proliferação e apoptose de células tumorais pela regulação negativa da ciclina D1ou/e Bcl-2.	Lipólise; vias de progressão do ciclo celular e via intrínseca da apoptose.

A construção de diferentes quadros contendo os principais dados de cada artigo foi fundamental para a elaboração dos resultados expostos neste trabalho. A separação entre câncer de cólon e câncer de mama, apresentando em comum a associação com o metabolismo lipídico e com o acúmulo de corpúsculos lipídicos, foi aplicada para evidenciar os principais fatores atuantes no câncer de cólon e no câncer de mama, diante da atuação de corpúsculos lipídicos e de alterações no metabolismo lipídico.

Com isso, após a leitura de todos os dados expostos nos quadros 3 e 4 sobre câncer cólon e suas associações com as temáticas mencionadas, foram elaborados os quadros 5 e 6 compostos por oito artigos que abordaram o câncer de mama.

O quadro 5, contém os objetivos de cada artigo, bem como principais resultados e conclusões expostos por cada autor.

Quadro 5 - Síntese dos artigos incluídos na revisão sobre câncer de mama, contendo referências, objetivos, principais resultados e conclusões

AUTOR	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
Wang et al. (2012)	Determinar o papel do fator de retículo endoplasmático ERLIN2 na regulação do conteúdo lipídico citosólico em células de câncer de mama.	A regulação negativa do ERLIN2 em células de câncer de mama levou a menores taxas de proliferação celular. O aumento da expressão de ERLIN2 induz biogênese de corpúsculos lipídicos em células de câncer de mama; ERLIN2 induz aumento da expressão de SREBP1c.	O ERLIN2 é considerado altamente expresso em células agressivas de câncer de mama humano, sendo capaz de suportar a malignidade e promover a lipogênese. Sua regulação negativa pode reduzir o conteúdo dos corpúsculos lipídicos citosólicos e diminuir a taxa de proliferação de células cancerígenas.
Pucer et al. (2013)	Avaliar a capacidade da fosfolipase A2 secretável do grupo X de induzir a formação de corpúsculos lipídicos e identificar seu papel para prolongar a sobrevivência das células de câncer de mama.	A atividade da hGX sPLA2 regula positivamente a proliferação celular e a sobrevivência de câncer de mama em privação de soro. Efeitos dependem de ativação do regulador metabólico AMPK α .	O estudo identificou o hGX sPLA 2 como um novo modulador do metabolismo lipídico capaz de promover o crescimento e a sobrevivência de células de câncer de mama, estimulando a formação de corpúsculos lipídicos e a oxidação de ácidos graxos.
Nisticò et al. (2021)	Avaliar a capacidade de sensibilização de células de câncer de mama MCF7 à radiação, interferindo na biossíntese de corpúsculos lipídicos através da inibição de DGAT2.	O tratamento com raios-X pode ser um potente indutor de corpúsculos lipídicos e demonstra que o pré-tratamento combinando radiação com inibidor de DGAT2 (PF-06424439) é capaz de aumentar a radiosensibilidade das células de câncer de mama, interferindo no acúmulo de corpúsculos lipídicos e na capacidade de proliferação, invasibilidade e sobrevivência.	Os autores concluíram que o inibidor de DGAT2 PF-06424439 é capaz de reduzir o número de corpúsculos lipídicos e também a expressão de genes relacionados ao metabolismo lipídico, permitindo que as células de câncer de mama apresentem mais radiosensibilidade no tratamento.

AUTOR	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
Wang YY et al. (2017)	Avaliar a atuação dos adipócitos mamários quanto ao estímulo à invasão do câncer de mama através de alterações metabólicas em células tumorais.	A rede metabólica estabelecida entre as células do câncer de mama e os adipócitos circundantes na frente invasiva do tumor é capaz de favorecer a invasão tumoral e metástase. Destacou-se a dependência da oxidação dos ácidos graxos para o fenótipo de invasão, e a dependência da atividade de ATGL para o aumento da disponibilidade e armazenamento de ácidos graxos induzido por sinais oncogênicos.	Os autores identificaram que a capacidade dos adipócitos de liberar progressivamente ácidos graxos livres para sustentar atividades invasivas foi considerada fundamental para que as células tumorais circulantes alcancem outros órgãos.
Antalis et al. (2011)	Avaliar se o armazenamento de lipídios exógenos confere uma vantagem energética e favorece a migração de células tumorais de câncer de mama.	A expressão de enzimas ACAT1 e ACAT2 é aumentada em linhagens de cancer de mama ER- comparadas com linhagens de cancer ER+. Esta atividade está associada a um aumento de corpúsculos lipídicos e ao aumento da captação de LDL nas linhagens ER-. A inibição de ACAT diminui proliferação e captação de colesterol.	Os autores demonstraram que o fornecimento de lipídios ao meio de cultura é necessário para que haja a migração das células de câncer de mama triplo negativo. Através da inibição da esterificação do colesterol é possível reduzir a migração celular na presença de lipídios exógenos.
Sevinsky et al. (2018)	Avaliar o papel de NDRG1 no metabolismo lipídico em câncer de mama.	O gene NDRG1 (<i>N-myc downstream regulated 1</i>) é capaz de promover a composição e distribuição de lipídios em células de câncer de mama. Seu silenciamento inibe tanto a biogênese de corpúsculos lipídicos quanto a proliferação destas organelas.	Os autores evidenciaram que o gene NDRG1 é um regulador crítico do destino lipídico em células de câncer de mama. A associação entre NDRG1 e mau prognóstico no câncer de mama sugere que ele deve desempenhar um papel mais evidente na avaliação de risco do paciente.

AUTOR	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
Pizato et al. (2019)	Investigar o efeito do co-tratamento de ácido ômega 3-docosahexaenóico (DHA) e Delta-tocotrienol (Delta-T3) na biogênese de corpúsculos lipídicos e no processo de lipofagia na linhagem celular de câncer de mama triplo negativo MDA-MB-231.	A redução do conteúdo citoplasmático de corpúsculos lipídicos pelo silenciamento da proteína estrutural ADRP (proteína relacionada à diferenciação adiposa), reduziu a proliferação celular em células de câncer de mama MDA-MB-231. DHA induz o aumento de corpúsculos lipídicos, DELTA-T3 diminui formação destas organelas. O tratamento não altera a formação de colônia, mas DHA reduz potencial invasivo e cancer e mama in vitro.	Os autores apontaram que o co-tratamento com DHA associado a Delta-T3 em células MDA-MB-231 pode ser capaz de reduzir a biogênese de corpúsculos lipídicos e também potencializar a lipofagia nessas células tumorais, apresentando um possível impacto positivo na inibição da malignidade do câncer de mama.
Goswami et al. (2016)	Avaliar o potencial anti tumorigênico, anti lipogênico e anti-inflamatório do inibidor de COX-2 celecoxib e do bloqueador FASN C75 em duas linhagens celulares específicas de câncer de mama a fim de investigar possíveis novos alvos terapêuticos.	As amostras de tecido de câncer de mama humano apresentaram alta expressão de OPG, PGE2 e síntese de ácido graxo FASN. Foi observada uma coexistência de COX-2 e FASN nos corpos lipídicos das células de câncer de mama. Inibidores de FASN e COX-2 diminuem corpúsculos lipídicos e a produção de PGE2, bem como a sobrevivência de células de câncer de mama.	O autor destacou que a utilização de inibidores de FASN e COX-2 reduziram significativamente o número de corpos lipídicos e a produção de PGE2 nas células de câncer de mama, sugerindo uma possível correlação entre OPG, FASN e COX-2 que sustenta as vias inflamatórias no câncer de mama e evidenciando um novo alvo terapêutico no câncer de mama agressivo.

