

O impacto da disbiose na progressão do câncer de mama

The impact of dysbiosis on breast cancer progression

El impacto de la disbiosis en la progresión del cáncer de mama

Larissa Roque Monteiro de Castro^{1*}, Gabriele Fialho Silveira¹, Isadora Assis Caiado Fraga², Luiza Pimenta Lima Santos², Paula Andrade Ferreira², Adirson Monteiro de Castro³.

RESUMO

Objetivo: Avaliar e revisar a correlação imune da disbiose na progressão do câncer de mama (CM). **Revisão bibliográfica:** A flora bacteriana contribui positivamente para as funções nutritivas, imunomoduladoras e metabólicas do organismo, entretanto possui um equilíbrio que se interrompido pode resultar em consequências sistêmicas, incluindo efeitos pró-carcinogênicos. Existe relação comprovada do microbioma intestinal em equilíbrio e da manutenção da saúde do hospedeiro, não apenas por interações locais, mas por meio alterações metabólicas sistêmicas, com produção de metabólitos envolvidos na oncogênese ou na supressão tumoral, e por meio da modulação do sistema imune e dos processos inflamatórios. Os resultados sugerem uma ligação entre disbiose e CM, podendo influenciar em implicações diagnósticas e terapêuticas.

Considerações finais: Dessa forma, a disbiose presente em diferentes tecidos é passível de afetar outros órgãos, e cada perfil pode afetar o sistema imune distintamente - ou exacerbando-o, ou suprimindo-o. No entanto, ainda são necessários estudos com maior enfoque na pesquisa sobre o perfil de disbiose de cada paciente, para posteriormente, reconsiderar a análise no estadiamento do CM. Além disso, há associação da alteração da microbiota própria do tecido mamário com o risco do desenvolvimento do CM, apesar de não se saber ao certo o mecanismo.

Palavras-chave: Microbioma gastrointestinal, Câncer de mama, Disbiose.

ABSTRACT

Objective: To evaluate and review the immune correlation of dysbiosis in the progression of breast cancer (CM). **Bibliographic review:** The bacterial flora contributes positively to the body's nutritional, immunomodulatory and metabolic functions, however it has a balance that, if interrupted, can result in systemic consequences, including pro-carcinogenic effects. There is a proven relationship between the intestinal microbiome in balance and the maintenance of the health of the host, not only through local interactions, but through systemic metabolic alterations, with the production of metabolites involved in oncogenesis or tumor suppression, and through the modulation of the immune system and inflammatory processes. The results suggest a link between dysbiosis and CM, which may influence diagnostic and therapeutic implications. **Final considerations:** In this way, dysbiosis present in different tissues is likely to affect other organs, and each profile can affect the immune system distinctly - either by exacerbating it, or by suppressing it. However, studies with a greater focus on research on the dysbiosis profile of each patient are still needed, to later reconsider the analysis on the staging of CM. In addition, there is an association between the alteration of the microbiota specific to breast tissue and the risk of developing CM, although the mechanism is not known for certain.

Key words: Gut bacteria, Breast cancer, Dysbiosis.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar y revisar la correlación inmunológica de la disbiosis en la progresión del cáncer de mama (MC). **Revisión bibliográfica:** La flora bacteriana contribuye positivamente a las funciones nutricionales, inmunomoduladoras y metabólicas del organismo, sin embargo tiene un equilibrio que, si se interrumpe, puede resultar en consecuencias sistémicas, incluyendo efectos pro-cancerígenos. Existe una relación probada

¹ Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte - MG. *E-mail: larissarmcastro@gmail.com.

² Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte – MG.

³ Colégio de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Belo Horizonte – MG.

entre el microbioma intestinal en equilibrio y el mantenimiento de la salud del huésped, no solo a través de interacciones locales, sino a través de alteraciones metabólicas sistémicas, con la producción de metabolitos implicados en la oncogénesis o supresión tumoral, y mediante la modulación de el sistema inmunológico y los procesos inflamatorios. Los resultados sugieren un vínculo entre la disbiosis y la MC, que puede influir en las implicaciones diagnósticas y terapéuticas. **Consideraciones finales:** de esta manera, es probable que la disbiosis presente en diferentes tejidos afecte a otros órganos, y cada perfil puede afectar al sistema inmunológico de manera distinta, ya sea exacerbarlo o suprimirlo. Sin embargo, aún se necesitan estudios con un mayor enfoque en la investigación del perfil de disbiosis de cada paciente, para luego reconsiderar el análisis sobre la estadificación de la MC. Además, existe una asociación entre la alteración de la microbiota específica del tejido mamario y el riesgo de desarrollar MC, aunque el mecanismo no se conoce con certeza.

