**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA**

**CURSO DE MEDICINA**

**Adipocitocinas e câncer de mama: Interações metabólicas e impactos no microambiente tumoral**

FRÊNCCINNI DELAMAR NOBEL MOREIRA DA SILVA FERREIRA LIMA

GUSTHAVO HENRYQUE ARAÚJO

ORIENTADOR: CLAYSON MOURA GOMES

**GOIÂNIA**

2025

**TÍTULO:** Adipocitocinas e câncer de mama: interações metabólicas e impactos no microambiente tumoral

**RESUMO:**

A obesidade e o câncer de mama são desafios crescentes na saúde pública global, com suas incidências aumentando de forma alarmante nas últimas décadas. Este artigo revisa a relação entre obesidade e câncer de mama, destacando os múltiplos fatores envolvidos, incluindo aspectos inflamatórios, imunológicos, genéticos e ambientais. A obesidade é associada a diferentes fenótipos, como obesos metabolicamente saudáveis, obesidade metabólica anormal, obesidade metabólica peso normal e obesos sarcopênicos. Além disso, a obesidade é um fator de risco para uma variedade de doenças, incluindo câncer de mama, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. No contexto do câncer de mama, há múltiplos fatores associados ao seu desenvolvimento, incluindo excesso de gordura corporal, genética, imunidade, inflamação e hábitos de vida. O excesso de peso aumenta a probabilidade de desenvolver câncer de mama, especialmente em mulheres após a menopausa, devido a mudanças metabólicas que favorecem o crescimento tumoral. Os mecanismos que relacionam obesidade e câncer de mama incluem as atuações das adipocitocinas no tecido mamário, bem como as interações entre a apelina, resistina, visfatina, interleucina 6, TNF-alfa e adiponectina com a celularidade mamária. Abordagens terapêuticas que visam essas vias metabólicas podem ser eficazes no tratamento do câncer de mama em mulheres com excesso de peso. Estratégias de prevenção, como controle de calorias, dieta saudável, exercícios físicos e moderação no consumo de álcool, são fundamentais para reduzir o risco de câncer de mama. Em conclusão, este estudo destaca a necessidade de compreender os fatores subjacentes que influenciam o desenvolvimento e a progressão do câncer de mama em pessoas com excesso de peso. Ao integrar conhecimentos científicos atualizados e perspectivas interdisciplinares, espera-se fornecer insights para orientar abordagens mais eficazes na gestão e prevenção do câncer de mama.

**PALAVRAS-CHAVE:** Oncologia, inflamação, Obesidade, Adipocitocinas, Resistina.

**TITLE:** Adipocytokines and breast cancer: metabolic interactions and impacts on the tumor microenvironment

**ABSTRACT:**

Obesity and breast cancer is a growing challenge in global public health, with its incidence increasing alarmingly in recent decades. This article reviews literature on the relationship between obesity and breast cancer, highlighting the multiple factors involved, including inflammatory, immunological, genetic and environmental aspects. Obesity is associated with different phenotypes, such as metabolically healthy obesity, abnormal metabolic obesity, normal weight metabolic obesity and sarcopenic obesity. Additionally, obesity is a risk factor for a variety of diseases, including breast cancer, type 2 diabetes and cardiovascular disease. In the context of breast cancer, there are multiple factors associated with its development, including excess body fat, genetics, immunity, inflammation and lifestyle habits. Excess weight increases the likelihood of developing breast cancer, especially in postmenopausal women, due to metabolic changes that favor tumor growth. The mechanisms that link obesity and breast cancer include the actions of adipocytokines in breast tissue, as well as the interactions between apelin, resistin, visfatin, interleukin 6, TNF-alpha and adiponectin with breast cellularity. Therapeutic approaches that target these metabolic pathways may be effective in the treatment of breast cancer in overweight women. Prevention strategies, such as calorie control, healthy diet, physical exercise and moderation in alcohol consumption, are essential to reduce the risk of breast cancer. In conclusion, this study highlights the need to understand the underlying factors that influence the development and progression of breast cancer in overweight individuals. By integrating up-to-date scientific knowledge and interdisciplinary perspectives, we hope to provide valuable insights to guide more effective approaches in the management and prevention of breast cancer.

**KEYWORDS:** Medical Oncology, Inflammation, Obesity, Adipocytokines, Resistin.

**INTRODUÇÃO:**

A obesidade tornou-se um desafio na saúde pública mundial no século XXI. Nas últimas décadas, incluindo o período da pandemia de COVID-19 o qual favoreceu o sedentarismo e a compulsão alimentar, sua incidência aumentou de forma alarmante, assumindo proporções epidêmicas (Greteman et al., 2025). Mais de 600 milhões de adultos e 40 milhões de crianças com menos de 5 anos estão atualmente classificados como obesos no mundo (Broughton; Moley, 2017).

Nas últimas três décadas, a prevalência mundial da obesidade aumentou 27,5% para adultos e 47,1% para a população infantil. A obesidade é resultado de múltiplos fatores, entre eles genéticos, socioculturais e comportamentais. Tal condição atinge diretamente o modo de vida da população, a tornando vulnerável a doenças, estigmas sociais e impactos econômicos (Apovian, 2014).

Nota-se que a obesidade é associada a diferentes fenótipos e possui associações distintas a doenças. Os quatro fenótipos mais comuns de obesidade são: obesos metabolicamente saudáveis ​​(MHO), obesidade metabólica anormal (MAO), obesidade metabólica peso normal (MONW) e obesos sarcopênicos (SO) (Mayoral et al., 2020).

O excesso de peso já atinge mais de um bilhão de pessoas no mundo e assume fator de risco a diversas doenças, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e câncer. Atentando-se ao fato de que a obesidade possui múltiplos fatores causais, como sociais, econômicos e genéticos, deve-se direcionar a atenção também aos distúrbios alimentares comuns em pacientes com sobrepeso, bem como a hiperfagia, bulimia, compulsões e restrição cognitiva a fim de que haja também o suporte emocional ao indivíduo (Melchior V; Fuchs S; Scantamburlo G, 2021).

A epigenética associada à obesidade possui papel fundamental na determinação do risco de comorbidades. Tendo em vista o impacto dos fatores ambientais na manifestação da obesidade, é de suma importância ações no enfrentamento a ela, sobretudo a partir da profilaxia, como ao minimizar os níveis de obesidade não só na população adulta, mas também na infantil, interromper fatores causais direcionados a cada tipo de população, promover o planejamento urbano de líderes políticos e de acesso a nutrição saudável (Caballero, 2019).

É notável que obesidade está associada a um estado de inflamação, ao provocar o aumento de leucócitos, plaquetas, deficiência de ferro e de glóbulos vermelhos. Além desses fatores, os adipócitos e sobretudo os macrófagos contribuem para o desenvolvimento de resposta imune com produção de citocinas, como interleucina IL-6, IL-1, IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF)-α que resulta em elevações de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) (Purdy; Shatzel, 2021).

Outro aspecto importante ao analisar o impacto da obesidade na sociedade é a presente na gravidez. O alto índice de gordura corporal na gestação possui repercussão na saúde da mãe e de recém-nascidos, visto que, em comparação àqueles que nasceram de mães magras, apresentam maiores concentrações de leptina no cordão umbilical e IL-6, maior resistência à insulina, maior gordura corporal neonatal e maior peso da placenta. Além do mais, esses bebês possuem maior probabilidade de desenvolver doenças a longo prazo (Landecho et al., 2021).

O excessivo acúmulo de tecido adiposo no organismo, predispõe à uma série de complicações como doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos, câncer e outras condições crônicas debilitantes (Piché; Tchernof; Després, 2020). Não apenas compromete a qualidade de vida dos afetados, mas também impõe um ônus significativo nos sistemas de saúde e na economia global (Russell; Pierce; Nunley, 2011).

A obesidade é um fator de risco associado ao câncer de mama, ao impactar o diagnóstico, tratamento e prognóstico de pacientes. O desenvolvimento do câncer pode acontecer de modo diferente em mulheres obesas, por isso demandam abordagens clínicas personalizadas. Por isso, são necessárias mais pesquisas a fim de detalhar a fisiopatologia que envolve a obesidade e CA de mama para então otimizar a conduta médica em mulheres obesas com câncer de mama (Lee et al., 2019).

No que se refere ao câncer de mama, aponta-se como um problema de saúde mundial, sendo o tumor mais comum no mundo que acomete sobretudo mulheres. A doença é o principal tipo de câncer na população feminina e que mais causa fatalidades quando associado à falta de medidas preventivas ao diagnóstico em estágios avançados. Os países menos desenvolvidos possuem taxas maiores de mortalidade pelo câncer de mama e menor sobrevivência devido a assistência de saúde falha destinada à população, políticas públicas não eficazes, sobrecarga do sistema e tecnologias defasadas (Akram et al., 2017).

Em relação aos aspectos que envolvem a gênese do câncer de mama, observa-se a existência de múltiplos fatores, como genética por mutações BRCA1 ou BRCA2, hábitos de vida (como consumo de álcool), idade e falta de acesso à saúde de qualidade capaz de diagnosticar predisposições. (Kolak et al., 2017).

Sabe-se que o diagnóstico clínico precoce é determinante para o prognóstico. Os avanços na medicina apontam para a eficácia e necessidade de medidas de rastreio do câncer de mama na população alvo. Além disso, sugerem a individualização do tumor e consequentemente a personalização do tratamento incluindo uma abordagem multidisciplinar ao paciente para que haja melhores resultados e recidivas sejam evitadas (McDonald et al., 2016).

No contexto do câncer de mama, é possível afirmar que há o risco aumentado em mulheres com idade de menarca mais precoce, com menopausa mais avançada ou pós-menopausa com excesso de peso, além de mulheres com menos filhos e com menor contato com a amamentação. Sugere-se então possíveis grupos de risco eleitos para o diagnóstico precoce do câncer de mama (Wilkinson; Gathani, 2022).

Há fatores que indicam a recorrência do tumor na mama de maneira tardia, com décadas após o tratamento primário. Entre esses fatores indicadores, ficou claro a correlação de mulheres com alta carga linfonodal, tumor grande e com maior grau e tumores positivos para receptores de estrogênio (Pedersen et al., 2022). Já em relação à imunohistoquímica e fatores hormonais no câncer de mama, os hormônios esteroides ovarianos contribuem para o início e progressão do câncer de mama, e os níveis de expressão proteica do receptor alfa de estrogênio (ERα), receptor de progesterona (PR) e HER2 são os principais biomarcadores usados ​​para informar as estratégias de tratamento do câncer de mama atualmente (Knutson; Lange, 2014).

Além desses biomarcadores, outros são estudados a fim de avaliar a agressividade do tumor de mama, o risco de recaída e as estratégias de tratamento ideais. Nessas pesquisas para novos biomarcadores, identificou-se a heterogeneidade na classificação no tumor primário e metástase do câncer de mama, chamada de heterogeneidade intratumoral temporal, elencando quatro subtipos principais de câncer de mama: Luminal A, Luminal B, HER 2+ e basal. O microambiente tumoral contribui para essa diferenciação e os estudos nessa área possuem alta relevância pela oportunidade em realizar a individualização do tumor e o tratamento especializado para seu tipo, melhorando dessa maneira o prognóstico do indivíduo, assim como já mencionado neste artigo (Roulot et al., 2016).

A presença de excesso de peso aumenta a probabilidade de desenvolver câncer de mama, especialmente em mulheres após a menopausa. Esse aumento no risco é resultado de mudanças no metabolismo que favorecem o crescimento do tumor. As principais vias metabólicas afetadas no câncer de mama estão ligadas à obesidade, tais como PI3K-AKT, HIF1α, AMPK e p53. Quando essas vias são ativadas, ocorre uma maior multiplicação celular, redução da morte celular programada, formação de novos vasos sanguíneos e aumento da produção de estrogênio, criando um ambiente favorável para o câncer se desenvolver. Abordagens terapêuticas que direcionam essas vias metabólicas podem ser eficazes no tratamento do câncer de mama em mulheres com excesso de peso (Brown, 2021).