Para explicar a associação entre vias metabólicas, o acúmulo de lipídicos e de corpúsculos lipídicos, foi elaborado o quadro 6. Nele é possível observar as principais vias abordadas em cada artigo, e ainda, como os autores retrataram o câncer de mama e o acúmulo de corpúsculos lipídicos.

Os dados abaixo expuseram as vias metabólicas de lipogênese para formação de triacilglicerol, vias de formação de colesterol e vias de oxidação de ácidos graxos como as mais importantes abordadas nos artigos selecionados. Permitindo a junção de evidências quanto a importância do metabolismo lipídico tanto no câncer de cólon, quanto no câncer de mama.

Além disso, os artigos apresentados no quadro 6 também enfatizam o papel de enzimas como Diacilglicerol aciltransferase 2 (DGAT2) e a enzima ATGL, atuantes na biologia de neoplasias da mama.

Ainda, os autores descritos no quadro abaixo, descrevem o fornecimento de energia e suprimentos gerado por corpúsculos lipídicos e por alterações no metabolismo lipídico como um forte atuante na progressão de neoplasias de mama.

Quadro 6 - Associação dos artigos que abordaram o câncer de mama com o acúmulo de lipídios e principais vias metabólicas abordadas nos estudos.

REFERÊNCIA	ASSOCIAÇÃO COM ACÚMULO DE CORPÚSCULOS LIPÍDICOS	PRINCIPAIS VIAS METABÓLICAS/SINALIZAÇÃO
Wang et al. (2012)	A expressão aumentada de ERLIN2 é responsável por promover o acúmulo de corpúsculos lipídicos em células de câncer de mama.	Vias metabólicas de regulação do conteúdo lipídico citosólico e via de ativação da SREBP (proteína de ligação ao elemento regulador de esterol).
Pucer et al. (2013)	O acúmulo de corpúsculos lipídicos favorece a sobrevivência celular prolongada. A fosfolipase A2 secretada do grupo X atua como um modulador do metabolismo lipídico básico e da sobrevivência das células cancerígenas. A enzima HGX SPLA2 atua como moduladora do metabolismo lipídico em câncer de mama triplo negativo.	B-oxidação; Metabolismo lipídico, biogênese de corpúsculos lipídicos, AMPK α
Nisticò et al. (2021)	A inibição da enzima Diacilglicerol aciltransferase 2 DGAT2, atuante no metabolismo lipídico e na formação de corpúsculos lipídicos promove uma radiosensibilização de células de câncer de mama MCF7. A prevenção do acúmulo de corpúsculos lipídicos juntamente com a interferência no metabolismo lipídico no momento da exposição à radiação, pode contribuir para reduzir a radioresistência das células cancerígenas.	lipólise; biossíntese do colesterol; biogênese de corpúsculos lipídicos

REFERÊNCIA	ASSOCIAÇÃO COM ACÚMULO DE CORPÚSCULOS LIPÍDICOS	PRINCIPAIS VIAS METABÓLICAS/SINALIZAÇÃO
Wang YY et al. (2017)	O metabolismo lipídico do tumor também é regulado pela disponibilidade de lipídios fornecidos pelos adipócitos ao redor do tumor destacou-se um aumento da disponibilidade e armazenamento de ácidos graxos induzido por sinais oncogênicos. A enzima ATGL foi associada como possível alvo terapêutico para impedir a progressão do câncer de mama.	Lipogênese; Lipólise; β -oxidação
Antalis et al. (2011)	O colesterol LDL afeta a migração celular em células de câncer de mama. Estas exibiram diminuição da quantidade de corpúsculos lipídicos e migração diminuída em condições com escassez de lipoproteínas. A suplementação com ácidos graxos e colesterol permitiu a migração de forma expressiva, demonstrando a correlação entre a disponibilidade de lipídios e a migração celular de células de câncer de mama.	Biossíntese do colesterol; captação de LDL
Sevinsky et al. (2018)	O gene NDRG1 regula negativamente o armazenamento de ácidos graxos e lipídios neutros. Também promove destinos alternativos em células cancerígenas. O silenciamento deste gene aumenta a formação de corpúsculos lipídicos e sua superexpressão protege as células da formação de corpúsculos lipídicos e da morte celular.	Via metabólica de lipogênese; morte celular.
Pizato et al. (2019)	Este trabalho destacou a associação entre o aumento do conteúdo citoplasmático de corpúsculos lipídicos com a agressividade de células MCF10A não malignas e células MDA-MB-231 altamente malignas. Os corpúsculos lipídicos podem ser utilizados como substrato energético para maior proliferação celular, consequentemente aumentando a progressão da doença.	via metabólica para a biogênese de corpúsculos lipídicos.
Goswami et al. (2016)	A presença de um grande número de corpos lipídicos em células SUM149PT e SUM1315MO2 foi descrita em comparação com células normais. Destacou-se o aumento da expressão de FASN seguido por uma via inflamatória ativa da COX-2 em células do câncer de mama. associando estes dados aos corpos lipídicos extranucleares, que são os locais onde estão localizadas diferentes enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas, incluindo a COX-2.	vias metabólicas de lipogênese; via de ativação da expressão de mediadores inflamatórios e expressão de COX-2; Apoptose e vias de sinalização de sobrevivência celular.

6. DISCUSSÃO

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar o impacto da presença de corpúsculos lipídicos e de seu acúmulo tanto em câncer de cólon como em tumores de mama. A presença destas organelas já foi descrita em diferentes tipos de câncer e se faz presente em múltiplas etapas do desenvolvimento celular tumoral. Com isso os artigos selecionados neste trabalho foram capazes de expor algumas associações de corpúsculos lipídicos a biologia do câncer.

De acordo com Accioly e colaboradores (2008a), os corpúsculos lipídicos apresentam diferentes tipos de proteínas que estão associadas a diferenciação adiposa, além de enzimas metabólicas lipolíticas e enzimas formadoras de eicosanoides, permitindo que os corpúsculos lipídicos desempenhem uma gama de atividades em células normais e oncológicas, exercendo seu papel no metabolismo lipídico, no tráfego de membrana e na sinalização intracelular. Estas proteínas ainda contribuem para a atuação dos corpúsculos lipídicos em mecanismos associados à diferenciação e proliferação celular. Na literatura, a inflamação é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento da carcinogênese. Por meio de mecanismos pró inflamatórios, diferentes estímulos são acionados e contribuem para a formação de um microambiente tumoral, capaz de favorecer a proliferação celular e progressão dos tumores de cólon e mama. (BOZZA; VIOLA, 2010)

Ainda em Accioly e colaboradores (2008), a associação dos corpúsculos lipídicos com mecanismos inflamatórios é caracterizada pela produção de eicosanoides, e por sua capacidade de atuar no metabolismo do ácido araquidônico, um ácido graxo poli-insaturado fundamental que desempenha funções de sinalização e é descrito como precursor de prostaglandinas e leucotrienos, retratando o papel dos corpúsculos lipídicos como organelas de armazenamento de ácidos graxos envolvidos em vias metabólicas da inflamação.

