

**Universidade Federal do Ceará**  
**Unidade Multiusuário NPDM**

**Estudo da associação entre a obesidade e os mecanismos de resistência em pacientes com carcinoma mamário não-responsivo à terapia neoadjuvante**

**1. Informações do Projeto**

**Proponente:** ROBERTO CÉSAR PEREIRA LIMA JÚNIOR

**CPF:** 87277123387

**Comitê de Ética:** CEP - Comitê de Ética em Pesquisa ? Hospital Universitário Walter Cantídio

**2. Descrição**

A obesidade representa um problema social e de saúde no mundo. O impacto é evidenciado por estimativas que indicam que 20% da população brasileira é obesa e, portanto, carregam fatores de agravo a outras morbidades. Nesse sentido, a obesidade é um fator de risco para cânceres, como o de mama, por aumentar a morbidade associada ao tratamento, à recorrência tumoral e à mortalidade. Apesar de o binômio obesidade/câncer ser bastante estudado, os mecanismos pelos quais a obesidade incrementa a morbimortalidade por câncer ainda não são totalmente entendidos. O câncer de mama é o mais frequente em mulheres no mundo, no Brasil e no Ceará, constituindo um problema de saúde pública. Contudo, a heterogeneidade deste câncer resulta em diferentes cenários clínicos e terapêuticos. Muitos mecanismos celulares cuja desregulação contribui para a morbimortalidade no câncer de mama têm sido descritos, alguns sendo alvos terapêuticos. Os receptores de estrógeno, de progesterona e HER2 associados ao índice de proliferação celular são marcadores utilizados para classificar o câncer de mama. A quimioterapia neoadjuvante (QTneo) permite cirurgias mais conservadoras com preservação da mama e com a vantagem de avaliar na histologia da peça cirúrgica a resposta do tumor ao tratamento. Observa-se que a ausência de resposta está relacionada com menor tempo de recorrência e maior positividade de linfonodos axilares para metástase. Em um estudo piloto de nosso grupo, observou-se que tumores triplo-negativos e luminais B predominaram no grupo de tumores não-responsivos à QTneo. É nesse contexto em que a obesidade pode ser um fator decisivo, visto que adipocitocinas e outros mediadores associados à reprogramação metabólica desses pacientes podem explicar a falha ao tratamento oncológico. Muitos desses mediadores inflamatórios ativam mecanismos de sobrevivência celular tumoral. Uma dessas vias depende de fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3K) de classe I. A ativação da PI3KCA, por exemplo, é um reconhecido fator indutor de proliferação nos tumores de mama, especialmente os triplo-negativos. Desta forma, enzimas PI3K podem contribuir para a resistência de tumores à terapia. Um dos mecanismos de ativação dessa via envolvem receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos, como os receptores toll-like tipo (TLR)-4 e -9. De fato, há relatos de que o dano celular causado pela doxorubicina, libera DNA mitocondrial, um ligante do TLR9, além de o paclitaxel ser um agonista de TLR4. Ambos os quimioterápicos compõem o protocolo padrão de QTneo do câncer de mama. Assim, o presente estudo objetiva avaliar de forma translacional a importância via TLR/PI3K/Akt na resistência à QTneo do câncer de mama em contexto de obesidade. Com isso, buscamos identificar possíveis marcadores preditivos de falhas ou insensibilidade ao tratamento ou alternativas de tratamento com drogas que bloqueiam a via do PI3K na quimioterapia inicial reduzindo a morbimortalidade por câncer.

Nº Comitê de ética: 4.470.803

Equipamento/Experimento: Citômetro de Fluxo (Serão analisadas linhagens de células tumorais: MCF7 e MDA MB 231. Fluorocromos usados Dapi, Alexa 488 e Alexa 568 para verificação de marcadores importantes que respondam perguntas do projeto em questão.

### **3. Justificativa de Uso**

A técnica de citometria de fluxo seria de grande relevância para responder perguntas importantes do presente projeto. Vale ressaltar que o Laboratório proponente possui os insumos necessários para a execução de todos os experimentos, bem como conta com um responsável (operador) que tem domínio da técnica de citometria, tendo tido treinamento em disciplinas e cursos de citometria fornecidos no próprio NPDM.

### **4. Participantes do Projeto**

#### **Participante 1**

Nome: Katharine Gurgel Dias Florêncio

Email: katharineflorencio@gmail.com

#### **Participante 2**

Nome: Celia Choquenaira Quispe

Email: qfcelia@gmail.com

#### **Participante 3**

Nome: Deysi Viviana Tenazoa Wong

Email: deysiviviana@ufc.br

#### **Participante 4**

Nome: Bianca Elen de Souza Alves

Email: biancaelen@alu.ufc.br