A síntese de estrogênio no tecido adiposo da mama, junto com outros fatores relacionados à obesidade, como inflamação e ativação de vias de sinalização, pode promover o crescimento do tumor e dificultar a eficácia da terapia hormonal. Abordagens que incluem medicamentos e mudanças no estilo de vida, como perda de peso, alimentação saudável e exercícios regulares, têm o potencial de diminuir o risco e a progressão do câncer de mama em mulheres com excesso de peso (Bhardwaj et al., 2019).

Diversos processos biológicos, como mudanças nos níveis hormonais, inflamação prolongada, supressão do sistema imunológico e desregulação metabólica, estão associados ao aumento da incidência de câncer de mama em pessoas com excesso de peso. (Devericks et al., 2022). Os fatores endócrinos inflamatórios e angiogênicos produzidos pelos adipócitos podem colaborar com o surgimento e sobrevivência de células tumorais malignas no tecido mamário. As adipocitocinas encontram-se elevadas em situações de gordura excessiva em humanos e podem contribuir com desfechos desfavoráveis à saúde dos indivíduos, sobretudo em mulheres suscetíveis ao câncer de mama (Li; Han, 2018).

Nota-se que a atuação das adipocinas é fundamental no entendimento da fisiopatologia envolvida na relação entre obesidade e câncer de mama. Componentes geralmente presentes no tecido adiposo, como a leptina, resistina, apelina, visfatina, adiponectina, TNF-alfa e interleucina 6 podem explicar a fisiopatologia associada ao câncer de mama em parcela da população (Akram et al., 2017).

Neste contexto, é crucial compreender os fatores subjacentes que influenciam o desenvolvimento e a progressão do câncer de mama em pessoas com excesso de peso. Esta análise aborda aspectos relacionados ao câncer de mama em indivíduos obesos, incluindo os efeitos das adipocinas, bem como os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e os impactos sociais e econômicos. Ao examinar os fatores genéticos, ambientais, comportamentais e socioeconômicos que contribuem para a obesidade e o câncer de mama, buscou-se oferecer uma visão abrangente dessa conexão e identificar estratégias eficazes para prevenção e tratamento. Ao integrar conhecimentos científicos atualizados e perspectivas interdisciplinares, espera-se fornecer insights valiosos que possam orientar abordagens mais eficazes na gestão e prevenção do câncer de mama.

Justifica-se o estudo pela relação entre obesidade e CA de mama ser pouco evidenciada tanto na comunidade médica científica como no meio social leigo. Além de tal aspecto, é possível identificar a ascensão global da obesidade com números alarmantes e sem previsão de queda e que propicia a maior prevalência de doenças associadas, entre elas o CA de mama. Verifica-se também aumento de diagnósticos de CA de mama na população, o que torna necessários estudos que elucidem as causas desse aspecto. Observa-se o aumento de obesidade concomitante ao aumento de CA de mama na população, inferindo-se então uma possível relação causal. É possível identificar a falha em políticas de prevenção específicas para o CA de mama com etiologia relacionada à obesidade.

O objetivo desta revisão consiste em elucidar a relação entre obesidade e câncer de mama. Dessa maneira, foram selecionadas proteínas secretadas pelo tecido adiposo a fim de esclarecer suas relações com o desenvolvimento de câncer de mama. As proteínas foram relacionadas com a gênese tumoral mamária: leptina, resistina, apelina, visfatina, TNF-alfa, interleucina 6, adiponectina e outras adipocinas foram selecionadas (Quadro 01) (Figura 01).

**MÉTODOS:**

O estudo é uma revisão narrativa da literatura. A seleção dos artigos científicos utilizou como base de dados a plataforma "PubMed" através dos termos "Mesh"e operadores booleanos adequados, os descritores para a busca dos artigos foram "Obesity" ; "Breast cancer" ; "Obesity and Breast cancer" ; “Adipokynes AND Breast cancer” ; “Leptin AND Breast cancer” ; “Resistin AND Breast cancer” ; “Apelin AND Breast cancer”, “Visfatin AND Breast cancer” ; “TNF alpha AND Breast cancer” ; “IL-6 AND Breast cancer” e “Adiponectin AND Breast cancer “ e a datação das pesquisas se limitam aos anos entre 2010 e 2024. Os critérios de seleção consistiram em artigos que contemplem o objetivo do estudo, que obedeçam a datação estabelecida e estejam disponíveis de forma online de maneira integral.

**REVISÃO DA LITERATURA**

**1) LEPTINA E CÂNCER DE MAMA**

 A leptina é um hormônio produzido por adipócitos maduros, resultado da produção proteica a partir de genes “Ob”, e que possui relação direta com os níveis de gordura corporal e IMC do indivíduo. O perfil de leptina no sexo feminino geralmente é maior que no masculino, pois a testosterona tende a reduzir a secreção de leptina, enquanto o estrogênio tende a aumentar sua produção. A leptina é responsável por diversas funções fisiológicas: gerar estímulo de saciedade para o encéfalo ao se alimentar, regular o equilíbrio energético do organismo, modular funções endócrinas do tecido adiposo, bem como de hormônios sexuais, resposta inflamatória do tipo 1 e 2, regulação do metabolismo ósseo e hematopoiese, modulação de células T e atividade respiratória e da pressão arterial. A hiperleptinemia no organismo humano, provocado principalmente pela obesidade, pode desencadear respostas inflamatórias crônicas que propiciam o desenvolvimento de tumores. A leptina, após ligar-se a seu receptor (“LEPR” ou “Ob-R”) em diversos tipos de tecido, como no pâncreas, mamas e células imunes periféricas e da medula óssea, são capazes de ativar vias carcinogênicas no organismo, como as vias JAK2/STAT3, MAPK e PI3K/AKT, Wnt/Beta-catenina e ERK e concomitantemente enfraquece o sistema imunológico ao provocar a exaustão de células T. Vale ressaltar que a tumorigênese mamária relacionada a leptina possui não só ativação de vias de sinalização, mas também o desligamento de vias apoptóticas (Buonaiuto et al., 2022).

Mulheres diagnosticadas com câncer de mama, geralmente, possuem superexpressão de leptina e seu receptor em tecidos mamários. No contexto do câncer de mama, a leptina atua como indutora da transição epitelial-mesenquimal e promove evolução tumoral e de metástases a partir de mecanismos autócrinos e parácrinos e modulação da composição da matriz extracelular. Os genes que carregam informação para produção de leptina possuem associação positiva ao risco significativo de câncer de mama, sendo os genes LEP rs7799039, ADIPOQ rs1501299 e SLC19A3 locis mais relacionados à doença. O gene LEP está relacionado a angiogênese, inflamação, trombose e crescimento tumoral, invasão e metástase (Li et al., 2023; Peng et al., 2023).

É possível perceber o padrão de elevação de estrogênio e leptina em mulheres com câncer de mama, sobretudo naquelas que estão na pós-menopausa. Após a menopausa, os níveis de estrogênio e leptina estão em alta, uma vez que o tecido adiposo passa a apresentar maior atividade secretora dessas proteínas, desempenhando papel central na síntese de estrogênio por meio da aromatase e na secreção de leptina. O tecido adiposo na pós-menopausa possui maior secreção de estrogênio via aromatase. Além disso, a aromatase é aumentada pela própria leptina através da via da proteína ativadora 1 (AP-1) em linhagem celular MCF-7. A leptina também é capaz de promover ativação de receptores de estrogênio alfa nas células MCF-7 via sinalização ERK1/ERK2, além de estar relacionada com a expressão do gene CYP19, responsável por codificar a enzima aromatase (Bahrami et al., 2021).

O receptor Ob da leptina possui 6 isoformas resultantes de *splicing* alternativo, sendo a Ob-R aquela relacionada ao câncer de mama e que se encontra superexpresso em tecido epitelial mamário com malignidade. Assim, como é possível diferenciar um tecido mamário sadio de um acometido por neoplasia pela superexpressão de Ob-R, pode ser adotado como biomarcador prognóstico ou preditivo (García-Estevez; González-Martínez; Moreno-Bueno, 2021).

A leptina, ao se conectar com seu receptor (Ob-R) na célula tumoral, provoca a fosforilação da Janus quinase 2 (JAK2), a partir disso há a fosforilação dos resíduos de tirosina 985 e 1138 que ativa as vias fosfatidilinositol 3–quinase–proteína quinase B (PI3K/AKT), proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3). Essas etapas então levam ao crescimento e diferenciação de células mamárias, contribuindo então para a proliferação, migração e invasão de células tumorais malignas e a liberação do fator de crescimento endotelial vascular. Além disso, devido a presença do receptor em células imunes adaptativas, a conexão com a leptina favorece a ativação de diversas células imunes (García-Estevez; González-Martínez; Moreno-Bueno, 2021).

Nota-se que a leptina, principalmente em alta concentração, atua de forma pró-inflamatória com indução de produção de IL-2 por células TCD4 que afeta a ativação de célula T adjuvante para padrão Th1 através da estimulação da síntese IFN-y. Além disso, a leptina é capaz de guiar a resposta e função de células Treg, diminuindo-as, e de aumentar células TCD8 que produzem citocinas inflamatórias. No contexto do câncer de mama, especificamente no tipo HER2+, a superexpressão de receptor de leptina está associada ao aumento de Linfócitos Infiltrantes de Tumor (TILSs), principalmente em tumores com pCR (García-Estevez; González-Martínez; Moreno-Bueno, 2021).

A leptina pode induzir o câncer de mama também de forma indireta, como através de vias envolvendo estrogênio e insulina. Nesse sentido, a expressão gênica LEP correlacionada positivamente à expressão de SLC19A3 possui associação com a progressão e a metástase no câncer de mama (Jin et al., 2021).

Em indivíduos obesos, é possível ocorrer a resistência à leptina, provocando então a desregulação de sua sinalização, e por isso provoca a maior secreção de leptina pelos adipócitos. A expressão da leptina é capaz de modular miRNAs supressores de tumor ou oncogênicos. Alguns miRNAs oncogênicos modulados pela leptina atuam especificamente no tipo histológico mamário, causando tumores malignos nas mamas (Sayad et al., 2021; TAROENO-HARIADI et al., 2021).

A leptina é secretada não apenas pelos adipócitos, mas também por células do tecido tumoral mamário. Embora mantenha suas ações clássicas — como a regulação do apetite, do metabolismo energético e da função imunológica —, no contexto do câncer de mama, essa leptina passa a desempenhar um papel adicional e relevante na progressão tumoral. Entre suas funções destacam-se a indução da transição epitelial-mesenquimal (EMT), a promoção da angiogênese, a ativação de vias de sinalização proliferativas (como JAK/STAT, PI3K/AKT e MAPK) e a facilitação da invasão e metástase de células neoplásicas. Essa transição do tipo histológico permite que a célula possua maior capacidade de progressão oncológica e metastática, como ao promover a resistência ao anoikis, evasão imunológica, adotar características de estaminalidade, quimiorresistência e reprogramação metabólica. A transição epitelial-mesenquimal ocorre pela redução dos níveis de expressão dos marcadores de fenótipo epitelial E-caderina e queratina, aumentando a expressão do marcador de fenótipo mesenquimal vimentina e aumentando a expressão do fator de transcrição ZEB-1 induzido por EMT (Olea-Flores et al., 2020).