Os estudos realizados em células de adenocarcinoma de cólon humano retratam um aumento na proteína relacionada à diferenciação adiposa (ADRP), que é a principal proteína estrutural de corpúsculos lipídicos. Seu aumento está associado ao acúmulo destas organelas em células oncológicas, e conseqüentemente um aumento da atividade de COX-2, enzima catalizadora na síntese de eicosanoides, responsável por converter ácido araquidônico em prostaglandinas. Neste estudo, através de metodologias *in vitro*, evidenciou-se que a

inibição da formação de corpúsculos lipídicos foi capaz de impedir a produção de PGE₂, conseqüentemente impactando na redução do processo de proliferação celular em células tumorais de cólon. (ACCIOLY et al., 2008b)

Em Fazolini e colaboradores (2015) houve uma enfática associação de corpúsculos lipídicos a mecanismos inflamatórios em tumores de cólon, abordando a atuação da Leptina e da via mTOR, uma enzima quinase serina/treonina capaz de modular atividades como síntese proteica e autofagia. Neste estudo, a leptina, hormônio/citocina derivada de adipócitos, é capaz de ativar células epiteliais que induzem a formação de corpúsculos lipídicos e promove um aumento da expressão de mediadores inflamatórios em células tumorais de cólon. A superexpressão de COX-2 é evidenciada em diferentes tumores humanos e a inativação deste superestímulo promove proteção ao desenvolvimento de tumores de cólon. De acordo com Fazolini e colaboradores (2015), alterações induzidas pela leptina no metabolismo lipídico e na produção de mediadores inflamatórios contribuem para a formação de um microambiente propício para uma proliferação celular aumentada. (FAZOLINI et al., 2015)

Ainda, dados descritos por Accioly (2008), demonstraram que o tratamento de células tumorais de cólon com fármacos inibidores da enzima COX-2 como aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroides (AINES), foram capazes de reduzir a proliferação celular nestes tumores, tornando-se cada vez mais evidente o papel dos corpúsculos lipídicos frente a processos inflamatórios associados ao câncer.

A proliferação celular desordenada é uma das principais características da carcinogênese. Diferentes estudos descritos na literatura relacionam os corpúsculos lipídicos e o aumento de sua biogênese com a proliferação de células tumorais, evidenciando mais um possível mecanismo de atuação dessas organelas no câncer de cólon e mama. Cruz e colaboradores (2019) investigaram o possível papel de corpúsculos lipídicos no câncer de cólon. Os dados obtidos demonstraram um aumento notável na biogênese de corpúsculos lipídicos em linhagens de células de adenocarcinoma de cólon. Além disso, o autor descreve um aumento e distribuição mais dispersa de corpúsculos lipídicos durante a fase S do ciclo celular, apontando um acúmulo destas organelas em células transformadas. A ocorrência de uma regulação diferencial de corpúsculos lipídicos durante a progressão do ciclo celular, favorece a associação entre o acúmulo destas organelas a proliferação celular. Os

dados obtidos enfatizam a forte regulação dos corpúsculos lipídicos durante a progressão de células tumorais pelo ciclo celular. (CRUZ et al., 2019)

A associação de outros fatores biológicos capazes de interferir em mecanismos de proliferação celular, relacionados ao acúmulo de corpúsculos lipídicos, contribuiu para a avaliação de diferentes enzimas que atuam no metabolismo lipídico e que podem atuar na carcinogênese, bem como impactar na progressão dos tumores de cólon e mama. Ye e colaboradores (2011), investigaram mecanismos de atuação da enzima monoacilglicerol lipase (MAGL) e seu papel no metabolismo lipídico em tumores de cólon. Os autores explicitaram a atividade desta enzima, ao produzir sinais lipídicos capazes de promover o crescimento tumoral através do controle da liberação de ácidos graxos presentes em estoques lipídicos de células cancerígenas. Os mecanismos envolvidos na promoção da carcinogênese abrangem organelas como os corpúsculos lipídicos e também enzimas responsáveis por atuar no metabolismo lipídico, que podem interferir de forma enfática na proliferação celular.

Ainda, Ye e colaboradores (2011) revelaram os elevados níveis de MAGL em tecidos tumorais de cólon ao compará-los a tecidos normais, evidência esta também relatada em outros tipos de tumores como o câncer de mama. Esta enzima é capaz de promover uma série de desordens celulares como proliferação, sobrevivência e migração de células tumorais. (YE et al., 2011) Ao promover uma queda da atividade de MAGL, um possível potencial antitumoral foi destacado pelos autores, uma vez que seu potencial inibitório reduziu consideravelmente o crescimento e a invasão de células tumorais *in vitro* e *in vivo*, responsáveis controlar a proliferação e apoptose de células tumorais. Através da atuação desta enzima, é possível destacar a magnitude do impacto que alterações no metabolismo lipídico podem promover no desenvolvimento da carcinogênese e na proliferação celular. (YE et al., 2011)

Iftikhar e colaboradores (2021), descrevem mecanismos de ação associados a lipase triglicéridica adiposa (ATGL), enzima chave atuante na mobilização dos estoques lipídicos intracelulares e responsável pela utilização destas organelas, associada a obesidade. De acordo com os dados descritos pelo autor, em células de câncer de cólon a inibição da atuação desta enzima foi responsável por impedir a utilização de corpúsculos lipídicos, impossibilitando o crescimento e proliferação celular. Ainda, uma importante associação do acúmulo de corpúsculos lipídicos com a obesidade foi explanada, demonstrando que esta condição é capaz de reforçar a

tumorigênese, por meio da utilização de corpúsculos lipídicos mediados pela enzima ATGL em células de câncer de cólon. O bloqueio da atividade enzimática de ATGL tem como alvo as vias metabólicas e de crescimento celular que impulsionam a progressão do câncer de cólon, sobretudo quando viabilizada pela obesidade. Estes achados ressaltam os diferentes mecanismos atuantes na progressão deste tipo de câncer e reforçam a atuação de corpúsculos lipídicos e de suas enzimas moduladoras. (IFTIKHAR et al., 2021)

Outro achado associando os corpúsculos lipídicos ao desenvolvimento do câncer de cólon foi através dos estudos realizados por Qi e colaboradores (2013), demonstrando que o acúmulo destas organelas e o aumento de sua densidade em células de câncer de cólon também podem estar associados a deficiência em supressores tumorais. Este tipo de alteração promove um aumento na proliferação celular contribuindo para a progressão do câncer. Os estudos realizados por Qi e colaboradores (2013), avaliaram a interferência do supressor tumoral FOXO3, responsável desempenhar diferentes funções como modulação do crescimento de células tumorais e regulação da expressão de genes envolvidos no controle da progressão do ciclo celular, promovendo um bloqueio nesta progressão. Os autores destacaram que durante a tumorigênese, a perda da atividade de FOXO3 é capaz de viabilizar o crescimento tumoral e ainda regular negativamente a proliferação em células de câncer de cólon humano. Os dados apresentados pelos autores evidenciaram o aumento de corpúsculos lipídicos em células epiteliais colônicas deficientes de FOXO3. A estimulação da densidade destas organelas foi capaz de promover a proliferação de células tumorais de cólon. (Qi et al., 2013) Ainda, Liang e colaboradores (2018), também demonstraram em seu estudo uma importante analogia entre a atividade de FOXO3 e o aumento de corpúsculos lipídicos, utilizando mecanismos de silenciamento de perilipina-2, proteína estrutural de corpúsculos lipídicos, e superexpressão de FOXO3, evidenciando a inibição da proliferação celular e explanando a importante correlação entre o supressor tumoral FOXO3 e o acúmulo de corpúsculos lipídicos em células tumorais. (LIANG et al., 2018)

Um dado interessante descrito por Yap e colaboradores (2018) expõe a contrariedade na atividade das enzimas fosfolipase A2 secretadas do grupo X referindo-se ao seu papel em tumores de cólon. Em oposição à hipótese de que as enzimas fosfolipase A2 liberariam ácidos graxos livres e componentes fosfolipídicos

que contribuem para seu armazenamento em corpúsculos lipídicos e para a proliferação celular, Yap e colaboradores (2018) descreveram uma diminuição significativa na quantidade destas organelas ao realizar a incubação de células tumorais de cólon com as enzimas fosfolipase A2 secretadas pelo grupo V e X. Além disso, sPLA 2 -GV não forneceu vantagem proliferativa para células de câncer de cólon cultivadas sem soro. (YAP et al., 2018)

Por outro lado, o estudo realizado por Pucer e colaboradores (2013) descrito mais à frente neste trabalho, tenha demonstrado que a enzima fosfolipase A2 secretada pelo grupo X induziu a formação de corpúsculos lipídicos em células de câncer de mama invasivo e ainda são capazes de conferir a essas células a capacidade de resistir à apoptose durante a limitação de suprimentos e fatores de crescimento, os mecanismos subjacentes da ação da hGX sPLA 2 e outras enzimas sPLA 2 em diferentes cânceres não são muito conhecidos e a confirmação de sua contribuição funcional para a tumorigênese ainda requer estudos mais aprofundados. (PUCER et al., 2013)

Todos os trabalhos mencionados até então, apresentaram dados de grande relevância para a avaliação do papel de corpúsculos lipídicos no câncer de cólon, expondo mecanismos associados a processos inflamatórios, supressão de fatores tumorais e a atuação de diferentes enzimas capazes de provocar alterações no metabolismo lipídico. Com estes dados podemos evidenciar alguns dos principais mecanismos que compõem a atividade destas organelas neste tipo de neoplasia.