Palabras clave: Microbioma gastrointestinal, Cáncer de mama, Disbiosis.

INTRODUÇÃO

O microbioma - habitação do corpo humano por bactérias, vírus e fungos - possui inúmeras funções importantes para a manutenção da saúde e para o surgimento de doenças. A colonização pelos micro-organismos possui importante influência nos processos metabólicos, no funcionamento do sistema imunológico, na produção de vitaminas e de algumas substâncias que favorecem o funcionamento de diversos órgãos e previnem o surgimento de algumas doenças (THOMAS S, et al., 2017; ARMSTRONG H, et al., 2018). A situação de simbiose é observada quando existe equilíbrio entre micro-organismos comensais e patogênicos.

No entanto, cada indivíduo possui uma composição microbiana particular, que sofre influência dos tipos de bactérias adquiridas por transmissão vertical materna, pela composição genética do indivíduo, pela dieta, pelo uso de medicamentos, pelas infecções intestinais e pelo estresse (ARMSTRONG H, et al., 2018). Quando ocorre o desequilíbrio da microbiota, com aumento das bactérias patogênicas e diminuição das bactérias comensais, ocorre a situação de disbiose, que pode estar associado ao aparecimento de algumas doenças, muitas delas, associadas ao trato gastrointestinal, como doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino irritável e constipação e outras sistêmicas como obesidade e diabetes ou autismo (THOMAS S, et al., 2017).

O câncer de Mama é um carcinoma caracterizado por proliferação celular atípica com perda da diferenciação celular (INCA, 2020). Em 2018, correspondeu a aproximadamente onze por cento dos novos casos de câncer por ano no mundo, em ambos os sexos e em todas as idades, comprovando a importância de estudos referentes a essa neoplasia (WHO, 2020). Existem diversos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, como idade, fatores endócrinos e metabólicos, história ginecológica obstétrica, fatores comportamentais, ambientais e genéticos (INCA, 2020).

Mulheres a partir dos 50 anos de idade, que estiveram expostas ao estímulo estrogênico - endógeno, por menarca precoce e menopausa tardia, ou exógeno, pelo uso de contraceptivos orais -, que fazem ingestão de bebidas alcoólicas, tabagistas, acima do peso na pós-menopausa e que foram expostas a raios ionizantes, são especialmente favoráveis a essa evolução. De acordo com INCA (2020), os fatores genéticos estão associados com a mutação dos genes BRCA1 e BRCA2, representando apenas cinco a dez por cento dos totais de casos de câncer de mama. Em contrapartida, atividades físicas, gestações bem-sucedidas e lactação, são fatores protetores para essa neoplasia.

Estudos recentes revelam que a microbiota exerce extrema influência na progressão carcinogênica, decorrente de efeitos metabólicos e da sua ação sobre os neutrófilos (YANG Y, et al., 2013). A simbiose proporcionada pelo microbioma intestinal e os demais sistemas do corpo humano é um fator protetor para o desenvolvimento de câncer, sendo a disbiose um fator indutor da progressão do câncer de mama pela perda da homeostase (YANG Y, et al., 2013). Além disso, no tecido mamário, a microbiota também é dependente da alimentação e de fatores genéticos, sendo um modulador importante do risco e do desenvolvimento do CM (XUAN C, et al., 2014; SHEFLIN AM, et al., 2014).

Em relação às manifestações clínicas, o câncer de mama pode ser percebido em fases iniciais, na maioria dos casos, por meio de nódulo fixo e, geralmente indolor, avermelhamento e retração da pele da mama, alterações no mamilo, pequenos nódulos nas axilas ou no pescoço e/ou saída espontânea de líquido anormal pelos mamilos (INCA, 2020). As manifestações devem ser sempre investigadas e avaliadas em relação ao risco de se tratar de câncer de mama, visando a detecção e tratamento precoce.

Visando padronizar o rastreamento e o esclarecimento da população, o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), por meio da Comissão Nacional de Mamografia publicaram, em 2012, as recomendações para o rastreamento por imagem do câncer de mama no Brasil. Na publicação, o rastreamento mamográfico é recomendado anualmente para as mulheres entre 40 e 74 anos, e nas mulheres acima de 75 anos apenas as que apresentam expectativa de vida maior que 7 anos (URBAN LA, et al., 2012).

Entretanto, apesar da publicação em 2012, o Ministério da Saúde (MS) e o Instituto do Câncer (INCA) seguem as orientações da Organização Mundial de Saúde (OMS) referentes ao rastreamento mamográfico, determinando que seja ofertado para mulheres entre 50 e 69 anos, a cada dois anos, criando um debate acerca da melhor faixa etária para o rastreamento (INCA, 2020).