O oncogene “procolágeno-lisina, 2-oxoglutarato 5-dioxigenase 2” (PLOD2) é superexpresso em diversos tipos de câncer, entre eles o câncer de mama. A lisil hidroxilases 2 é uma enzima codificada pelo PLOD2 a qual é responsável pela formação da ligação cruzada de colágeno estabilizado que está intimamente associada à migração e invasão de células cancerígenas. A leptina é capaz de aumentar a expressão do oncogene PLOD2 através da ativação das vias JAK/STAT3 e AKT, aumentando o risco de desenvolvimento de câncer de mama (Maroni, 2020).

A leptina é capaz de promover a sinalização das vias NILCO, Notch, Wnt, mTOR, STAT3, HER2/Erb, IGF-1 e fatores de transcrição HIF-1 e NFκB que regularizam a atividade das células-tronco do câncer de mama, causando sua progressão e recorrência, além de resistência a medicamentos (Maroni, 2020).

A leptina induz a sinalização da via NILCO que promove a progressão de células tronco cancerígenas (CSC). As CSC promovem a expressão do receptor de leptina, por meio da ativação da via STAT3 e aumento na expressão de marcadores de células-tronco, como OCT4 e SOX2. Quando ocorre a interação entre as células estromais (Fibroblastos associados ao câncer e adipócitos mamários), as CSC, a leptina e os seus receptores, ocorre a formação de um microambiente tumoral favorável ao desenvolvimento do câncer de mama (Atoum; Alzoughool; Al-Hourani, 2020).

A sinalização da leptina promove a regulação da expressão de moléculas presentes na carcinogênese mamária, como a ciclina D1, p53, survivina, IL1, E-caderina, fator de crescimento endotelial vascular e seu receptor tipo 2, e vários fatores teciduais, além de ativar células pró-inflamatórias ao promover respostas T-helper 1 e mediar a produção de outras citocinas. Já em relação à regulação da angiogênese pela leptina no câncer de mama, a ativação do HIF-1α e do NF-κB pela leptina são essenciais na regulação do VEGF, que promove a angiogênese (Sánchez-Jiménez et al., 2019).

A leptina possui função de ativar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) de curto prazo em células mamárias epiteliais. Além disso, a leptina media interações entre o tumor e o estroma a partir de células de câncer de mama e macrófagos M2 associados ao tumor, que atuam secretando citocinas IL-8 e 18 causando crescimento e migração do tumor A sinalização entre leptina, Notch e interleucina-1 possui ação tumorigênica. Já a sinalização entre leptina e TGFB1 promove a inibição da acetil CoA carboxilase 1 (ACC1) o que gera metástase e recorrência do câncer de mama. A sinalização da leptina e IGF-1 ativa o EGFR e provoca a migração de células do câncer de mama do tipo triplo negativo. Além do mais, a expressão elevada de leptina no câncer de mama está envolvida em maior grau e tamanho do tumor (Hao et al., 2019; Gu et al., 2019).

É perceptível que a leptina é capaz de produzir resistência ao tratamento do câncer de mama, a expressão da proteína de choque térmico 90 (Hsp90) aumenta os níveis da proteína do receptor de tirosina quinase de membrana HER2 e isso resulta em uma sensibilidade reduzida das células do câncer de mama ao tratamento antiestrogênio Tamoxifeno (Andò et al., 2019; Olea-Flores et al., 2018).

O ambiente inflamatório, mediado pela leptina e outras citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α e a IL-6, cria condições favoráveis à carcinogênese, o que pode resultar em um prognóstico mais desfavorável para pacientes obesas, com maior risco de recidiva e mortalidade (Ray, 2018; Crean-Tate; Reizes, 2018; Pan et al., 2018). Além disso, observou-se que a leptina não só contribui para a resistência a terapias como o Tamoxifeno e cisplatina, mas também exacerba a formação e a manutenção de CSCs (Cancer Stem Cells), que são associadas à agressividade e à resistência ao tratamento (Lipsey et al., 2016).

O polimorfismo do gene da leptina (-2548G/A) tem um impacto direto nos níveis séricos desse hormônio, e o alelo A, que resulta em maior secreção de leptina, foi associado a um risco elevado de câncer de mama. O alelo A e o genótipo AA estão significativamente associados a um risco maior de câncer de mama em comparação com o alelo G (Yan et al., 2016; SCHMIDT et al., 2015).

A leptina interage com fibroblastos associados ao câncer (CAFs) e células do câncer de mama, estimulando a produção de fatores de crescimento e proteínas da matriz extracelular, o que contribui para um microambiente favorável ao tumor. Além disso, a interação entre leptina e estrogênios é particularmente relevante na carcinogênese mamária. A leptina e os receptores de estrogênio são coexpressos em células de câncer de mama, e a leptina pode amplificar a sinalização estrogênica, elevando a expressão de ERα e promovendo características agressivas no tumor. O uso de anticorpos policlonais que bloqueiam a leptina foi proposto como alternativa de tratamento, no entanto, esses anticorpos podem aumentar, em vez de bloquear, a atividade da leptina in vivo, prolongando sua meia-vida na circulação. O complexo leptina-anticorpo seria maior do que a leptina sozinha, diminuindo assim a depuração da leptina mediada pelos rins (Andò et al., 2014).

Além do papel da leptina na promoção do câncer de mama, a influência dos polimorfismos no gene LEPR, como o polimorfismo Q223R, tem sido explorada para compreender melhor a predisposição genética ao câncer. Embora a associação geral entre o polimorfismo LEPR Q223R e o risco de câncer de mama não seja significativa, pode haver variações na susceptibilidade dependendo da etnia e de outros fatores. Em populações asiáticas e africanas, algumas evidências sugerem que o polimorfismo pode estar relacionado a um risco aumentado de câncer de mama, enquanto em populações caucasianas a associação é menos clara. Esses achados indicam que a interação entre leptina, seu receptor e variantes genéticas pode ter implicações importantes para a compreensão e a gestão do câncer de mama (Liu1 et al., 2014).

Polimorfismo de nucleotídeo único é uma variação na sequência de DNA que ocorre quando um único nucleotídeo (adenina, timina, citosina ou guanina) em um genoma é alterado. Com isso, a investigação do polimorfismo LEPR K109R (rs1137100) é de particular relevância, uma vez que esse SNP pode alterar a funcionalidade do receptor de leptina e, por conseguinte, influenciar o risco de desenvolvimento do câncer de mama. Observou-se que o polimorfismo LEPR K109R está ligado a uma redução significativa no risco de câncer de mama, especialmente no modelo genético aditivo. Isso indica que variações genéticas no receptor de leptina podem modificar o impacto da leptina no tecido mamário, potencialmente oferecendo uma proteção contra o câncer de mama em determinados indivíduos (Shi1 et al., 2014).

A interação entre leptina e citocinas inflamatórias influencia a progressão do câncer de mama. A presença de níveis elevados de leptina e citocinas inflamatórias, como IL-8, está associada a um pior prognóstico e maior resistência a medicamentos. Sobre as alternativas para o tratamento do câncer de mama, os antagonistas de leptina, como o PEG-LPrA2 — um peptídeo modificado que bloqueia a ligação da leptina ao seu receptor (Ob-R) — demonstram potencial para reduzir o crescimento do câncer e a expressão de citocinas inflamatórias, oferecendo uma perspectiva promissora para intervenções terapêuticas (Newman; Gonzalez-Perez, 2014; Reddy Nalabolu; Palasamudram; Jamil, 2014; Saxena; Sharma, 2013; Niu et al., 2013).

A elevação dos níveis de cAMP, que pode ser mediada por drogas como forskolina, teofilina ou agonistas β-adrenérgicos, oferece uma promissora abordagem terapêutica alternativa ao interagir com as vias de sinalização da leptina, oferece uma promissora abordagem terapêutica alternativa ao interagir com as vias de sinalização da leptina. A cAMP pode antagonizar a atividade da leptina ao inibir a fosforilação de ERK1/2 e STAT3, resultando em redução da proliferação celular e indução de apoptose. Essa interação complexa entre leptina e cAMP sugere que o aumento dos níveis de cAMP pode ser uma estratégia terapêutica eficaz, oferecendo a possibilidade de desenvolver tratamentos mais baratos e eficazes para TNBC, ao mesmo tempo que potencialmente reduz os efeitos adversos associados a agentes citotóxicos tradicionais (Spina et al., 2013; Grossmann; Cleary, 2012).

Foi demonstrado que a expressão proteica de leptina e Ob-R está significativamente aumentada em carcinomas ductais invasivos em comparação com amostras de glândulas mamárias normais, com metástases distantes detectadas em 34% dos tumores com superexpressão de Ob-R e leptina, enquanto nenhum caso foi observado em tumores com baixa expressão de ambos. A expressão elevada de mRNA de leptina e Ob-R está correlacionada com um fenótipo mais agressivo do câncer de mama. Além disso, altas taxas de ObR-S estão associadas a uma sobrevida livre de recidiva mais longa, enquanto ObR-L/ObR-S elevado está associado a uma sobrevida mais curta. A análise também revelou uma correlação entre a expressão de leptina e um alto índice de marcação Ki-67, embora não tenha sido encontrada uma diferença significativa na sobrevida global, indicando um papel potencial dos marcadores leptina/Ob-R como indicadores prognósticos do câncer de mama (Guo et al., 2012).

Nota-se que a leptina induz a expressão de VEGF e VEGFR-2, metaloproteases (MMP-2, MMP-9) e integrinas (αvβ3), facilitando a invasão e a formação de novos vasos sanguíneos. A inibição da sinalização da leptina utilizando antagonistas, como PEG-LPrA2, resultou em uma redução significativa no crescimento tumoral e na expressão de VEGF-A/VEGFR-2 em modelos de câncer de mama, sem efeitos tóxicos significativos. Esses antagonistas também foram eficazes na prevenção do câncer de mama induzido por DMBA em camundongos com obesidade, sugerindo que a inibição da sinalização da leptina pode representar uma abordagem promissora tanto para o tratamento quanto para a prevenção do câncer de mama, especialmente em indivíduos obesos, nos quais alterações nas respostas à leptina — incluindo aquelas relacionadas ao controle da fome — também desempenham papel relevante na progressão tumoral (Guo et al., 2012).

O gene LEPR, que codifica o receptor de leptina, apresenta associações significativas com o grau do câncer de mama. O SNP rs1137101 no gene LEPR é particularmente relevante. Pacientes portadoras do alelo G desse SNP, que codifica a substituição de Glutamina por Arginina na posição 223 do receptor de leptina (Gln223Arg), pode influenciar a capacidade de ligação da leptina e os níveis de expressão do receptor. Esses achados sugerem que a variabilidade genética no gene LEPR pode afetar a agressividade do câncer de mama e sublinham a necessidade de pesquisas adicionais para compreender melhor o papel da leptina e do receptor de leptina na progressão do câncer (Gu et al., 2012).

**2)** **RESISTINA E CÂNCER DE MAMA**

          A resistina, uma adipocitocina associada à obesidade, já foi indicada como um fator importante no desenvolvimento e progressão do câncer de mama (Wang et al., 2021).  Foi observado que níveis elevados dessa substância estão associados ao crescimento acelerado, à migração e à invasão das células tumorais, além de favorecerem a transição epitelial-mesenquimal (EMT) e características de células-tronco cancerígenas, principalmente por meio da ativação da via TLR4/NF-κB/IL-6/STAT3 (Wang et al., 2021). Além disso, a resistina desempenha um papel relevante na inflamação e no metabolismo, sendo que pacientes com câncer de mama apresentam concentrações significativamente mais altas dessa proteína em comparação a indivíduos saudáveis, o que pode indicar seu envolvimento na progressão do tumor (Zoroddu et al., 2024).

          A alta expressão da resistina tem sido correlacionada com fatores prognósticos desfavoráveis, como tamanho do tumor, grau, estágio da doença e status dos receptores hormonais. Além disso, sua associação positiva com o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) sugere um prognóstico pior para pacientes que apresentam níveis elevados de ambos os marcadores (Zeng et al., 2020). A resistina também interfere na via de sinalização LIN28A/Let-7a/IL-6/STAT3, reduzindo a expressão do microRNA Let-7a, elevando os níveis de IL-6 e ativando STAT3, fatores que contribuem para o crescimento tumoral e a manutenção das células-tronco cancerígenas (Deshmukh et al., 2021).

