



## Genes Relacionados à Obesidade e o Carcinoma Epidermóide de Boca: uma Análise Bioinformática

*Naiara Alves Maciel Schiavinato, Alfredo Maurício Batista de Paula, Lucyana Conceição Farias*

### Introdução

A obesidade é cada vez mais reconhecida como um fator de risco para o câncer. Na carcinogênese, suspõem-se que as alterações moleculares possam estar associadas com a obesidade, por meio da desregulação do metabolismo e liberação de moléculas sinalizadoras (fatores endócrinos, fatores de crescimento e mediadores inflamatórios). É importante entender os processos biológicos que ligam a obesidade e o câncer, a fim de conhecer novos alvos moleculares para o desenvolvimento de melhores estratégias terapêuticas para o tratamento da doença [1].

Os mecanismos pelos quais a obesidade pode favorecer a carcinogênese, provavelmente, varia de acordo com o local do tumor [2]. Além disso, diversas alterações sistêmicas associadas à obesidade, tais como alterações na sinalização mediada pela insulina e seus receptores, podem contribuir para o crescimento de qualquer tipo de câncer. Neste mecanismo, os elementos da cascata de sinalização podem levar à proliferação anormal de células, a angiogênese, a glicólise e a apoptose, favorecendo, assim, a tumorigênese e metástases [3].

A obesidade parece estar associada com maior risco de desenvolver formas agressivas de carcinoma epidermóide de boca (CEB), sendo observada uma relação positiva entre obesidade e câncer agressivo [4]. Por outro lado, em um estudo conduzido com o mesmo objetivo, não foi observada uma associação entre obesidade e risco de desenvolvimento de CEB [5].

Dessa forma, ao contrário do que ocorre com outros tipos de cânceres, pouco se sabe a respeito dos efeitos da obesidade sobre a incidência, patogênese e prognóstico do CEB. Assim, este trabalho teve como objetivo investigar, por meio de análise bioinformática, genes relacionados com a obesidade, que podem, possivelmente, estar associados com o CEB, contribuindo para a elucidação das vias que ligam a obesidade e o câncer bucal.

### Material e métodos

#### A. Busca de genes relacionados com a obesidade e o carcinoma epidermóide de boca

Várias estratégias têm sido implementadas com o objetivo de buscar os principais genes envolvidos na obesidade e câncer da cavidade oral. Neste trabalho, os genes foram identificados por meio de dados de pesquisa interativos utilizando o site GeneCards (<http://www.genecards.org/>). Dessa forma, uma consulta sistemática dos genes relacionados com a obesidade e câncer bucal usando o GeneCards foi realizada inserindo as palavras-chave "obesidade e câncer bucal". Os genes pesquisados no GeneCards foram selecionados com o grau de confiança superior ou igual a 7,0. Só foram considerados genes humanos. Assim, foi possível identificar uma lista de genes potencialmente envolvidos na patogênese de ambas as condições: obesidade e câncer de boca.

#### B. Estudo da rede de interações

Com o objetivo de avaliar a interação entre os genes selecionados na etapa anterior, foi construída uma rede de interação. A construção da rede de interações foi realizada utilizando o software web-disponível STRING (versão 9.1), considerando-se as interações diretas e indiretas com um alto grau de confiança (acima de 0,90). Assim, foi possível identificar genes com um papel já estabelecido na obesidade, e que, potencialmente, podem estar envolvidos no CEB.

### Resultados

#### A. Investigação de genes relacionados com a obesidade e o CEB

Na pesquisa realizada por meio do GeneCards, inserindo as palavras-chave "obesidade e câncer bucal", foi possível identificar 112 genes envolvidos ou potencialmente envolvidos na obesidade e câncer oral. Esta foi a primeira evidência da possibilidade de ligação entre a obesidade e o CEB.



## B. Rede de interações

Nesta análise da rede de interações foram encontrados 98 genes que interagem direta ou indiretamente (nível de confiança > 0,90). Essa interação dos genes pode ser responsável pela ligação entre o câncer oral e a obesidade. Alguns desses genes foram descritos na literatura como fortes candidatos a desempenhar um papel importante no desenvolvimento de tumores, fazendo uma ligação entre obesidade e CEB. A figura 1 mostra o mapa de interação a partir do conjunto de genes previamente selecionados.

## Discussão

Sabe-se que o desenvolvimento de uma doença pode estar associada não apenas a ação de uma única molécula, mas provavelmente como consequência de interações encontradas em muitas células. Por isso, é essencial entender as possibilidades de interações entre os componentes de um sistema biológico e seus processos, tornando possível o desenvolvimento de estratégias de intervenção em alvos específicos e coordenados.