Não obstante, alguns autores também abordaram a abrangência dos mecanismos citados para outros tipos de neoplasias. Um exemplo disto é em tumores de mama, nos quais Goswami e colaboradores (2016) retrataram em seu estudo a atividade de corpúsculos lipídicos no câncer de mama invasivo, frente a mecanismos pró inflamatórios e associados a enzimas lipolíticas como a ácido graxo sintase (FASN). (GOSWAMI; SHARMA-WALIA, 2016)

As células tumorais apresentam elevados índices de lipogênese oncogênica, principalmente para atender a demanda energética direcionada ao aumento da proliferação celular. Com isso, o aumento de corpúsculos lipídicos e a regulação positiva de diversas enzimas lipogênicas, responsáveis por fornecer suprimento energético para estes processos metabólicos, são considerados eventos cada vez mais comuns em tumores de mama e cólon. (GOSWAMI; SHARMA-WALIA, 2016)

A atividade da ácido graxo sintase (FASN) é fundamental para regular a produção de ácidos graxos, permitindo a síntese de novos lipídios essenciais que farão parte de membranas celulares e também contribuirão para a produção de energia. De acordo com Goswami e colaboradores (2016), esta enzima apresenta alta expressão em células tumorais de câncer de mama, e seu aumento é acompanhado pela ativação da via inflamatória da COX-2. Além disso, o autor destaca o aumento nos níveis de PGE2 em células de câncer de mama inflamatório, o que permite a correlação entre o papel dos corpúsculos lipídicos como organelas de armazenamento de enzimas associadas à produção de eicosanoides e expõe as alterações no metabolismo lipídico através da FASN como potenciais fatores contribuintes para a progressão do câncer de mama. (GOSWAMI; SHARMA-WALIA, 2016)

Iftikhar e colaboradores (2021) pontuam durante a discussão de sua pesquisa que o câncer de mama agressivo está ligado a um excesso de adipócitos circundantes e ao aumento da atividade da enzima ATGL em corpúsculos lipídicos. Este dado pode ser relacionado também ao câncer de mama de acordo com Wang YY e colaboradores (2017), ao descrever uma correlação entre a inibição da atividade da enzima ATGL e uma diminuição na capacidade invasiva das células tumorais. (WANG et al., 2017) De acordo com os autores, no câncer de mama uma característica substancial dos adipócitos peritumorais é a perda de conteúdo lipídico. Os ácidos graxos livres liberados por estas células são armazenados como triglicerídeos em corpúsculos lipídicos nas células tumorais de mama. Em células tumorais, estes ácidos graxos livres apresentam uma liberação ao longo do tempo através de uma via lipolítica dependente da enzima ATGL. Esta enzima é regulada positivamente pelo contato com adipócitos presentes em tumores humanos, viabilizando a correlação entre a expressão de ATGL e o aumento da agressividade do câncer de mama. (WANG et al., 2017)

Outro trabalho aborda alguns dos principais mecanismos de atuação dos corpúsculos lipídicos em células de câncer de mama. Além da atividade em processos inflamatórios, estas organelas atuam no metabolismo lipídico em cancer de mama de forma semelhante ao seu papel no câncer de cólon. De acordo com Wang e colaboradores (2012), em processos tumorais de mama há uma alta demanda de lipogênese para fornecer energia. O autor descreve o ERLIN 2, fator de retículo endoplasmático capaz de promover a transformação de células de câncer de

mama humano, como um importante atuante no metabolismo lipídico, uma vez que esta proteína é altamente expressa em células de câncer de mama agressivo e sua regulação negativa viabiliza uma redução do conteúdo interno de corpúsculos lipídicos, diminuindo a taxa de proliferação de células tumorais de mama. (WANG et al., 2012)

Wang e colaboradores (2012) destacam a importante atuação de ERLIN 2 ao modular a atividade do principal regulador do metabolismo de lipídios e colesterol em células cancerígenas SREBP1c. Este processo interfere na produção de corpúsculos lipídicos, visto que a regulação negativa deste gene provoca alterações no metabolismo lipídico que reduzem a lipogênese e conseqüentemente diminuem os níveis de proliferação de células de câncer de mama, evidenciando a importância dos corpúsculos lipídicos na proliferação de células tumorais. (WANG et al., 2012)

Ainda, Pizato e colaboradores (2019) explanaram a associação entre o aumento do conteúdo citoplasmático de corpúsculos lipídicos a proliferação de células tumorais de mama com elevado índice de malignidade. Novamente pode-se observar a associação de proteínas atuantes no metabolismo lipídico e seu impacto na proliferação celular. O autor relata que realização do silenciamento da proteína relacionada a diferenciação adiposa (ADRP), proteína estrutural de corpúsculos lipídicos, é capaz de promover uma redução do conteúdo citoplasmático destas organelas e uma diminuição da proliferação de células tumorais de mama. (PIZATO et al., 2019)

Ainda, Pizzato e colaboradores (2019) evidenciam que o papel destas organelas pode estar associado ao fato de corpúsculos lipídicos atuarem no fornecimento de substrato energético para o aumento da proliferação celular, contribuindo para a evolução do tumor. Ademais, o autor descreve que células tumorais apresentam a capacidade de aumentar a lipogênese e a produção de colesterol, além de captar uma maior quantidade de lipídios e aumentar a β -oxidação de ácidos graxos, favorecendo a transformação celular e contribuindo para a progressão do câncer de mama.

Outro dado interessante demonstrado por Pizzato e colaboradores refere-se ao DHA e DELTA-T3, demonstrando que o ácido ômega 3-docosaheptaenóico (DHA), é capaz de induzir um aumento na biogênese de corpúsculos lipídicos, e a substância DELTA-T3 apresenta a capacidade de diminuir a formação destas organelas. O tratamento não altera a formação de colônias, mas o ácido ômega 3-

docosaehaenóico reduz potencial invasivo e cancer e mama in vitro. (PIZATO et al., 2019)

A interferência de diferentes fatores biológicos na progressão do câncer, mais uma vez torna-se aplicável também ao câncer de mama, uma vez que mecanismos de ação envolvendo proliferação celular, reservas energéticas e migração celular estabelecem uma conexão entre a atividade do metabolismo lipídico e de corpúsculos lipídicos na evolução de diferentes tipos de tumores de mama. Antalis e colaboradores (2011), apresentam dados correlacionando o colesterol LDL e a atividade da enzima ACAT1 à migração celular em células de câncer de mama. A enzima ACAT1 apresenta como atividade primária a esterificação do colesterol em ácidos graxos de cadeia longa. Com isso, a inibição da atividade desta enzima foi observada ao estimular o meio de cultura contendo células tumorais, com lipídios exógenos de colesterol LDL (ANTALIS et al., 2011). Esta inibição foi capaz de reduzir a migração celular, evidenciando a atividade desta enzima ao manter a homeostase do colesterol intracelular em células tumorais de câncer de mama triplo negativo. Estes dados colocam em evidência a importância do metabolismo lipídico frente a processos de migração e proliferação celular tumoral. (ANTALIS et al., 2011)