          A resistina pode estar relacionada à resistência à quimioterapia, dificultando a eficácia do tratamento com doxorrubicina ao inibir a apoptose e aumentar a expressão de marcadores de células-tronco, como CD44 e ALDH1. A ativação da via STAT3 é um fator essencial nesse processo (Deshmukh et al., 2017). Embora sua ligação com a inflamação e a progressão do tumor seja clara, ainda não há uma definição precisa sobre a relação entre os níveis de resistina após o diagnóstico e a taxa de mortalidade geral. No entanto, há indícios de um prognóstico menos favorável em pacientes com tumores negativos para receptores hormonais (Obi et al., 2021).

          Foi observado que a expressão de mRNA da resistina em células mononucleares do sangue periférico está aumentada em mulheres com câncer de mama, apresentando associação com marcadores inflamatórios (Zare Moaeidi et al., 2021). Embora esses achados indicam um possível valor diagnóstico, o uso da resistina como biomarcador ainda requer investigação mais aprofundada. Nesse contexto, ferramentas computacionais, como modelos de aprendizado de máquina, vêm sendo utilizadas para integrar dados clínicos — incluindo níveis de resistina, glicose, idade e índice de massa corporal —, obtendo bons índices de sensibilidade e especificidade na detecção precoce do câncer de mama (Patrício et al., 2018).

          O tratamento com nab-paclitaxel tem sido associado a uma redução significativa nos níveis de resistina, reforçando a hipótese de que essa adipocitoquina pode atuar como um biomarcador útil no monitoramento da resposta ao tratamento e no prognóstico da doença (Wang; Han, 2020). A resistina contribui para a transição epitelial-mesenquimal (EMT) em células de câncer de mama, aumentando a expressão de marcadores mesenquimais e favorecendo características ligadas a uma maior agressividade e potencial metastático (Avtanski et al., 2019).

          A expressão do gene da resistina é mais elevada em mulheres afro-americanas com câncer de mama receptor hormonal negativo, especialmente nos estágios iniciais da doença e no subtipo triplo-negativo. Isso sugere que a resistina pode ser um biomarcador promissor para o diagnóstico precoce e um possível alvo terapêutico para tumores mais agressivos (Vallega et al., 2016). Em mulheres jovens com câncer de mama de início precoce, níveis elevados de resistina circulante estão associados à ausência de envolvimento linfonodal e a uma maior sobrevida livre da doença, sugerindo seu potencial como biomarcador prognóstico positivo nesse grupo (Zeidan et al., 2018).

          A resistina também pode contribuir para a malignidade das células de câncer de mama ao estimular células-tronco derivadas do tecido adiposo a secretarem a quimiocina CXCL5, ativando a via de sinalização ERK e favorecendo a EMT e características das células-tronco cancerígenas (Wang et al., 2022). Além disso, a resistina confere resistência à apoptose induzida pela doxorrubicina em células de câncer de mama, ativando a autofagia. Isso sugere que estratégias para bloquear a resistina ou a autofagia podem ser uma abordagem eficaz para superar a resistência à quimioterapia (Liu et al., 2017).

          A resistina tem sido associada à progressão e agressividade do câncer de mama, com impacto potencialmente mais pronunciado em mulheres afro-americanas. Nota-se que essa associação pode estar relacionada à interação entre a resistina e a interleucina-6 (IL-6), levando à ativação da via de sinalização STAT3, envolvida na inflamação e proliferação tumoral (Deshmukh et al., 2015). Além disso, a resistina interfere no equilíbrio redox das células de câncer de mama, promovendo estresse oxidativo e modificando os mecanismos antioxidantes celulares, o que pode contribuir para um ambiente favorável ao desenvolvimento tumoral (Pavlova; Stojchevski; Avtanski, 2024).

          Níveis elevados de resistina foram associados a um risco aumentado de câncer de mama, especialmente em mulheres pós-menopáusicas. Em conjunto com leptina e visfatina, a resistina pode representar um fator de risco significativo para o câncer de mama nesse grupo (Assiri; Kamel; Hassanien, 2015). O polimorfismo rs1862513 no gene da resistina também foi relacionado a um risco aumentado de câncer, incluindo o de mama, ao influenciar sua expressão e contribuir para a carcinogênese (Hashemi et al., 2018).

          A resistina favorece a proliferação e a motilidade das células de câncer de mama por meio do receptor CAP1, cuja expressão está associada a tumores mais agressivos (Rosendahl et al., 2018). Além disso, polimorfismos no gene RETN têm sido associados à suscetibilidade ao câncer de mama em mulheres da etnia Han chinesa. Pacientes com altos níveis de resistina tendem a apresentar tumores de alto grau patológico e uma sobrevida global reduzida (Wang et al., 2020).

          A resistina, sob influência do TAZ (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif) — um cofator de transcrição envolvido na regulação da proliferação celular e na manutenção do fenótipo de células-tronco tumorais — promove a tumorigênese no câncer de mama, especialmente no subtipo triplo-negativo, ao ativar vias pró-tumorais e estimular a proliferação e manutenção das células-tronco cancerígenas (Designed Research; Y; Per-Formed Research; Y, 2005). A ativação da via ERM pela resistina favorece a invasão e migração de células de câncer de mama MDA-MB-231, sugerindo que essa via pode ser um alvo terapêutico para conter a progressão metastática (Lee et al., 2016).

          Altos níveis de resistina foram relacionados à menor expressão do CAP1 (Cyclase-Associated Protein 1), uma proteína intracelular que atua como receptor funcional da resistina em células tumorais mamárias. Pacientes com baixa expressão de CAP1 tendem a apresentar maior adiposidade, tumores mais agressivos e uma pior sobrevida específica para o câncer de mama (Bergqvist et al., 2020). Um programa de treinamento aeróbico de seis meses não teve um impacto estatisticamente significativo na redução dos níveis de resistina em mulheres pós-menopáusicas, sugerindo que intervenções mais longas ou intensivas podem ser necessárias para modificar seus níveis (Khosravi et al., 2018).

          Após o tratamento oncológico, níveis séricos de resistina aumentaram significativamente em pacientes com câncer de mama nos estágios II e III, o que sugere seu envolvimento em distúrbios metabólicos pós-terapia (COSKUN et al., 2016). Além disso, uma dieta com baixo teor de gordura e suplementação de soja não alterou significativamente os níveis séricos de resistina em mulheres pós-menopáusicas, indicando que mudanças dietéticas de curto prazo podem não ser suficientes para modificar seus níveis (Nadadur et al., 2016).

          A resistina tem sido associada à obesidade e ao microambiente inflamatório tumoral, contribuindo para a progressão do câncer. É necessário que mais pesquisas sejam feitas para esclarecer seu papel na carcinogênese (Mahmoudi et al., 2016). Em camundongos obesos tratados com doxorrubicina, os níveis de resistina e leptina estavam significativamente elevados nos tumores de mama, favorecendo um ambiente inflamatório e promovendo resistência ao tratamento (Mentoor et al., 2020). Níveis elevados de resistina no plasma de pacientes com câncer de mama metastático estão associados a um pior prognóstico, influenciando a resistência à quimioterapia e sugerindo seu uso como biomarcador para prever a progressão da doença (Tiainen et al., 2019).

 **3)** **APELINA E CÂNCER DE MAMA**

 Em indivíduos obesos, a apelina não só possui maior circulação, mas também maior expressão de mRNA em tumores de mama. Essa superexpressão da apelina favorece a gênese e metástase do câncer de mama. Afinal, a partir da ligação da apelina ao seu receptor APJ, ocorre a ativação de vias que facilitam a malignidade, como ao induzir a proliferação de vasos sanguíneos, metabolismo energético e desenvolvimento de tumores. Além disso, tanto a resposta patológica completa quanto a resposta à quimioterapia neoadjuvante são suprimidas na presença da apelina super expressa em pacientes com câncer de mama (Gourgue et al., 2021).

 Há diversos tipos de câncer de mama, sendo a variação triplo negativo a de pior prognóstico. Evidencia-se, por meio de estudo experimental em camundongos, que os níveis de apelina são aumentados em câncer de mama triplo negativo, e a adipocina aumentada gera maior propensão à metástase cerebral. Nesse contexto, a fim de se estabelecer uma estratégia terapêutica adequada, é interessante destacar a atuação do sistema apelinérgico no câncer de mama, sobretudo do tipo triplo negativo (Gourgue et al., 2020).

 Por fim, demonstra-se que a apelina desempenha um papel na metástase do câncer de mama por meio de linfonodos e desenvolvimento da linfangiogênese, promovendo proliferação de células endoteliais linfáticas através das vias ERK e PI3K (Tarik Salman et al., 2016).

**4)** **VISFATINA E CÂNCER DE MAMA**

Temos explorado o papel da visfatina, também conhecida como nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT), no desenvolvimento e progressão do câncer de mama. Embora um estudo inicial não tenha estabelecido uma ligação direta entre visfatina e câncer de mama, onde levantou a hipótese de que a ativação da sinalização TWEAK/Fn14 leva à superexpressão de NAMPT, o que pode impulsionar a progressão tumoral, especialmente no câncer de mama triplo-negativo (TNBC) (Sim et al., 2024).

Aprofundando a investigação sobre a visfatina, revelando sua importância no metabolismo do NAD, essencial para a sobrevivência e progressão do câncer de mama. A superexpressão de NAMPT foi associada ao aumento da proliferação celular, resistência a danos no DNA e potencial metastático de células tumorais. Nesse contexto, inibidores duais de NAMPT/PARP1 demonstraram eficácia na redução dos níveis de NAD, indução de danos ao DNA e promoção da apoptose em células de câncer de mama, sugerindo que a inibição da visfatina pode ser uma estratégia promissora para o tratamento da doença (Li et al., 2024).

A visfatina também foi identificada como um fator prognóstico no câncer de mama, com níveis elevados da forma extracelular (eNAMPT) correlacionados com o prognóstico da doença. No TNBC, a eNAMPT contribui para a progressão tumoral ao modular a resposta imune, promovendo a evasão do sistema imunológico. A neutralização da eNAMPT por um anticorpo monoclonal específico reduziu o tamanho do tumor, as metástases pulmonares e reverteu o fenótipo imunossupressor de células T reguladoras, restaurando a resposta antitumoral de células T citotóxicas, indicando que a visfatina pode ser um alvo promissor para imunoterapia no TNBC (Travelli et al., 2023).

A relação entre visfatina (NAMPT) e câncer de mama também foi investigada em relação à adaptação metabólica de células TNBC à escassez de NAD(H). A inibição da NAMPT por FK866 reduziu os níveis de NAD+, afetando a respiração mitocondrial e a produção de ATP. No entanto, células resistentes ao FK866 apresentaram uma reprogramação mitocondrial que aumentou sua capacidade respiratória e a dependência de piruvato e succinato como fontes de carbono para o ciclo de Krebs. Essa adaptação metabólica pode conferir maior resistência à terapia baseada em inibidores da NAMPT, sugerindo que o metabolismo mitocondrial pode ser um alvo terapêutico relevante no TNBC (Carreira et al., 2023).

Foi revelado que concentrações séricas de visfatina acima de 1,18 ng/mL — valor identificado como ponto de corte em estudos clínicos observacionais — representam um fator de risco significativo para o desenvolvimento do câncer de mama, especialmente em mulheres com sobrepeso e obesidade. A combinação de níveis elevados de visfatina com resistência à insulina (HOMA-IR > 0,78) aumentou ainda mais o risco da doença, reforçando o papel da visfatina na regulação metabólica e inflamatória do microambiente tumoral, sugerindo que sua modulação pode ser uma estratégia potencial na prevenção do câncer de mama (Sat-Muñoz et al., 2022).