Este trabalho apresenta evidências de interação entre genes que desempenham uma importância nos mecanismos de ambos os processos patológicos, obesidade e CEB. Assim, através dessa análise preliminar, *in silico*, sugere-se uma possível influência da obesidade no mecanismo molecular da carcinogênese de boca.

Pesquisas que investigaram a associação entre o índice de massa corporal (IMC), sobrepeso ou obesidade e o risco para o câncer bucal são escassos na literatura científica. Dados mostram que esses parâmetros clínicos foram inversamente associados com o câncer oral. Os mecanismos de explicação para este fato ainda não foram estabelecidos [6]. Além disso, é muito importante ressaltar que resultados como estes podem ser controversos por causa da perda de peso que ocorre anterior ao diagnóstico de câncer [6]. Da mesma forma, fortes evidências mostram que a magreza é um fator de risco para o carcinoma de cabeça e pescoço, independente dos efeitos de confusão do tabagismo e consumo de álcool [7]. Em outro estudo, embora o carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço não tenha sido associado com a obesidade, sugeriu-se que a obesidade pode causar problemas na avaliação do tumor e aumentar a taxa de complicações cirúrgicas [8]. Por outro lado, um estudo demonstrou que os indivíduos obesos, em comparação com os indivíduos de peso normal, tinham um risco de morte por CEB aumentado cerca de 05 vezes. Além disso, a obesidade foi mostrada como um preditor independente de risco de morte em pacientes com câncer de língua em estágio inicial [4]. Em adenocarcinoma de esôfago, foi identificado um aumento do risco para esse tipo de câncer cerca de 2-3 vezes em indivíduos com sobrepeso e obesidade; o risco era um pouco maior em obesos comparados com indivíduos com excesso de peso, o que sugere que a obesidade pode ser uma causa de adenocarcinoma de esôfago [9].

## Considerações finais

Dada a controvérsia da associação entre obesidade e CEB e da escassez de dados disponíveis na literatura, este estudo foi apenas mais um passo no sentido de encontrar respostas para as perguntas, até então indefinidas, sobre o papel dos genes relacionados à obesidade na proliferação celular e angiogênese no desenvolvimento do CEB. Assim, este trabalho, na tentativa de demonstrar a ação de genes da obesidade na carcinogênese deste tipo de tumor, serve como incentivo para buscar respostas para a pergunta: a obesidade é um fator de risco para o CEB, como bem como cânceres em outros sítios?

## Referências

- [1] Sundaram S, Johnson AR, Makowski L. Obesity, metabolism and the microenvironment: Links to cancer. *Journal of carcinogenesis*. 2013;12:19.
- [2] Ceschi M GF, Moch H, Eichholzer M, Probst-Hensch NM. Epidemiology and pathophysiology of obesity as cause of cancer. *Swiss Med Wkly* 2007. p. 7.
- [3] Hursting SD LL, Wheatley KW, Rogers CJ, Colbert LH, Nunez NP, Perkins SN. Reducing the weight of cancer: mechanistic targets for breaking the obesity-carcinogenesis link. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:11.
- [4] Iyengar NM KA, Morris PG, Morris LG, Zhou XK, Ghossein RA, Pino A, Fury MG, Pfister DG, Patel SG, Boyle JO, Hudis CA, Dannenberg AJ. Impact of obesity on the survival of patients with early-stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer* 2014;120(7):8.
- [5] Hou WK XY, Yu T, Zhang L, Zhang WW, Fu CL, Sun Y, Wu Q, Chen L. Adipocytokines and breast cancer risk. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120:5.
- [6] Radoi L P-BS, Cyr D, Papadopoulos A, Guida F, Tarnaud C, Menvielle G, Schmaus A, Céné S, Carton M, Lapôtre-Ledoux B, Delafosse P, Stückler I, Luce D. Body mass index, body mass change, and risk of oral cavity cancer: results of a large population-based case-control study, the ICARE study. *Cancer Causes Control*. 2013;24:12.
- [7] Gaudet MM OA, Chuang SC, Berthiller J, Zhang ZF, Lissowska J, Zaridze D, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Schwartz SM, Rudnai P, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Menezes A, Matos E, Bucur A, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Kelsey K, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wunsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Chen C, Castellsague X, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Hashibe M. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Int J Epidemiol* 2010;39:12.
- [8] Deneuve S1 TH, Eghiaian A, Temam S. Management and outcome of head and neck squamous cell carcinomas in obese patients. *Oral Oncol* 2011;47:5.