Ainda tratando de diferentes fatores biológicos que podem atuar no metabolismo lipídico, Sevinsky e colaboradores (2018) descreveram a atividade do gene *N-Myc Downstream Regulated 1* (NDRG1), no aumento da agressividade do câncer de mama. NDRG1 desempenha um importante papel no direcionamento do destino intracelular de ácidos graxos, favorecendo a distribuição intracelular em células que expressam altos níveis de NDRG1. Além disso, este gene regula negativamente o armazenamento de ácidos graxos e lipídios neutros e promove destinos alternativos em células cancerígenas. Seu silenciamento aumenta a formação de corpúsculos lipídicos e sua superexpressão protege as células da formação de corpúsculos lipídicos e da morte celular. O autor demonstrou que o gene NDRG1 contribui para a agressividade do câncer de mama, através da regulação do destino de lipídios nas células que exibem o metabolismo lipídico alterado, principalmente em células de câncer de mama. Embora as diferentes células presentes no microambiente tumoral possam afetar o papel do NDRG1, sua atuação apresenta implicações relevantes para a compreensão do metabolismo lipídico e da sobrevivência celular em células de câncer de mama. (SEVINSKY et al., 2018)

Pucer e colaboradores (2013) explanaram em seu estudo o papel da fosfolipase A2 secretada do grupo X humano (hGX sPLA 2) no metabolismo lipídico em células de câncer de mama. hGX sPLA 2 são enzimas lipolíticas de glicerofosfolipídios de membrana que promovem a liberação de ácidos graxos livres. Esta enzima, através dos produtos de sua atividade enzimática, é responsável por modular o metabolismo lipídico e promover o crescimento e a sobrevivência de células de câncer de mama triplo negativo estimulando a formação de corpúsculos lipídicos e a oxidação de ácidos graxos. (PUCER et al., 2013)

Os corpúsculos lipídicos formados oferecem energia e moléculas de sinalização para sustentar a sobrevivência da célula durante o estresse energético. Os resultados apresentados por Pucer e colaboradores (2013) sugerem que os ácidos graxos livres liberados de fosfolipídios de membrana pela ação de hGX sPLA 2, são responsáveis pela biogênese de corpúsculos lipídicos e sobrevivência celular. Ainda, o autor enfatiza a correlação entre o mecanismo de sobrevivência celular e acúmulo de lipídios induzidos pela enzima fosfolipase A2 a alterações na expressão de enzimas-chave lipogênicas. Pucer e colaboradores (2013) evidenciam que esta enzima pode ser considerada como um novo modulador do metabolismo lipídico capaz de promover crescimento e a sobrevivência de células de câncer de mama estimulando a formação de corpúsculos lipídicos e a oxidação de ácidos graxos livres, evidenciando a associação entre a formação e o acúmulo de corpúsculos lipídicos a alterações no metabolismo celular em câncer de mama. (PUCER et al., 2013)

Os estudos supracitados puderam destacar a atividade de corpúsculos lipídicos em diferentes mecanismos atuantes na carcinogênese de mama. Alterações descritas em enzimas e proteínas do metabolismo lipídico são capazes de promover uma série de desordens celulares que contribuem para a progressão tumoral. Um exemplo disto foi exposto em Nisticò e colaboradores (2021), no qual os autores descreveram a associação da atividade da enzima Diacilglicerol aciltransferase 2 (DGAT2) ao acúmulo de corpúsculos lipídicos frente ao tratamento de células tumorais de mama com radiação. Neste artigo, a atividade da enzima Diacilglicerol aciltransferase 2 DGAT2, atuante no metabolismo lipídico e na formação de corpúsculos lipídicos, foi descrita pela capacidade de promover uma radiosensibilização de células de câncer de mama. O tratamento com raios-X pode ser um potente indutor de corpúsculos lipídicos e demonstra que o pré-tratamento

combinando radiação com inibidor de DGAT2 (PF-06424439) é capaz de aumentar a radiosensibilidade das células de câncer de mama, interferindo no acúmulo de corpúsculos lipídicos e na capacidade de proliferação, invasibilidade e sobrevivência. (NISTICÒ et al., 2021)

As informações descritas pelo autor demonstraram que a prevenção do acúmulo de corpúsculos lipídicos juntamente com a interferência no metabolismo lipídico no momento da exposição à radiação, pode contribuir para reduzir a radioresistência de células cancerígenas. Ainda, a utilização do inibidor de DGAT2 PF-06424439 é capaz de reduzir o número de corpúsculos lipídicos e também a expressão de genes relacionados ao metabolismo lipídico, permitindo que as células de câncer de mama apresentem mais radiosensibilidade a tratamentos com radiofrequência. (NISTICÒ et al., 2021)

Em conjunto, a síntese de todos os dados descritos neste trabalho contribui para a elucidação do possível papel dos corpúsculos lipídicos em tumores de mama e cólon, destacando os mecanismos de atuação destas organelas que englobam alterações em diferentes contextos da carcinogênese (figura 8). Os artigos puderam destacar alguns dos principais pontos de atuação destas organelas enfatizando seu papel no metabolismo lipídico, em mecanismos associados a inflamação e na proliferação celular de células tumorais de mama e cólon.

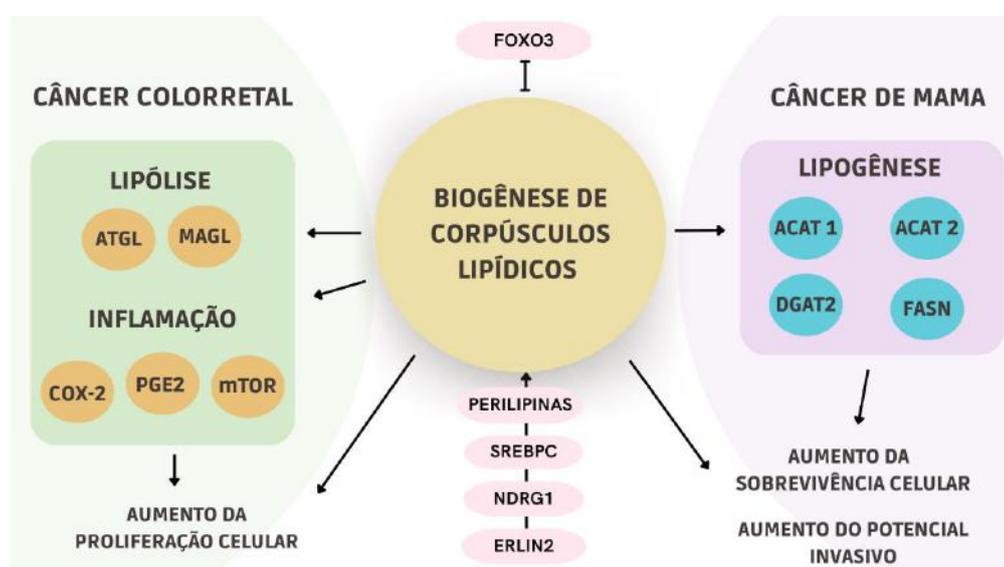


Figura 8 - Possível papel dos corpúsculos lipídicos em câncer de cólon e mama. Mecanismos moleculares associados a biogênese de corpúsculos lipídicos em câncer de cólon e câncer de mama juntamente com as principais proteínas envolvidas em cada processo.

7. CONCLUSÃO

A presente revisão selecionou dezesseis estudos para o mapeamento de dados que expusessem as associações entre acúmulo de corpúsculos lipídicos e alterações no metabolismo de lipídios em tumores de cólon e mama. Diante disso, oito artigos expuseram a importante correlação entre o câncer de cólon e o papel de corpúsculos lipídicos e ainda oito artigos expuseram a associação entre estas organelas e o câncer de mama.