A inibição da visfatina (NAMPT) também se mostrou promissora no tratamento do câncer de mama, especialmente no subtipo triplo-negativo (TNBC). A inibição da NAMPT por FK866 reduziu significativamente os níveis de NADH, alterando o estado redox mitocondrial das células tumorais. A combinação da inibição da NAMPT com paclitaxel intensificou a morte celular, sugerindo um efeito sinérgico no tratamento do TNBC, reforçando o papel da visfatina na regulação metabólica do câncer de mama e apontando a NAMPT como um alvo terapêutico promissor (Podsednik et al., 2021).

A visfatina também foi identificada como um potencial biomarcador para o diagnóstico precoce e estadiamento do câncer de mama. Níveis elevados de visfatina foram observados em pacientes com câncer de mama em comparação com grupos controles e benignos, e seus níveis aumentaram proporcionalmente ao tamanho do tumor e ao estágio da doença, sugerindo que a visfatina pode ter um papel na progressão tumoral e na regulação do microambiente do câncer de mama (Motawi et al., 2020).

Em pacientes obesas, a visfatina demonstrou desempenhar um papel crucial na progressão do câncer de mama, atuando como uma adipocitocina pró-tumorigênica. Níveis elevados de visfatina foram associados a um aumento da proliferação celular, metástase e menor sobrevida das pacientes. Os mecanismos moleculares envolvidos incluem a ativação das vias NF-κB, STAT3 e PI3K/AKT, promovendo a transição epitelial-mesenquimal e a evasão imunológica. Sugere-se que a inibição da visfatina pode ser uma estratégia terapêutica promissora para limitar a progressão tumoral e melhorar a resposta ao tratamento (Wang et al., 2021).

A inibição da visfatina (NAMPT) por KPT-9274 também demonstrou reduzir significativamente o crescimento tumoral em modelos de câncer de mama triplo-negativo (TNBC). A inibição de NAMPT levou à redução da atividade do complexo mTORC2, impactando negativamente a via de sinalização AKT e promovendo a morte celular, sugerindo que a visfatina desempenha um papel central na regulação do metabolismo e da proliferação no TNBC, tornando-se um alvo terapêutico promissor (Cordover et al., 2020).

A supressão da expressão de visfatina (NAMPT) pelo microRNA miR-154 também demonstrou reduzir significativamente a viabilidade de células tumorais de câncer de mama. O miR-154 regula negativamente a expressão de NAMPT, levando à diminuição dos níveis de NAD e aumentando a apoptose das células cancerígenas. Além disso, a inibição da NAMPT sensibilizou as células tumorais ao tratamento com doxorrubicina, sugerindo que a modulação da visfatina pode ser uma estratégia terapêutica eficaz para potencializar a resposta ao tratamento do câncer de mama (Bolandghamat Pour et al., 2019). A visfatina (NAMPT) também foi implicada na resistência de células tumorais de câncer de mama triplo-negativo (TNBC) a inibidores de PARP1. Altos níveis de NAMPT aumentam a atividade metabólica mitocondrial, elevando a produção de NAD+ e favorecendo a sobrevivência das células tumorais mesmo diante de danos no DNA. Essa adaptação metabólica reduz a eficácia dos inibidores de PARP, como o olaparibe, sugerindo que a combinação da inibição de NAMPT com terapias direcionadas a PARP pode melhorar a resposta ao tratamento do TNBC (Hombach-Klonisch et al., 2019).

A via de salvamento do NAD+, que envolve a visfatina (NAMPT), também foi identificada como um fator importante no suporte ao metabolismo de células tumorais de câncer de mama. Cânceres de mama que apresentam alta expressão da enzima PHGDH, envolvida na biossíntese da serina, são altamente sensíveis à inibição da NAMPT. A correlação entre os níveis de NAMPT e PHGDH, especialmente em tumores de mama do tipo basal e negativos para receptores hormonais, sugere que a inibição da visfatina pode ser uma estratégia terapêutica eficaz para tratar esses subtipos agressivos da doença (Murphy et al., 2018; Chrishani Rodrigo, 2017) (Soncini et al., 2014)

**5)** **TNF-ALFA E CÂNCER DE MAMA**

O TNF-alfa é uma citocina pró inflamatória que modula a imunidade e provoca inflamação. É secretada pelos adipócitos, macrófagos infiltrantes no tumor, células estromais e células tumorais. Além disso, é encontrado no microambiente tumoral da mama, principalmente em mulheres obesas. É possível atribuir ao TNF-alfa a capacidade de inibir a resposta imune e induzir a expressão de fatores angiogênicos, promovendo um estado de inflamação propício ao desenvolvimento do câncer de mama. Além disso, a expressão do TNF-alfa é capaz de ativar o Fator Nuclear Kappa B (NF-κB), que possui alta atividade carcinogênica ao promover expressão de genes neoplásicos e é capaz de ativar a óxido nítrico sintase induzível (iNOS), o qual promove alterações celulares favoráveis à malignidade. No contexto da atuação do TNF-alfa na gênese do CA de mama, é possível identificar seus níveis mais altos em pessoas com câncer de mama *in situ* ou com linfonodo metastático, em comparação aos níveis em pessoas sadias ou em estágios iniciais do câncer de mama. Dessa maneira, é possível associar a expressão do TNF-alfa à gênese, metástase e prognóstico da doença (Mohammed, 2022).

 Os níveis séricos de TNF-alfa em mulheres com câncer de mama aumentam ao decorrer do desenvolvimento do tumor e diminuem quando os sintomas estão amenizados. A função imune anormal no câncer de mama leva à hiperfunção das células B, o que promove a secreção de fatores inflamatórios, como o TNF-α, que aumenta a resposta inflamatória e causa a resposta inflamatória sistêmica (Jiang et al., 2022).

O TNF-alfa induz expressão de IP-10 em células de carcinoma mamário MCF-7 através da via de sinalização JNK. O IP-10 é capaz de modificar o microambiente tumoral devido sua função de quimioatrativo de agentes inflamatórios, como leucócitos, monócitos, macrófagos e células T e no crescimento e proliferação celular, angiogênese e formação de ateroma. A JNK é uma quinase multifatorial que se torna ativada por diversos tipos de estresses ambientais, culminando em vários processos fisiopatológicos (Kochumon et al., 2021).

O microambiente tumoral (TME) influencia os padrões epigenéticos e de expressão gênica que promovem fenótipos tumorais agressivos e resistência à terapia, liberando diferentes moléculas, macrófagos tumorais, células supressoras mieloides, células endoteliais e fibroblastos estromais que liberam quimiocina (CC) no TME. As células tumorais controlam a expressão de CCs para atrair células inflamatórias e usar esses elementos para acelerar o desenvolvimento e a disseminação de tumores, o que implica que CCs e receptores de CC em um TME inflamatório podem dar suporte à proliferação de tumores. TNF-alfa controla uma cascata de eventos, envolvendo citocinas, CCs, aderências, MMPs e angiogênese (Adinew et al., 2023).

O TNF-alfa promove a invasão de células cancerígenas por meio da produção de MMP9, que pode remodelar a matriz extracelular durante a metástase. o TNF-alfa promove a invasividade ao ativar a sinalização cinase 1 ativada pelo fator de crescimento transformador-β e aumentar a expressão de MMP9 (Sun et al., 2023).

**6)** **INTERLEUCINA 6 E CÂNCER DE MAMA**

A IL-6 emerge como um protagonista multifacetado no contexto do câncer de mama, influenciando desde a resposta inflamatória pós-operatória até a progressão tumoral e a qualidade de vida das pacientes. No cenário pós-cirúrgico, a IL-6 está diretamente relacionada à dor e à inflamação em pacientes submetidos à mastectomia radical modificada. A combinação de hidromorfona com ropivacaína no bloqueio do plano do músculo eretor da espinha demonstrou eficácia não apenas no controle da dor, mas também na redução significativa dos níveis séricos de IL-6, sugerindo um menor estado inflamatório e potencial para recuperação mais rápida (Cao et al., 2024).

A IL-6 também desempenha um papel crucial na via de sinalização JAK/STAT3, envolvida na progressão do câncer de mama inflamatório triplo-negativo (TN-IBC, do inglês Triple-Negative Inflammatory Breast Cancer). A inibição dessa via com ruxolitinibe (RUX) reduz os níveis de STAT3 fosforilado (pSTAT3) e modula a expressão gênica relacionada à inflamação e à resposta imune. No entanto, a combinação de RUX com paclitaxel (PAC) pode levar à ativação compensatória da via IL-6/JAK/STAT3, indicando a necessidade de bloqueio seletivo da IL-6 para otimizar a eficácia terapêutica (Lynce et al., 2024).

Além disso, a IL-6 tem sido investigada como um possível biomarcador para predição de dor neuropática crônica e depressão após mastectomia. Embora apontem para níveis mais elevados de IL-6 em pacientes que desenvolvem dor neuropática, não foi encontrado correlação significativa entre os níveis de IL-6 antes e 24 horas após a cirurgia com os escores de dor e depressão avaliados 12 meses depois, ressaltando a necessidade de mais pesquisas nessa área (Flores et al., 2023).

A influência da IL-6 se estende à progressão tumoral e ao prognóstico, com a inflamação sistêmica associada a essa citocina contribuindo para piores desfechos. A prática de exercícios físicos surge como uma estratégia promissora para reduzir os níveis de IL-6, especialmente em intervenções de longa duração, o que pode contribuir para a modulação da inflamação crônica associada ao câncer de mama (Zhou et al., 2022).

Em pacientes com sobrepeso ou obesidade, a IL-6 apresenta níveis mais elevados no período pós-cirúrgico, o que pode impactar negativamente o prognóstico. Intervenções breves de gerenciamento de estresse, como terapia cognitivo-comportamental e treinamento de relaxamento, demonstraram eficácia na redução dos níveis de IL-6 nesse grupo específico, sugerindo o controle do estresse como uma abordagem benéfica (Ream et al., 2022).

A IL-6 também desempenha um papel na modulação da resposta imune em sobreviventes de câncer de mama, influenciando a resposta a novos patógenos. Fatores como quimioterapia prévia, obesidade central e menor aptidão cardiorrespiratória podem afetar a resposta inflamatória mediada por IL-6, destacando a importância da atividade física e do controle da obesidade para a saúde imunológica dessas pacientes (Kiecolt-Glaser et al., 2022).

No contexto da quimioterapia neoadjuvante, a IL-6 influencia a atividade das células Natural Killer (NK), componentes cruciais da resposta imune antitumoral. O exercício físico pode modular a atividade dessas células, com a IL-6 e a epinefrina desempenhando papéis importantes nesse processo. O aumento discreto nos níveis de IL-6 induzido pelo exercício pode estar associado a um aprimoramento da resposta imune antitumoral (Toffoli et al., 2021).

A fadiga relacionada ao câncer de mama durante a quimioterapia também está associada à IL-6, com a quimioterapia induzindo um aumento dessa citocina. Intervenções baseadas em exercícios físicos, como treinamento de resistência combinado com treinamento intervalado de alta intensidade (RT-HIIT), demonstraram eficácia na redução dos níveis de IL-6 e, consequentemente, na melhora da fadiga e da qualidade de vida das pacientes (Hiensch et al., 2021).

A IL-6 também está envolvida na progressão metastática do câncer de mama, especialmente em associação com a quimiocina CCL2. O uso do propagermanium (PG), um inibidor oral de CCL2, demonstrou reduzir os níveis de IL-6 de maneira dose-dependente, sugerindo o bloqueio da via CCL2/IL-6 como uma estratégia promissora para inibir a formação de nichos pré-metastáticos (Masuda et al., 2020).