**FEPEG** | FÓRUM DE ENSINO,  
PESQUISA, EXTENSÃO  
E GESTÃO

TRABALHOS CIENTÍFICOS APRESENTAÇÕES ARTÍSTICAS E CULTURAIS DEBATES MINICURSOS E PALESTRAS

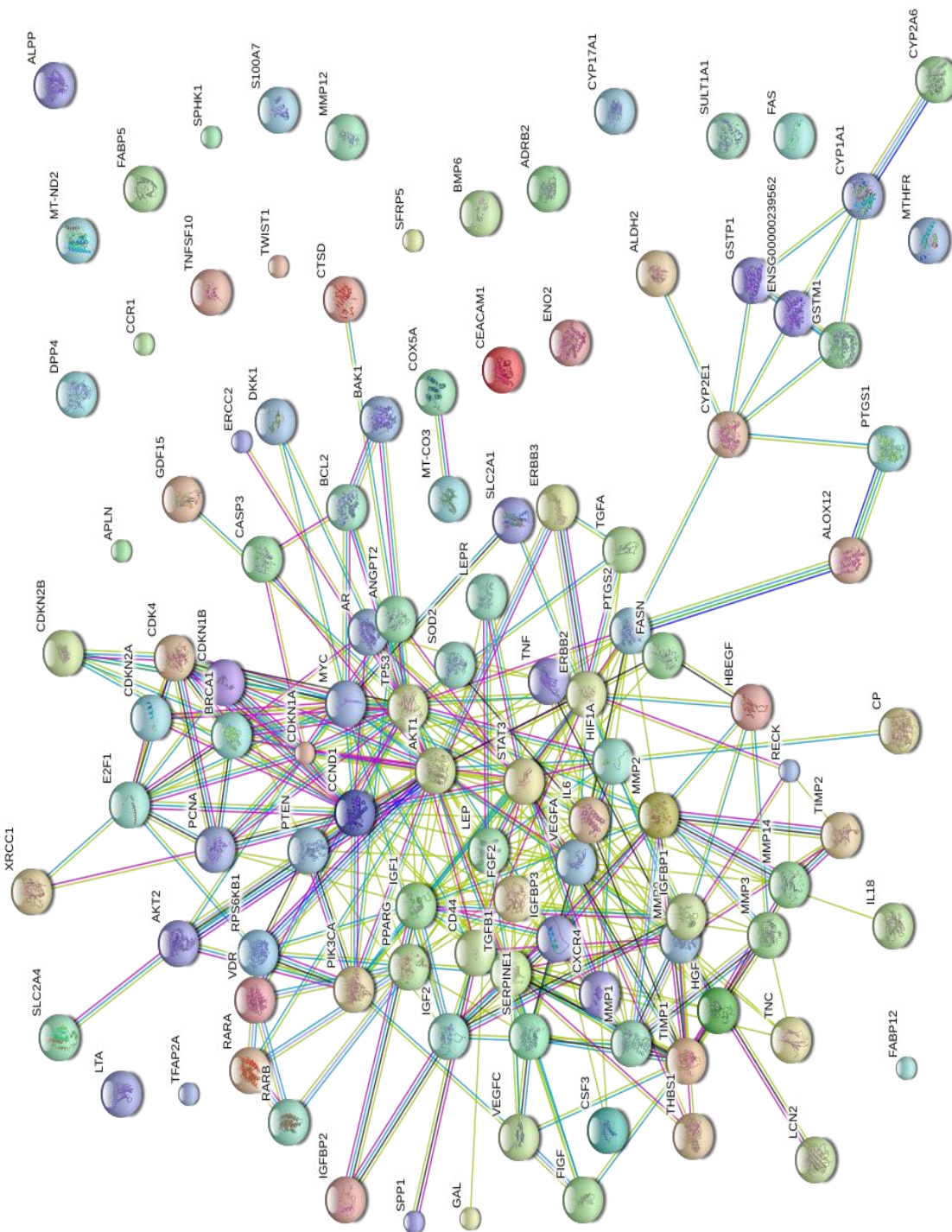
23 A 26 SETEMBRO DE 2015  
Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

ISSN 1806-549X

A HUMANIZAÇÃO NA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO



- [9] Abnet CC, Freedman ND, Hollenbeck AR, Fraumeni JF, Jr., Leitzmann M, Schatzkin A. A prospective study of BMI and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma. *European journal of cancer*. 2008 Feb;44(3):465-71.



**Figura 1.** Mapa da interação entre genes que podem ser responsáveis pela ligação entre o carcinoma epidermóide de boca e obesidade (nível de confiança > 0,90).