Estes dados puderam contribuir para um melhor esclarecimento acerca do papel dos corpúsculos lipídicos em processos tumorais de câncer colorretal e câncer de mama e puderam evidenciar como o acúmulo destas organelas pode interferir em processos celulares. Também foi possível elucidar mecanismos moleculares possivelmente associados aos corpúsculos lipídicos nestes tipos de câncer, destacando o papel destas organelas no processo inflamatório presente na carcinogênese, além de evidenciar o impacto de alterações no metabolismo lipídico na progressão tumoral. A partir desses achados descritos nesta revisão integrativa, novos mecanismos moleculares possivelmente associados aos corpúsculos lipídicos nestes tipos de câncer poderão ser elucidados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCIOLY, M. T. et al. Lipid bodies are reservoirs of cyclooxygenase-2 and sites of prostaglandin-E2 synthesis in colon cancer cells. **Cancer Research**, v. 68, n. 6, p. 1732–1740, 15 mar. 2008a.

ACCIOLY, M. T. et al. Lipid bodies are reservoirs of cyclooxygenase-2 and sites of prostaglandin-E2 synthesis in colon cancer cells. **Cancer research**, v. 68, n. 6, p. 1732–1740, 15 mar. 2008b.

ADAMS, J. M.; CORY, S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. **Oncogene**, v. 26, n. 9, p. 1324, 2 fev. 2007.

ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula**. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000-2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3). **Lancet**, v. 391, p. 1023–1075, 2018.

ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005.

AMENDOLA, L. C. B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 4, p. 325–330, 30 dez. 2005.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer facts e figures 2020. . 2020, p. 48.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Brain and Spinal Cord Tumors in Adults What is cancer?** **American Cancer Society**, 2015. Disponível em: <www.cancer.org>. Acesso em: 7 jul. 2022

AMERICAN CANCER SOCIETY. Colorectal Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention. p. 5, 2020.

AMERSI, F.; AGUSTIN, M.; KO, C. Y. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Health Services. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 18, n. 3, p. 133, ago. 2005.

ANTALIS, C. J. et al. Migration of MDA-MB-231 breast cancer cells depends on the availability of exogenous lipids and cholesterol esterification. **Clinical & experimental metastasis**, v. 28, n. 8, p. 733–741, dez. 2011.

ARRIAGADA, R. et al. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 13, n. 9, p. 1404–1413, set. 2002.

ATTOUB, S. et al. Leptin promotes invasiveness of kidney and colonic epithelial cells

via phosphoinositide 3-kinase-, rho-, and rac-dependent signaling pathways. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 14, n. 14, p. 2329–2338, nov. 2000.

BANKS, E. et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. **Lancet (London, England)**, v. 362, n. 9382, p. 419–427, 9 ago. 2003.

BARDOU, M.; BARKUN, A. N.; MARTEL, M. Obesity and colorectal cancer. **Gut**, v. 62, n. 6, p. 933–947, 2013.

BERGMANN, A. . **Prevalência de linfedema subsequente a Nacional de Câncer, Coordenação de prevenção e tratamento cirúrgico para câncer de mama no Rio de Vigilância. Inquérito domiciliar sobre comportamento de Janeiro**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2000.

BICKEL, P. E.; TANSEY, J. T.; WELTE, M. A. PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1791, n. 6, p. 419–440, jun. 2009.

BLASCO, M. A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. **Nature Reviews Genetics 2005 6:8**, v. 6, n. 8, p. 611–622, ago. 2005.

BORGHESAN, D. H. P.; PELLOSO, S. M.; CARVALHO, M. D. B. Câncer de mama e fatores associados. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 7, n. 0, p. 62–68, 2008.

BOZZA, P. T.; MAGALHÃES, K. G.; WELLER, P. F. Leukocyte lipid bodies - Biogenesis and functions in inflammation. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1791, n. 6, p. 540–551, jun. 2009.

BOZZA, P. T.; MELO, R. C. N.; BANDEIRA-MELO, C. Leukocyte lipid bodies regulation and function: Contribution to allergy and host defense. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 113, n. 1, p. 30–49, 1 jan. 2007.

BOZZA, P. T.; VIOLA, J. P. B. Lipid droplets in inflammation and cancer. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)**, v. 82, n. 4–6, p. 243–250, 1 abr. 2010.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018.

CAMPBELL, W. J.; SPENCE, R. A. J.; PARKS, T. G. **Familial adenomatous polyposis** *British Journal of Surgery*, 1994.

CAPPELL, M. S. From Colonic Polyps to Colon Cancer: Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 25, n. 1, p. 135–177, 1 mar. 2005.

CAPPELL, M. S. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Management of Colon Cancer. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 37, n. 1, p. 1–24, 1 mar. 2008.

CASSALI, G. D.; SILVA, A. E.; SERAKIDES, R. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v. 34, n. 2, p. 625–633, 2004.

CHABNER, B. A. ; LONGO, D. L. . **Manual de oncologia de Harrison**. 2ª ed. Brasil: AMGH, 2015.

CHEN, J. S.; GREENBERG, A. S.; WANG, S. M. Oleic acid-induced PKC isozyme translocation in RAW 264.7 macrophages. **Journal of cellular biochemistry**, v. 86, n. 4, p. 784–791, 2002.

CHIAL, H. **Tumor Suppressor (TS) Genes and the Two-Hit Hypothesis | Learn Science at Scitable**. Disponível em: <<https://www.nature.com>>. Acesso em: 7 jul. 2022.

CHLEBOWSKI, R. T. et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. **JAMA**, v. 289, n. 24, p. 3243–3253, 25 jun. 2003.

CLAGNAN, W. S. et al. Age as an independent prognostic factor in breast cancer | Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 30, n. 2, 2008.

COELHO, A. S. et al. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 1, p. 17–21, 2018.

CRUZ, A. L. S. et al. Cell Cycle Progression Regulates Biogenesis and Cellular Localization of Lipid Droplets. **Molecular and Cellular Biology**, v. 39, n. 9, 2019.

CRUZ, A. L. S. et al. Lipid droplets: platforms with multiple functions in cancer hallmarks. **Cell Death and Disease**, v. 11, n. 2, p. 1–16, 2020.

D'AVILA, H. et al. Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin Induces TLR2-Mediated Formation of Lipid Bodies: Intracellular Domains for Eicosanoid Synthesis In Vivo. **The Journal of Immunology**, v. 176, n. 5, p. 3087–3097, 2006.

DAI, Z.; XU, Y. C.; NIU, L. Obesity and colorectal cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 31, p. 4199–4206, 8 ago. 2007.

DANTAS, É. L. R. et al. Genética do Câncer Hereditário. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 3, p. 263–269, 30 set. 2009a.

DANTAS, É. L. R. et al. Genética do Câncer Hereditário. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 3, p. 263–269, 30 set. 2009b.

DE GONZALO-CALVO, D. et al. Intratumor cholesteryl ester accumulation is associated with human breast cancer proliferation and aggressive potential: a molecular and clinicopathological study. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, p. 460, 12 dez. 2015.

DELMONICO, L.; ALVES, G.; DO AMARAL, L. F. P. A biologia do câncer de mama e

testes moleculares de prognóstico. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 0, 31 ago. 2015.

DIDONATO, D.; BRASAEMLE, D. L. Fixation methods for the study of lipid droplets by immunofluorescence microscopy. **Journal of Histochemistry and Cytochemistry**, v. 51, n. 6, p. 773–780, 1 jun. 2003.

DUARTE, T. P.; ANDRADE, Â. N. DE. Enfrentando a mastectomia: análise dos relatos de mulheres mastectomizadas sobre questões ligadas à sexualidade. **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 8, n. 1, p. 155–163, 2003.

DVORAK, A. M. Biochemical Contents of Granules and Lipid Bodies—Two Distinctive Organelles Found in Basophils and Mast Cells. p. 27–65, 1991.