Por fim, a IL-6 está positivamente associada à massa de gordura corporal em mulheres com câncer de mama em estágio inicial e sobrepeso ou obesidade. Altos níveis de IL-6 correlacionam-se inversamente com a diversidade da microbiota intestinal, indicando a influência da composição corporal e da microbiota na inflamação sistêmica. Mudanças na dieta, como o aumento da ingestão de fibras solúveis, podem modular a microbiota e potencialmente reduzir os níveis de IL-6 (Frugé et al., 2020.

**7)** **ADIPONECTINA E CÂNCER DE MAMA**

De maneira oposta a maioria das adipocinas, a adiponectina pode assumir função protetora e supressora no câncer de mama, bem como inibe sua invasão e metástase e promove apoptose. Possui ação anti-inflamatória e protetora contra doenças associadas à obesidade. A adiponectina é secretada principalmente pelo tecido adiposo branco, mas também possui produção pela medula óssea, coração, fígado, músculo esquelético e sistema nervoso central. Os níveis séricos de adiponectina são inversamente correlacionados com o IMC. Logo, os níveis de adiponectina são encontrados baixos em pessoas obesas que geralmente apresentam gordura visceral elevada, onde sua expressão é menor do que na gordura subcutânea (Babaei et al., 2022).

A adiponectina possui ação anti-câncer ao atuar em vias de sinalização. A conexão da adiponectina ao seu receptor (AdipoR1/2) ativa a Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato (AMPK) e inibe a Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (MAKP), promovendo a inibição da proliferação celular. A adiponectina induz a parada do ciclo celular ao inibir a Ciclina D1 pela via Wnt. A invasividade do câncer é inibida pela ativação da Quinase Hepática (LKB) e Proteína Fosfatase 2A (PP2A) e a indução da apoptose ocorre ao ativar Proteína X Associado a Bcl-2(BAX), Caspase 8 e P53 e inibir o pool de lipídios celulares ao bloquear a enzima Ácido Graxo Sintase. Além disso, a adiponectina inibe a Proteína Quinase Regulada por Sinal Extracelular (ERK) e Fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), provocando a sobrevivência celular, e inibe a carcinogênese promovida pela leptina ao diminuir a expressão de leptina e seu receptor. A adiponectina inibe as vias Wnt e Akt aumentando o fator inibitório Wnt-1 (WIF1) em células MDA-MB-231, levando a um efeito supressor de tumor (Nehme et al., 2022).

A adiponectina é capaz de aumentar a oxidação de ácidos graxos (FAO) pela ativação do SIRT-1 que é essencialmente necessária para a reprogramação metabólica de ácidos graxos e indução de apoptose pela adiponectina nas células tumorais do câncer de mama. A indução da SIRT-1 pela adiponectina estimula a lipofagia para degradar gotículas lipídicas e promover a utilização de ácidos graxos para produção de energia por meio da oxidação de ácidos graxos (FAO). Assim, resulta-se em comprometimento do pool de ácidos graxos celulares, o que por sua vez causa a interrupção das balsas lipídicas e da transdução de sinal dependente de balsas, e a apoptose celular como consequência final (Pham; Park, 2022).

A adiponectina globular (gAcrp) é capaz de inibir o desenvolvimento de células tumorais na mama ao inibir ativação de inflamassomas (proteínas capazes de promover crescimento de células cancerígenas e modular sistema imune inato). A inibição de inflamassomas pela adiponectina ocorre por meio da indução de sestrina 2 (SESN2), fosforilação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) dependente da quinase B1 do fígado (LKB-1) e alívio do estresse do retículo endoplasmático (Pham et al., 2020).

**8) OUTRAS ADIPOCINAS E CÂNCER DE MAMA**

Além das adipocinas relatadas, outras proteínas derivadas do tecido adiposo exercem influência no câncer de mama. O inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), por exemplo, regula a angiogênese e favorece a progressão tumoral. A proteína amiloide sérica A (SAA) e a haptoglobina, envolvidas em respostas inflamatórias, modulam o microambiente tumoral. Esses fatores, amplificados pela obesidade, interagem com hormônios como o estrogênio, impactando diretamente o desenvolvimento e a agressividade do câncer de mama (Trayhurn; Wood, 2004).

No contexto do câncer de mama, a presença de adipocinas menos exploradas modula vias inflamatórias e metabólicas essenciais para o crescimento tumoral. O fator de crescimento de fibroblastos (FGF-2) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) promovem a angiogênese, criando um ambiente favorável à nutrição e proliferação das células tumorais. A expressão aumentada dessas proteínas está associada à resistência a determinados tratamentos, tornando-se potenciais alvos terapêuticos para formas agressivas da doença (Cleary; Grossmann, 2009).

As metaloproteinases de matriz (MMPs) facilitam a degradação da matriz extracelular e promovem a migração celular no câncer de mama. MMP-2 e MMP-9, em particular, estão associadas a um fenótipo mais invasivo da doença, permitindo que as células tumorais atravessem barreiras teciduais e se disseminem para órgãos distantes. O tecido adiposo, ao secretar essas enzimas, intensifica a remodelação do microambiente tumoral, tornando a invasão e a metástase processos mais eficazes (Ishikawa; Kitayama; Nagawa, 2004).

Entre as adipocinas menos estudadas no câncer de mama, a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e a proteína RANTES regulam a inflamação tumoral. Essas moléculas atraem células imunológicas para o microambiente tumoral, contribuindo para um estado inflamatório crônico que favorece o crescimento e a evasão imunológica das células cancerígenas. Níveis elevados dessas proteínas estão frequentemente associados a tumores de mama mais agressivos e resistentes a tratamentos convencionais (Garofalo; Surmacz, 2006).

A lipocalina-2 (LCN2), secretada pelo tecido adiposo, está associada à progressão do câncer de mama. Sua função principal está relacionada ao transporte de ferro e à regulação do estresse oxidativo, fatores que influenciam diretamente o metabolismo tumoral. A superexpressão de LCN2 está correlacionada com um pior prognóstico, facilitando a transição epitelial-mesenquimal (EMT), um processo fundamental para a invasão e metástase do câncer de mama (Dalamaga; Diakopoulos; Mantzoros, 2012).

A osteopontina (OPN), glicoproteína secretada, atua na adesão e migração celular, promovendo um ambiente tumoral mais favorável à invasão ao interagir com integrinas e receptores CD44, facilitando a disseminação das células cancerígenas. Sua interação com outras citocinas inflamatórias intensifica a resposta pró-tumoral, tornando-se um marcador promissor para prognóstico e um alvo potencial para terapias inovadoras (Balkwill; Mantovani, 2001).

A angiopoietina semelhante a 4 (ANGPTL4), adipocina recentemente associada à progressão do câncer de mama, especialmente em contextos de hipoxia tumoral, modula a integridade das células endoteliais, promovendo a formação de novos vasos sanguíneos e facilitando a disseminação metastática. Sua interação com receptores específicos no microambiente tumoral sugere um papel relevante na resistência a quimioterápicos, tornando seu estudo essencial para novas abordagens terapêuticas (Landskron et al., 2014).

A grelina, hormônio secretado pelo estômago e presente no tecido adiposo, desempenha um papel ambíguo no câncer de mama. Enquanto algumas evidências sugerem efeitos antiproliferativos, outros estudos indicam que sua ativação de receptores específicos favorece o metabolismo celular e a sobrevivência tumoral. A influência dessa adipocina no câncer de mama ainda requer mais investigações para determinar seu impacto preciso na progressão da doença (Grossmann et al., 2008).

O fator derivado do epitélio pigmentar (PEDF), adipocina com propriedades antiangiogênicas e supressoras de tumor, tem sua redução em tumores de mama mais agressivos, sugerindo um papel protetor contra a progressão da doença. PEDF modula vias metabólicas ligadas ao estresse oxidativo e à inflamação, o que pode ser um fator relevante para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visam restabelecer sua função normal no microambiente tumoral (Hanahan; Weinberg, 2011).

Por fim, a perilipina-1 (PLIN1), proteína reguladora do metabolismo lipídico no tecido adiposo, tem sido investigada por seu possível envolvimento na biologia do câncer de mama. Níveis reduzidos de PLIN1 estão associados a um fenótipo tumoral mais agressivo, possivelmente devido a alterações no metabolismo lipídico que favorecem o crescimento celular descontrolado. A relação entre PLIN1 e resistência à insulina reforça a conexão entre obesidade, inflamação e progressão tumoral (Rakha; Ellis, 2007).

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O tecido adiposo, principalmente em excesso, é capaz de participar do desenvolvimento, perfil e prognóstico de neoplasias de mama. O tecido adiposo é rico em adipocitocinas que possuem atuação tanto fisiológica quanto patológica no organismo humano. Em relação ao câncer de mama, as diferentes adipocinas (leptina, resistina, adiponectina, grelina, visfatina, apelina) são capazes de modular vias associadas a doença, como a MAPK, PI3K/AKT, JAK2/STAT e EMT, ativar fatores pró-inflamatórias, citocinas e interleucinas, inibir fatores anti-inflamatórios, como TNF-alfa e IL-6, promover a transição epitelial e do microambiente tumoral, além de expressar genes envolvidos na migração e invasão de células cancerígenas.

**REFERÊNCIAS**

ADINEW, Getinet M. *et al.* Thymoquinone Inhibition of Chemokines in TNF-α-Induced Inflammatory and Metastatic Effects in Triple-Negative Breast Cancer Cells. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 12, 1 jun. 2023.

AKRAM, Muhammad *et al.* Awareness and current knowledge of breast cancer. Biological Research BioMed Central Ltd. 2017.

ANDÒ, Sebastiano *et al.* The multifaceted mechanism of Leptin signaling within tumor microenvironment in driving breast cancer growth and progression. Frontiers in Oncology Frontiers Research Foundation, 2014.

ANDÒ, Sebastiano *et al.* Obesity, leptin and breast cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. CancersMDPI AG, 1 jan. 2019.

APOVIAN, Caroline M. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden, may. 2016.

ASSIRI, Adel M. A.; KAMEL, Hala F. M.; HASSANIEN, Mohamed F. R. Resistin, visfatin, adiponectin, and leptin: Risk of breast cancer in pre- and postmenopausal saudi females and their possible diagnostic and predictive implications as novel biomarkers. Disease Markers, v. 2015, 2015.

ATOUM, Manar Fayiz; ALZOUGHOOL, Foad; AL-HOURANI, Huda. Linkage Between Obesity Leptin and Breast Cancer. Breast Cancer: Basic and Clinical Research SAGE Publications Ltd, 2020.

AVTANSKI, Dimiter *et al.* Resistin induces breast cancer cells epithelial to mesenchymal transition (EMT) and stemness through both adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP1)-dependent and CAP1-independent mechanisms. Cytokine, v. 120, p. 155–164, 1 ago. 2019.

BABAEI, Zeinab *et al.* Body composition and serum levels of matrix metalloproteinase-9, adiponectin and AMP-activated protein kinase in breast cancer survivors. Journal of Research in Medical Sciences, v. 27, n. 1, p. 48, jan. 2022.

BAHRAMI, Nazli *et al.* Lack of cross-resistance between non-steroidal and steroidal aromatase inhibitors in breast cancer patients: the potential role of the adipokine leptin. Breast Cancer Research and Treatment, v. 190, n. 3, p. 435–449, 1 dez. 2021.

BALKWILL, Fran; MANTOVANI, Alberto. Inflammation and cancer: Back to Virchow? Lancet, v. 357, n. 9255, p. 539–545, 17 fev. 2001.

BERGQVIST, Malin *et al.* Effects of tumor-specific CAP1 expression and body constitution on clinical outcomes in patients with early breast cancer. Breast Cancer Research, v. 22, n. 1, 19 jun. 2020.

BHARDWAJ, Priya *et al.* Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology Elsevier Ltd, 1 maio 2019.