A divergência entre as idades para rastreamento é a principal diferença das recomendações para o rastreio entre as associações médicas, que ocorre por levarem em consideração diferentes quesitos, fatores e condições de saúde (SILVA RC, 2012).

Para o diagnóstico um nódulo ou outro sintoma suspeito nas mamas deve ser investigado para confirmação ou exclusão do câncer de mama. Em relação a investigação, além do exame clínico das mamas, os exames de imagem podem ser recomendados - mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética. No entanto, a confirmação diagnóstica apenas é realizada por meio da biópsia. A biópsia consiste na retirada de um fragmento do nódulo ou da lesão suspeita por meio de punções - extração por agulha - ou de uma pequena cirurgia. Dessa forma, o material retirado é analisado pelo patologista para a definição do diagnóstico (INCA, 2020).

Em relação ao tratamento, nas últimas décadas vêm ocorrendo muitos avanços no conhecimento sobre as variadas formas de apresentação da doença, das diversas terapêuticas disponíveis, e dos tratamentos disponíveis para o câncer de mama (INCA, 2020). Dentre as opções, pode optar por tratamento local - cirurgia e radioterapia - ou por tratamento sistêmico - quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica (consiste na terapia alvo nos dias de hoje). Além disso, quando a doença é diagnosticada no início, o tratamento possui maior potencial curativo, já no caso da doença possuir metástases - quando o câncer já se espalhou para outros órgãos -, o tratamento busca prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida (INCA, 2020).

No entanto, o tratamento do câncer varia de acordo com o estadiamento da doença, as características biológicas do tumor e as condições da paciente, como idade, menopausa, doenças preexistentes e preferências. Apesar de não existir formas de prevenir diretamente o câncer de mama, estudos determinam que 30% dos cânceres podem ser evitados com a adoção de hábitos saudáveis como atividades físicas, alimentação balanceada e saudável, peso corporal adequado, interrupção do tabagismo, redução do etilismo e redução do uso de hormônios sintéticos (INCA, 2020).

A presente revisão bibliográfica possui como objetivo reunir conhecimentos e pesquisas que abordam a correlação imune da disbiose na progressão do câncer, além da exposição de informações mais recentes sobre a disbiose e o câncer de mama. Diante disso, visamos informar os profissionais a respeito das novas pesquisas e conclusões a respeito do assunto.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa nas bases de dados resultou em sessenta e oito artigos. Diante disso foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, tais como: tempo de publicação do estudo a partir de 2012, tipo de estudo e qualidade dos dados fornecidos. Após análise criteriosa foram selecionados vinte artigos, que estão relacionados no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Síntese dos principais achados dos artigos selecionados.

Autores e ano	Principais achados
FLORES R, et al., 2012.	A riqueza e as funções microbianas intestinais, incluindo, mas não se limitando a β -glucuronidase, influenciam os níveis de estrogênios não ovarianos por meio da circulação entero-hepática. Portanto, a comunidade microbiana intestinal provavelmente afeta o risco de doenças relacionadas ao estrogênio em adultos mais velhos.
SHAPIRA I, et al., 2013.	A disbiose demonstrou diminuir os linfócitos circulantes e aumentar a proporção de neutrófilos para linfócitos, um achado que foi associado a uma redução da sobrevida em mulheres com câncer de mama. A disbiose também desempenha um papel na reciclagem de estrogênios através da circulação entero-hepática, aumentando a potência estrogênica no hospedeiro, que é outra das principais causas de malignidade da mama.
XUAN C, et al., 2014.	Os resultados sugerem uma ligação não reconhecida anteriormente entre disbiose e câncer de mama, que tem potenciais implicações diagnósticas e terapêuticas.
SHEFLIN AM, et al., 2014.	Estão crescendo as evidências de que o microbioma também funciona para promover a saúde e prevenir doenças, estimulando a apoptose e limitando a proliferação e a inflamação. Um microbioma em estado de equilíbrio ajuda a manter a saúde humana, mas como esse equilíbrio é interrompido por meio de processos inflamatórios, a comunidade muda e se torna vulnerável à invasão por organismos patogênicos.
GOEDERT JJ, et al., 2015.	As mulheres na pós-menopausa com câncer de mama recém diagnosticado tinham uma microbiota fecal que era menos diversa e com composição diferente em comparação com mulheres semelhantes sem câncer de mama. Os pacientes com câncer também apresentavam níveis mais elevados de estrogênios urinários, mas estes eram independentes das diferenças da microbiota. As descobertas sugerem que a microbiota intestinal pode afetar o risco de câncer de mama e pode fazê-lo por meio de vias independentes de estrogênio.
LAKRITZ JR, et al., 2015	Os elementos bacterianos da microbiota intestinal, na ausência de doença inflamatória evidente, contribuem para o caráter do tônus inflamatório subclínico e sistêmico do organismo dos mamíferos. Com base nesses achados, parece que o tônus inflamatório sistêmico, que é mediado, pelo menos em parte, por neutrófilos, afeta a evolução das lesões pré-neoplásicas para o câncer em epitélios com localização distante do intestino, como os das glândulas mamárias.