EADEN, J. et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: A case-control study. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 14, n. 2, p. 145–153, 2000.

EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, S. Breast cancer tumor markers. A literature review. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 1, p. 377–388, 2001.

ERCOLE, F. F. et al. Integrative review versus systematic review. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9–12, 2014.

ESTRÊLA DA SILVA, A. et al. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Ciência Rural*, v.34, n.2, mar-abr. **Ciência Rural**, v. 34, n. 2, p. 625–633, 2004.

FAZOLINI, N. P. B. et al. Leptin activation of mTOR pathway in intestinal epithelial cell triggers lipid droplet formation, cytokine production and increased cell proliferation. **Cell cycle**, v. 14, n. 16, p. 2667–2676, 1 jan. 2015.

FAZOLINI, N. P. B. **Mecanismos associados a obesidade e carcinogênese: papel da leptina e corpúsculos lipídicos na regulação do metabolismo lipídico e progressão tumoral**. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, mar. 2015.

FERNANDES, G. D. S.; CALABRICH, A.; KATZ, A. Câncer De Mama Triplo-Negativo : Aspectos Clínicos, Laboratoriais e Terapêuticos. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 19, n. 2, p. 76–82, abr. 2009.

FIDLER, I. J. The pathogenesis of cancer metastasis: The “seed and soil” hypothesis revisited. **Nature Reviews Cancer**, v. 3, n. 6, p. 453–458, jun. 2003.

FIORETTI, F. M. et al. Revising the role of the androgen receptor in breast cancer. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 52, n. 3, p. R257–R265, 1 jun. 2014.

FLORENCIO SILVA, R. et al. Androgênios e mama. **Reproducao e Climaterio**, v. 32, n. 2, p. 127–131, 1 maio 2017.

FORTNER, R. T. et al. Obesity and breast cancer. **Recent Results in Cancer Research**, v. 208, p. 43–65, 2016.

FULLERTON, D. A.; LÓPEZ, F. K.; RAHMER, A. Câncer colorrectal hereditario no poliposo: Tratamiento quirúrgico y análisis de genealogías. **Revista Medica de**

Chile, v. 132, n. 5, p. 539–547, maio 2004.

GONÇALVES, L. C. et al. Câncer de mama feminino: aspectos clínicos e patológicos dos casos cadastrados de 2005 a 2008 num serviço público de oncologia de Sergipe
Female breast cancer: clinical and pathological aspects of cases registered between 2005 and 2008 at a public oncolog. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**, v. 12, n. 1, p. 47–54, 2012.

GOSWAMI, S.; SHARMA-WALIA, N. Crosstalk between osteoprotegerin (OPG), fatty acid synthase (FASN) and, cyclooxygenase-2 (COX-2) in breast cancer: implications in carcinogenesis. **Oncotarget**, v. 7, n. 37, p. 58953, 9 set. 2016.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. **Immunity, Inflammation, and CancerCell**, 2010.

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022.

HANAHAN, D.; FOLKMAN, J. Patterns and Emerging Mechanisms Review of the Angiogenic Switch during Tumorigenesis. **Cell**, v. 86, p. 353–364, 1996.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The Hallmarks of Cancer Review. **Cell**, v. 100, p. 57–70, 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

HASHMI, S. et al. Human cancer: is it linked to dysfunctional lipid metabolism? **Biochimica et biophysica acta**, v. 1850, n. 2, p. 352–364, 2015.

HERRERA, L.; O'RIORDAN, B. G.; CAMBRONERO, E. Familial adenomatous polyposis. **Surgical Clinics of North America**, v. 3, n. 3, p. 419–434, 1994.

HERSHEY, B. J. et al. Lipid Droplets Define a Sub-Population of Breast Cancer Stem Cells. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 1, p. 16, 1 jan. 2020.

HICKEY, T. E. et al. The androgen receptor is a tumor suppressor in estrogen receptor–positive breast cancer. **Nature Medicine**, v. 27, n. 2, p. 310–320, 18 jan. 2021.

HOFF, P. MA. G. et al. **Tratado de oncologia**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

IFTIKHAR, R. et al. Elevated ATGL in colon cancer cells and cancer stem cells promotes metabolic and tumorigenic reprogramming reinforced by obesity. **Nature**, v. 10, n. 11, p. 1–10, 29 nov. 2021.

INCA. **Ações de enfermagem para controle do câncer**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2008.

INCA. **A situação do câncer de mama no Brasil: Síntese de dados dos sistemas de informação**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2019.

INCA. **ABC do Câncer Abordagens Básicas para o Controle do Câncer**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2020.

INUMARU, L. E.; DA SILVEIRA, É. A.; NAVES, M. M. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: Uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 7, p. 1259–1270, 2011.

IVANOVICH, J. L. et al. A practical approach to familial and hereditary colorectal cancer. **American Journal of Medicine**, v. 107, n. 1, p. 68–77, jul. 1999.

JARDINES, L. et al. Breast Cancer Overview: Risk Factors, Screening, Genetic Testing, and Prevention - Cancer Network. **Cancer Management: Online**, p. 1–20, 2013.

KARPISHEH, V. et al. Prostaglandin E2 as a potent therapeutic target for treatment of colon cancer. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 144, p. 106338, 1 out. 2019.

KINZLER, K. W. et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. **Science**, v. 253, n. 5020, p. 661–665, 1991.

KITAMURA, T. et al. Combined effects of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selective inhibitors on intestinal tumorigenesis in adenomatous polyposis coli gene knockout mice. **International journal of cancer**, v. 109, n. 4, p. 576–580, 20 abr. 2004.

KRISHNAMURTI, U.; SILVERMAN, J. F. HER2 in breast cancer: A review and update. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 21, n. 2, p. 100–107, 2014.

KUHAJDA, F. P. Fatty Acid Synthase and Cancer: New Application of an Old Pathway. **Cancer Research**, v. 66, n. 12, p. 5977–5980, 15 jun. 2006.

KUMAR et al. **Patologia Bases Patológicas das Doenças Robbins e Cotran**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins Patologia Básica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

LABIANCA, R. et al. Colon cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 74, n. 2, p. 106–133, 1 maio 2010.

LIANG, Y. S. et al. Genistein and daidzein induce apoptosis of colon cancer cells by inhibiting the accumulation of lipid droplets. **Food & Nutrition Research**, v. 62, 11 maio 2018.

LIU, P. et al. Chinese Hamster Ovary K2 Cell Lipid Droplets Appear to be Metabolic Organelles Involved in Membrane Traffic. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 5, p. 3787–3792, 30 jan. 2004.

LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYEYASU, H. **Oncologia para a Graduação**. 3ª ed. São Paulo: Lemar, 2013.

MACARTHUR, M.; HOLD, G. L.; EL-OMAR, E. M. Inflammation and Cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal**

and Liver Physiology, v. 286, n. 4 49-4, 2004.

MACLEOD, K. Tumor suppressor genes. **Current Opinion in Genetics and Development**, v. 10, n. 1, p. 81–93, 1 fev. 2000.

MARTIN, S.; PARTON, R. G. Lipid droplets: A unified view of a dynamic organelle. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 7, n. 5, p. 373–378, 8 mar. 2006.

MELO, R. C. N. et al. Lipid bodies: Structural markers of inflammatory macrophages in innate immunity. **Inflammation Research**, v. 55, n. 8, p. 342–348, ago. 2006.

MENÉNDEZ, S. G.; CLARENS, D. C.-B. Algunos aspectos genéticos, moleculares y clínicos del cáncer colorrectal hereditario no polipoideo. **Revista Cubana Invest Bioméd**, v. 23, n. 1, p. 43–50, 2004.

MEOHAS, W. et al. Metástase óssea: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 1, p. 43–47, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa de incidência do Câncer no Brasil 2020**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA. **Classificação de Tumores Malignos TNM**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2004.