BOLANDGHAMAT POUR, Zahra *et al.* Suppression of nicotinamide phosphoribosyltransferase expression by miR-154 reduces the viability of breast cancer cells and increases their susceptibility to doxorubicin. BMC Cancer, v. 19, n. 1, 1 nov. 2019.

BROUGHTON, Darcy E.; MOLEY, Kelle H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity’s impact. Fertility and Sterility Elsevier Inc. 1 abr. 2017.

BROWN, Kristy A. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. Nature Reviews Endocrinology Nature Research, 1 jun. 2021.

BUONAIUTO, Roberto *et al.* Insight on the Role of Leptin: A Bridge from Obesity to Breast Cancer. Biomolecules MDPI, 1 out. 2022.

CABALLERO, Benjamin. Humans against Obesity: Who Will Win? *In*: Oxford University Press, 1 jan. 2019.

CAO, Xue *et al.* Hydromorphone combined with ropivacaine for erector spinae plane block in patients undergoing modified radical mastectomy: A prospective randomized controlled trial. Medicine (United States), v. 103, n. 26, p. e38758, 28 jun. 2024.

CARREIRA, Agata Sofia Assuncao *et al.* Mitochondrial rewiring drives metabolic adaptation to NAD(H) shortage in triple negative breast cancer cells. Neoplasia (United States), v. 41, 1 jul. 2023.

CHRISHANI RODRIGO, Kamani Hemamala Tennekoon, Eric Hamilton Karunanayake, Kanishka De Silva, Indrani Amarasinghe, Ananda Wijayasiri. 2017

CLEARY, Margot P.; GROSSMANN, Michael E. Obesity and Breast Cancer: The Estrogen Connection. Endocrinology, v. 150, n. 6, p. 2537–2542, 1 jun. 2009.

CORDOVER, Emma *et al.* KPT-9274, an Inhibitor of PAK4 and NAMPT, Leads to Downregulation of mTORC2 in Triple Negative Breast Cancer Cells. Chemical Research in Toxicology, v. 33, n. 2, p. 482–491, 17 fev. 2020.

COSKUN, TEOMAN *et al.* Effect of oncological treatment on serum adipocytokine levels in patients with stage II–III breast cancer. Molecular and Clinical Oncology, v. 4, n. 5, p. 893–897, maio 2016.

CREAN-TATE, Katie K.; REIZES, Ofer. Leptin regulation of cancer stem cells in breast and gynecologic cancer. Endocrinology, v. 159, n. 8, p. 3069–3080, 1 ago. 2018.

DALAMAGA, Maria; DIAKOPOULOS, Kalliope N.; MANTZOROS, Christos S. The Role of Adiponectin in Cancer: A Review of Current Evidence. Endocrine Reviews, v. 33, n. 4, p. 547–594, 1 ago. 2012.

DESHMUKH, Sachin K. *et al.* Resistin and interleukin-6 exhibit racially disparate expression in breast cancer patients, display molecular association and promote growth and aggressiveness of tumor cells through STAT3 activation, 14 march. 2015.

DESHMUKH, Sachin K. *et al.* Resistin potentiates chemoresistance and stemness of breast cancer cells: Implications for racially disparate therapeutic outcomes. Cancer Letters, v. 396, p. 21–29, 28 jun. 2017.

DESHMUKH, Sachin Kumar *et al.* Resistin induces LIN28A-mediated let-7a repression in breast cancer cells leading to IL-6 and STAT3 upregulation. Cancers, v. 13, n. 18, 1 set. 2021.

DESIGNED RESEARCH; Y, Z. Y. G.; PER-FORMED RESEARCH; Y, Q. H. G. Adipocytes promote breast tumorigenesis through TAZ-dependent secretion of Resistin CELL BIOLOGY. PNAS, v. 117, n. 52, p. 33295–33304, 2005.

DEVERICKS, Emily N. *et al.* The obesity-breast cancer link: a multidisciplinary perspective. Cancer and Metastasis Reviews Springer, , 1 set. 2022.

FLORES, Eva M. *et al.* One year follow-up on a randomized study investigating serratus anterior muscle and pectoral nerves type I block to reduced neuropathic pain descriptors after mastectomy. Scientific Reports, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.

FRUGÉ, Andrew D. *et al.* Fecal Akkermansia muciniphila is associated with body composition and microbiota diversity in overweight and obese women with breast cancer participating in a presurgical weight loss trial, 09 may. 2020.

GARCÍA-ESTEVEZ, Laura; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Silvia; MORENO-BUENO, Gema. The Leptin Axis and Its Association With the Adaptive Immune System in Breast Cancer. Frontiers in Immunology Frontiers Media S.A. 15 nov. 2021.

GAROFALO, Cecilia; SURMACZ, Eva. Leptin and cancer. Journal of Cellular Physiology, abr. 2006.

GOURGUE, Florian *et al.* Obesity and triple-negative-breast-cancer: Is apelin a new key target? Journal of Cellular and Molecular Medicine, v. 24, n. 17, p. 10233–10244, 1 set. 2020.

GOURGUE, Florian *et al.* Tumor apelin and obesity are associated with reduced neoadjuvant chemotherapy response in a cohort of breast cancer patients. Scientific Reports, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

GRETEMAN, Breanna B. *et al.* Cancer-related health behaviors during the COVID 19 pandemic in geographically diverse samples across the US. BMC Cancer, v. 25, n. 1, p. 50, 1 dez. 2025.

GROSSMANN, M. E. *et al.* Effects of adiponectin on breast cancer cell growth and signaling. British Journal of Cancer, v. 98, n. 2, p. 370–379, 29 jan. 2008.

GROSSMANN, Michael E.; CLEARY, Margot P. The balance between leptin and adiponectin in the control of carcinogenesis - Focus on mammary tumorigenesis. Biochimie, out. 2012.

GU, Fangyi *et al.* Leptin and leptin receptor genes in relation to premenopausal breast cancer incidence and grade in Caucasian women. Breast Cancer Research and Treatment, jan. 2012.

GU, Li *et al.* Association of serum leptin with breast cancer; A meta-analysis. Medicine (United States), v. 98, n. 5, 2019.

GUO, Shanchun *et al.* Oncogenic role and therapeutic target of leptin signaling in breast cancer and cancer stem cells. Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer, abr. 2012.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell, 4 mar. 2011.

HAO, Ji Qing *et al.* Association between circulating leptin concentration and G-2548A gene polymorphism in patients with breast cancer: A meta-analysis. Archives of Medical Science Termedia Publishing House Ltd. 2019.

HASHEMI, Mohammad *et al.* Association between rs1862513 and rs3745367 Genetic Polymorphisms of Resistin and Risk of Cancer: A Meta-Analysis. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, 1 out. 2018.

HIENSCH, Anouk E. *et al.* Inflammation Mediates Exercise Effects on Fatigue in Patients with Breast Cancer. Medicine and Science in Sports and Exercise, v. 53, n. 3, p. 496–504, 1 mar. 2021.

HOMBACH-KLONISCH, Sabine *et al.* HMGA2 as a functional antagonist of PARP1 inhibitors in tumor cells. Molecular Oncology, v. 13, n. 2, p. 153–170, 1 fev. 2019.

ISHIKAWA, Makoto; KITAYAMA, Joji; NAGAWA, Hirokazu. Enhanced Expression of Leptin and Leptin Receptor (OB-R) in Human Breast Cancer, 1 jun. 2004.

JIANG, Junjie *et al.* The Combined Clinical Diagnosis of TNF- α, TSH, and p185 Protein in Breast Cancer. Journal of Oncology, v. 2022, 2022.

JIN, Tong Yi *et al.* LEP as a potential biomarker in prognosis of breast cancer: Systemic review and meta analyses (PRISMA). Medicine (United States) Lippincott Williams and Wilkins, 20 ago. 2021.

KHOSRAVI, Nasim *et al.* Effect of 6 months of aerobic training on adipokines as breast cancer risk factors in postmenopausal women: A randomized controlled trial. Journal of Cancer Research and Therapeutics, v. 14, n. 6, p. 1336–1340, 1 out. 2018.

KIECOLT-GLASER, Janice K. *et al.* Breast cancer survivors’ typhoid vaccine responses: Chemotherapy, obesity, and fitness make a difference. Brain, Behavior, and Immunity, v. 103, p. 1–9, 1 jul. 2022.

KNUTSON, Todd P.; LANGE, Carol A. Tracking progesterone receptor-mediated actions in breast cancer. Pharmacology and Therapeutics Elsevier Inc. 2014.

KOCHUMON, Shihab *et al.* TNF-α increases ip-10 expression in MCF-7 breast cancer cells via activation of the JNK/c-jun pathways. Biomolecules, v. 11, n. 9, 1 set. 2021.

KOLAK, Agnieszka *et al.* Primary and secondary prevention of breast cancer. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, v. 24, n. 4, p. 549–553, 2017.

LANDECHO, M. F. *et al.* Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections – Covid-19 as a case study. European Journal of Internal Medicine Elsevier B.V. 1 set. 2021.

LANDSKRON, Glauben *et al.* Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. Journal of Immunology Research, 2014.

LEE, Jung Ok *et al.* Resistin, a fat-derived secretory factor, promotes metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells through ERM activation. Scientific Reports, v. 6, 5 jan. 2016.

LEE, Kyuwan *et al.* The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. Current Oncology Reports Current Medicine Group LLC 1, 1 maio 2019.

LI, Jiajia; HAN, Xianghui. Adipocytokines and breast cancer. Current Problems in Cancer, v. 42, n. 2, p. 208–214, 1 mar. 2018.

LI, Jinxia *et al.* Effects of Mind-Regulation Acupuncture Therapy on Serum Ghrelin, Gastric Inhibitory Polypeptide, Leptin, and Insulin Levels in Breast Cancer Survivors with Cancer-Related Fatigue: A Randomized Controlled Trial. International Journal of General Medicine, v. 16, p. 1017–1027, 2023.

LI, Yingpeng *et al.* Targeting NAD Metabolism: Rational Design, Synthesis and In Vitro Evaluation of NAMPT/PARP1 Dual-Target Inhibitors as Anti-Breast Cancer Agents. Molecules (Basel, Switzerland), v. 29, n. 12, 14 jun. 2024.

LIPSEY, Crystal C. *et al.* Oncogenic role of leptin and Notch interleukin-1 leptin crosstalk outcome in cancer. World Journal of Methodology, v. 6, n. 1, p. 43, 2016.

LIU, Zhenyu *et al.* Resistin confers resistance to doxorubicin-induced apoptosis in human breast cancer cells through autophagy induction. Am J Cancer Res, 15 march. 2017.

LIU1, Pengcheng *et al.* Lack of association between LEPR Q223R polymorphisms and cancer susceptibility: Evidence from a meta-analysis. 2014

LYNCE, Filipa *et al.* TBCRC 039: a phase II study of preoperative ruxolitinib with or without paclitaxel for triple-negative inflammatory breast cancer. Breast Cancer Research, v. 26, n. 1, 1 dez. 2024.

MAHMOUDI, Touraj *et al.* Gly972Arg variant of insulin receptor substrate 1 gene and colorectal cancer risk in overweight/ obese subjects. International Journal of Biological Markers, v. 31, n. 1, p. e68–e72, 1 jan. 2016.

MARONI, Paola. Leptin, adiponectin, and Sam68 in bone metastasis from breast cancer. International Journal of Molecular Sciences MDPI AG, 1 fev. 2020.

MASUDA, Takaaki *et al.* Phase I dose-escalation trial to repurpose propagermanium, an oral CCL2 inhibitor, in patients with breast cancer. Cancer Science, v. 111, n. 3, p. 924–931, 1 mar. 2020.

MAYORAL, Laura Perez Campos *et al.* Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. The Indian journal of medical research NLM (Medline), 1 jan. 2020.