MURPHY, D. J. The biogenesis and functions of lipid bodies in animals, plants and microorganisms. **Progress in lipid research**, v. 40, n. 5, p. 325–438, 2001.

NCI. **What is cancer?** Disponível em: <<https://www.cancer.gov>>. Acesso em: 21 fev. 2022.

NEGRINI, S.; GORGOULIS, V. G.; HALAZONETIS, T. D. Genomic instability — an evolving hallmark of cancer. **Nature Reviews Molecular Cell Biology** 2010 11:3, v. 11, n. 3, p. 220–228, mar. 2010.

NISTICÒ, C. et al. Lipid droplet biosynthesis impairment through dgat2 inhibition sensitizes mcf7 breast cancer cells to radiation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 10102, 1 set. 2021.

NORONHA SILVA, L. Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário: reflexões e desafios. **Revista do Médico Residente**, v. 15, n. 3, p. 193–197, 2013.

OMS. **All Cancers - Globocan 2020**. Atlanta: [s.n.]. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today>>. Acesso em: 7 jul. 2022.

PACHECO, P. et al. Lipopolysaccharide-induced leukocyte lipid body formation in vivo: innate immunity elicited intracellular Loci involved in eicosanoid metabolism. **Journal of immunology**, v. 169, n. 11, p. 6498–6506, 1 dez. 2002.

PACHECO, P. et al. Monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 controls microtubule-driven biogenesis and leukotriene B4-synthesizing function of macrophage lipid bodies elicited by innate immune response. **Journal of immunology**, v. 179, n. 12, p. 8500–8508, 15 dez. 2007.

PIZATO, N. et al. Omega 3-DHA and delta-tocotrienol modulate lipid droplet

biogenesis and lipophagy in breast cancer cells: The impact in cancer aggressiveness. **Nutrients**, v. 11, n. 6, 1 jun. 2019.

PUCER, A. et al. Group X secreted phospholipase A(2) induces lipid droplet formation and prolongs breast cancer cell survival. **Molecular cancer**, v. 12, n. 1, 27 set. 2013.

QI, W. et al. FOXO3 Growth Inhibition of Colonic Cells Is Dependent on Intraepithelial Lipid Droplet Density *. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 23, p. 16274–16281, 7 jun. 2013.

ROBENEK, H. et al. Adipophilin-enriched domains in the ER membrane are sites of lipid droplet biogenesis. **Journal of cell science**, v. 119, n. Pt 20, p. 4215–4224, 15 out. 2006.

ROSSOUW, J. E. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 288, n. 3, p. 321–333, 17 jul. 2002.

SALK, J. J.; FOX, E. J.; LOEB, L. A. Mutational Heterogeneity in Human Cancers: Origin and Consequences. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 5, p. 51–75, 2 fev. 2010.

SANTOS JR., J. C. M. Câncer ano-reto-cólico: aspectos atuais II - câncer colorretal - fatores de riscos e prevenção. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 27, n. 4, p. 459–473, 2007.

SECRETAN, B. et al. On behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: A review of human carcinogens. Title. **Lancet Oncology**, v. 10, n. 4, p. 321–322, 2009.

SEVINSKY, C. J. et al. NDRG1 regulates neutral lipid metabolism in breast cancer cells. **Breast cancer research : BCR**, v. 20, n. 1, 14 jun. 2018.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2020. **Cancer Journal for Clinicians**, v. 70, n. 1, p. 7–30, jan. 2020.

SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science**, v. 235, n. 4785, p. 182–191, 1987.

STIVAL, R. A. et al. Impacto do fenótipo triplo-negativo no prognóstico de pacientes com câncer de mama de uma unidade de referência no Brasil central. **Rev Bras Mastologia**, v. 22, n. 1, p. 6–12, 2012.

SWINNEN, J. V.; BRUSSELMANS, K.; VERHOEVEN, G. Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 9, n. 4, p. 358–365, jul. 2006.

TALMADGE, J. E.; FIDLER, I. J. AACR centennial series: The biology of cancer metastasis: Historical perspective. **Cancer Research**, v. 70, n. 14, p. 5649–5669, 15 jul. 2010.

TAUCHI-SATO, K. et al. The Surface of Lipid Droplets Is a Phospholipid Monolayer with a Unique Fatty Acid Composition. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 46, p. 44507–44512, 15 nov. 2002.

TROWBRIDGE, B.; BURT, R. W. Colorectal cancer screening. **Surgical Clinics of North America**, v. 82, n. 5, p. 943–957, 1 out. 2002.

ULLMAN, T. A.; ITZKOWITZ, S. H. Intestinal Inflammation and Cancer. **Gastroenterology**, v. 140, n. 6, p. 1807- 1816.e1, 1 maio 2011.

UMLAUF, E. et al. Association of stomatin with lipid bodies. **The Journal of biological chemistry**, v. 279, n. 22, p. 23699–23709, 28 maio 2004.

VAJDIC, C. M.; VAN LEEUWEN, M. T. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. **International Journal of Cancer**, v. 125, n. 8, p. 1747–1754, 15 out. 2009.

VALADÃO, M.; CASTRO, L. DOS S. Câncer colo-retal hereditário. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 3, p. 193–200, jun. 2007.

WAN, H. et al. Roles and origins of leukocyte lipid bodies: proteomic and ultrastructural studies. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 21, n. 1, p. 167–178, jan. 2007.

WANG, G. et al. Endoplasmic reticulum factor ERLIN2 regulates cytosolic lipid content in cancer cells. **The Biochemical journal**, v. 446, n. 3, p. 415–425, 15 set. 2012.

WANG, Y. Y. et al. Mammary adipocytes stimulate breast cancer invasion through metabolic remodeling of tumor cells. **JCI Insight**, v. 2, n. 4, 2 fev. 2017.

WARD, L. S. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 351–360, 2002.

WEINBERG, R. A. **Weinberg, Robert A.-A Biologia do Câncer-Artmed (2008)**. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

WESTBROOK, A. M.; SZAKMARY, A.; SCHIESTL, R. H. Mechanisms of intestinal inflammation and development of associated cancers: Lessons learned from mouse models. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, v. 705, n. 1, p. 40–59, 1 jul. 2010.

WHO. **International Agency for Research on Cancer. Cancer today**. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 21 jan. 2022.

WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Diet, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. Atlanta: CUP, 2017.

WORLD CANCER RESEARCH FUND /AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **The Cancer Process**. Atlanta: CUP, 2018.

YAP, W. H. et al. Differential effects of sPLA 2-GV and GX on cellular proliferation

and lipid accumulation in HT29 colon cancer cells. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 447, n. 1–2, p. 93–101, 1 out. 2018.

YAQOUB, P. Fatty acids as gatekeepers of immune cell regulation. **Trends in Immunology**, v. 24, n. 12, p. 639–645, 2003.

YE, L. et al. Monoacylglycerol lipase (MAGL) knockdown inhibits tumor cells growth in colorectal cancer. **Cancer letters**, v. 307, n. 1, p. 6–17, 1 ago. 2011.

YU, W. et al. Co-compartmentalization of MAP kinases and cytosolic phospholipase A2 at cytoplasmic arachidonate-rich lipid bodies. **The American Journal of Pathology**, v. 152, n. 3, p. 759, mar. 1998.

YU, W.; CASSARA, J.; WELLER, P. F. Phosphatidylinositide 3-kinase localizes to cytoplasmic lipid bodies in human polymorphonuclear leukocytes and other myeloid-derived cells. **Blood**, v. 95, n. 3, p. 1078–1085, 1 fev. 2000.

ZWEYTICK, D.; ATHENSTAEDT, K.; DAUM, G. Intracellular lipid particles of eukaryotic cells. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1469, n. 2, p. 101–120, 18 set. 2000.