MCDONALD, Elizabeth S. *et al.* Clinical diagnosis and management of breast cancer. Journal of Nuclear Medicine, v. 57, p. 9S-16S, 1 fev. 2016.

MELCHIOR V; FUCHS S; SCANTAMBURLO G. Vignette thérapeutique. Obésité et troubles du comportement alimentaire. 2021

MENTOOR, Ilze *et al.* Decreased Efficacy of Doxorubicin Corresponds With Modifications in Lipid Metabolism Markers and Fatty Acid Profiles in Breast Tumors From Obese vs. Lean Mice. Frontiers in Oncology, v. 10, 17 mar. 2020.

MOHAMMED, Amera Kamal. Comparison of TNF-α and IL-19 concentrations at different stages of breast cancer. Journal of Medicine and Life, v. 15, n. 6, p. 845–849, 2022.

MOTAWI, Tarek MK *et al.* Significance of Some Non-Invasive Biomarkers in the Early Diagnosis and Staging of Egyptian Breast Cancer Patients. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, v. 21, n. 11, p. 3279–3284, 2020.

MURPHY, J. Patrick *et al.* The NAD + Salvage Pathway Supports PHGDH-Driven Serine Biosynthesis. Cell Reports, v. 24, n. 9, p. 2381- 2391.e5, 28 ago. 2018.

NADADUR, Malini *et al.* The Effect of Reduced Dietary Fat and Soy Supplementation on Circulating Adipocytokines in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled 2-Month Trial. Nutrition and Cancer, v. 68, n. 4, p. 554–559, 18 maio 2016.

NEHME, Rawan *et al.* Targeting Adiponectin in Breast Cancer. Biomedicine MDPI, , 1 nov. 2022.

NEWMAN, Gale; GONZALEZ-PEREZ, Ruben Rene. Leptin-cytokine crosstalk in breast cancer. Molecular and Cellular Endocrinology, v. 382, n. 1, p. 570–582, 25 jan. 2014.

NIU, Jingping *et al.* The Association between Leptin Level and Breast Cancer: A Meta-Analysis. PLoS ONE, v. 8, n. 6, 27 jun. 2013.

OBI, Nadia *et al.* Association of circulating leptin, adiponectin, and resistin concentrations with long-term breast cancer prognosis in a German patient cohort. Scientific Reports, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

OLEA-FLORES, Monserrat *et al.* Signaling pathways induced by leptin during Epithelial–Mesenchymal transition in breast cancer. International Journal of Molecular Sciences MDPI AG, 6 nov. 2018.

OLEA-FLORES, Monserrat *et al.* New actors driving the epithelial–mesenchymal transition in cancer: The role of leptin. Biomolecules MDPI AG, 1 dez. 2020.

PAN, Hui *et al.* Association between serum leptin levels and breast cancer risk. Medicine (United States) Lippincott Williams and Wilkins, 1 jul. 2018.

PATRÍCIO, Miguel *et al.* Using Resistin, glucose, age and BMI to predict the presence of breast cancer. BMC Cancer, v. 18, n. 1, 2018.

PAVLOVA, Elitsa; STOJCHEVSKI, Radoslav; AVTANSKI, Dimiter. The effect of resistin on the redox state of breast cancer cells. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, v. 150, n. 1, 2024.

PEDERSEN, Rikke Nørgaard *et al.* The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years after Primary Diagnosis. Journal of the National Cancer Institute, v. 114, n. 3, p. 391–399, 1 mar. 2022.

PENG, Wei Zhao *et al.* Genetic alterations in LEP and ADIPOQ genes and risk for breast cancer: a meta-analysis. Frontiers in Oncology Frontiers Media S.A. 2023.

PHAM, Duc Vinh *et al.* Globular adiponectin inhibits breast cancer cell growth through modulation of inflammasome activation: Critical role of sestrin2 and AMPK signaling. Cancers, v. 12, n. 3, 1 mar. 2020.

PHAM, Duc Vinh; PARK, Pil Hoon. Adiponectin triggers breast cancer cell death via fatty acid metabolic reprogramming. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research, v. 41, n. 1, 1 dez. 2022.

PICHÉ, Marie Eve; TCHERNOF, André; DESPRÉS, Jean Pierre. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular diseases. Circulation Research Lippincott Williams and Wilkins, 22 maio 2020.

PODSEDNIK, Allison *et al.* Optical redox imaging of treatment responses to nampt inhibition and combination therapy in triple-negative breast cancer cells. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 11, 1 jun. 2021.

PURDY, Johanna C.; SHATZEL, Joseph J. The hematologic consequences of obesity. European Journal of Haematology Blackwell Publishing Ltd, 1 mar. 2021.

RAKHA, E. A.; ELLIS, Ian O. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. Journal of Clinical Pathology, dez. 2007.

RAY, Amitabha. Cancer and comorbidity: The role of leptin in breast cancer and associated pathologies. World Journal of Clinical Cases, v. 6, n. 12, p. 483–492, 2018.

REAM, Molly *et al.* Brief Post-Surgical Stress Management Reduces Pro-Inflammatory Cytokines in Overweight and Obese Breast Cancer Patients Undergoing Primary Treatment. Frontiers in Bioscience - Landmark, v. 27, n. 5, 2022.

REDDY NALABOLU, Mohan; PALASAMUDRAM, Kalyani; JAMIL, Kaiser. Adiponectin and Leptin Molecular Actions and Clinical Significance in Breast CancerInternational Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research IJHOSCR, 1 jan. 2014.

ROSENDAHL, Ann H. *et al.* Adipocytes and Obesity-Related Conditions Jointly Promote Breast Cancer Cell Growth and Motility: Associations with CAP1 for Prognosis. Frontiers in Endocrinology, v. 9, 22 nov. 2018.

ROULOT, Aurélie *et al.* Tumoral heterogeneity of breast cancer. Annales de biologie clinique, v. 74, n. 6, p. 653–660, 1 nov. 2016.

RUSSELL, George V.; PIERCE, Christine W.; NUNLEY, Loren. Financial Implications of Obesity. Orthopedic Clinics of North America, v. 42, n. 1, p. 123–127, 1 jan. 2011.

SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, Flora *et al.* Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. Frontiers in Oncology, v. 9, 18 jul. 2019.

SAT-MUÑOZ, Daniel *et al.* Adipocytokines and Insulin Resistance: Their Role as Benign Breast Disease and Breast Cancer Risk Factors in a High-Prevalence Overweight-Obesity Group of Women over 40 Years Old. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 19, n. 10, 1 maio 2022.

SAXENA, Neeraj K.; SHARMA, Dipali. Multifaceted leptin network: The molecular connection between obesity and breast cancer. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, v. 18, n. 3–4, p. 309–320, dez. 2013.

SAYAD, Soheila *et al.* Association of PON1, LEP and LEPR Polymorphisms with Susceptibility to Breast Cancer: A Meta-Analysis. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, , 1 ago. 2021.

SCHMIDT, S. *et al.* The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: Potential effects of exercise. Obesity Reviews, v. 16, n. 6, p. 473–487, 1 jun. 2015.

SHI1, Hui *et al.* Association of LEPR K109R polymorphisms with cancer risk: A systematic review and pooled analysis. 2014

SIM, Nicholas *et al.* TWEAK/Fn14 signalling driven super-enhancer reprogramming promotes pro-metastatic metabolic rewiring in triple-negative breast cancer. Nature Communications, v. 15, n. 1, 1 dez. 2024.

SONCINI, Debora *et al.* Nicotinamide phosphoribosyltransferase promotes epithelial-to-mesenchymal transition as a soluble factor independent of its enzymatic activity. Journal of Biological Chemistry, v. 289, n. 49, p. 34189–34204, 5 dez. 2014.

SPINA, Annamaria *et al.* Integrating leptin and cAMP pathways in triple-negative breast cancer cells. Frontiers in Bioscience, 1 jan. 2013

SUN, Eun Gene *et al.* Suppression of triple-negative breast cancer aggressiveness by LGALS3BP via inhibition of the TNF-α–TAK1–MMP9 axis. Cell Death Discovery, v. 9, n. 1, 1 dez. 2023.

TARIK SALMAN *et al.* Apelin levels and aromatase inhibitors in breast cancer 1420. 2016

TAROENO-HARIADI, Kartika W. *et al.* Obesity, leptin, and deregulation of microRNA in lipid metabolisms: their contribution to breast cancer prognosis. Diabetology and Metabolic Syndrome BioMed Central Ltd, 1 dez. 2021.

TIAINEN, Leena *et al.* Low Plasma IL-8 Levels During Chemotherapy Are Predictive of Excellent Long-Term Survival in Metastatic Breast Cancer. Clinical Breast Cancer, v. 19, n. 4, p. e522–e533, 1 ago. 2019.

TOFFOLI, Elisa C. *et al.* Effects of physical exercise on natural killer cell activity during (neo)adjuvant chemotherapy: A randomized pilot study. Physiological Reports, v. 9, n. 11, 1 jun. 2021.

TRAVELLI, Cristina *et al.* Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase (eNAMPT) neutralization counteracts T cell immune evasion in breast cancer. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, v. 11, n. 10, 25 out. 2023.

TRAYHURN, Paul; WOOD, I. Stuart. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. British Journal of Nutrition, v. 92, n. 3, p. 347–355, set. 2004.

VALLEGA, Karin A. *et al.* Elevated Resistin Gene Expression in African American Estrogen and Progesterone Receptor Negative Breast Cancer. PLoS ONE, v. 11, n. 6, 1 jun. 2016.

WANG, Chao Qun *et al.* Impacts of RETN genetic polymorphism on breast cancer development. Journal of Cancer, v. 11, n. 10, p. 2769–2777, 2020.

WANG, Yen Yun *et al.* Adipocytokines visfatin and resistin in breast cancer: Clinical relevance, biological mechanisms, and therapeutic potential. Cancer Letters, v. 498, p. 229–239, 1 fev. 2021.

WANG, Yen Yun *et al.* ADSCs stimulated by resistin promote breast cancer cell malignancy via CXCL5 in a breast cancer coculture model. Scientific Reports, v. 12, n. 1, 1 dez. 2022.

WANG, Ziliang; HAN, Xiaoting. Efficacy of albumin-bound paclitaxel in the treatment of advanced refractory breast cancer and its effect on serum resistin. JBUON, v. 25, n. 2, p. 681–687, 2020.

WILKINSON, Louise; GATHANI, Toral. Understanding breast cancer as a global health concern. British Journal of Radiology British Institute of Radiology, 2022.

YAN, Wanjun *et al.* Association between leptin (-2548G/A) genes polymorphism and breast cancer susceptibility: A meta-Analysis. Medicine (United States), v. 95, n. 4, 2016.

ZARE MOAIEDI, Maasoumeh *et al.* The association between mrna expression of resistin, tnf-α, il-6, il-8, and er-α in peripheral blood mononuclear cells and breast cancer. Turkish Journal of Medical Sciences, v. 51, n. 3, p. 1345–1353, 2021.

ZEIDAN, Bashar *et al.* Increased circulating resistin levels in early-onset breast cancer patients of normal body mass index correlate with lymph node negative involvement and longer disease free survival: A multi-center POSH cohort serum proteomics study. Breast Cancer Research, v. 20, n. 1, 22 mar. 2018.

ZENG, Yue *et al.* Combined high resistin and EGFR expression predicts a poor prognosis in breast cancer. BioMed Research International, v. 2020, 2020.

ZHOU, Yanan *et al.* Effects of exercise on inflammatory factors and IGF system in breast cancer survivors: a meta-analysis. BMC Women’s Health, v. 22, n. 1, p. 1–14, 1 dez. 2022.

ZORODDU, Stefano *et al.* Resistin and omentin in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Clínica Chimica Acta, v. 562, p. 119838, 15 ago. 2024.