Autores e ano	Principais achados
ERDMAN SE e POUTAHIDIS T, 2015.	Os efeitos dos antibióticos indicam que as bactérias do trato gastrointestinal podem estar determinando o destino dos cânceres distais. Dados recentes implicam respostas desreguladas do hospedeiro a bactérias entéricas que levam a cânceres em locais extra-intestinais. Essas descobertas apontam para novas estratégias anticâncer destinadas a promover a homeostase do trato gastrointestinal.
KWA M, et al., 2016.	Mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama têm composição alterada e baixa diversidade independente de estrogênio em sua microbiota intestinal. Não se sabe se eles afetam o risco e o prognóstico do câncer de mama.
BHATT AP, et al., 2017.	A disbiose parece ser um precursor da tumorigênese, e não apenas precede o início da doença, mas também se propaga ao longo do curso da progressão do tumor. Manter a eubiose, ou uma composição ótima da microbiota, é a chave para prevenir eventos que podem iniciar a doença. A presença ou ausência de membros específicos da comunidade bacteriana, ou mesmo de seus metabólitos, pode alterar a prevalência, gravidade e tratamento do câncer e pode servir como biomarcadores de prognóstico.
MANI S, 2017.	O microbioma do intestino pode desempenhar duas funções no câncer, uma que promove a progressão maligna e outra que usa seletivamente subconjuntos para promover imunidade antitumoral no contexto de quimioimunoterapia.
BANERJEE S, et al., 2018.	Os dados demonstram pela primeira vez que as assinaturas microbianas de receptor triplo positivo e receptor triplo negativo são distintas e significativamente diferentes. As características únicas das assinaturas microbianas associadas ao câncer de mama fornecem potencialmente certas ferramentas para o diagnóstico e tratamento específicos desses cânceres.
FERNÁNDEZ MF, et al., 2018.	A associação entre a microbiota feminina e o câncer de mama foi explorada até certo ponto até o momento. No entanto, ainda não está claro se a microbiota do hospedeiro é causadora ou contribuinte para esta doença. Vale ressaltar que a maioria dos dados disponíveis até o momento sugere o papel de agentes microbianos específicos presentes no microambiente da mama e/ou intestino nesta doença. Os mecanismos exatos subjacentes às observações clínicas descritas nesta revisão ainda precisam ser totalmente compreendidos.

Autores e ano	Principais achados
PARIDA S e SHARMA D, 2019.	Uma comunidade de micróbios pode se comunicar com as células hospedeiras induzindo vias de sinalização a jusante e modulando vários aspectos do crescimento do câncer de mama e progressão metastática e uma melhor compreensão da disbiose microbiana pode reduzir potencialmente o risco de câncer de mama e melhorar os resultados do câncer de mama pacientes.
CHEN J, et al., 2019.	O tecido mamário tem um microbioma distinto, com espécies específicas enriquecidas no próprio tecido mamário, bem como no aspirado do mamilo e bactérias intestinais de mulheres com câncer de mama. A mama e os microbiomas associados podem modular a resposta terapêutica e servir como biomarcadores potenciais para o diagnóstico e estadiamento do câncer de mama.
KIRKUP BM, et al., 2019.	A suplementação de animais com um coquetel de antibióticos leva a alterações da microbiota intestinal e é acompanhada por significativa aceleração do crescimento tumoral. Através do uso de um antibiótico administrado rotineiramente em pacientes com câncer de mama, mostrou-se que o crescimento do tumor também é afetado significativamente.
MIKÓ E, et al., 2019.	O microbioma intestinal demonstrou produzir ou modificar metabólitos, que, através da circulação, chegam a locais distantes, como como a mama, onde modulam a função das células cancerosas. Esses metabólitos parecem ser constituintes importantes do microambiente tumoral.
MENG S, et al., 2018.	Confirma-se a presença de microbiota específica no tecido tumoral mamário usando NGS, explorando as diferenças nos perfis do microbioma nos tecidos mamários entre doenças benignas e malignas. Além disso, a correlação entre a microbiota e os estados do tumor ou grau histológico implica que a microbiota no tecido mamário pode ser usada no monitoramento da progressão da doença no câncer de mama. Ainda não se sabe se as diferenças nessas comunidades microbianas vão promover a carcinogênese e se isso se deve ao aumento ou à redução de certas bactérias na produção de células cancerígenas.
HIEKEN T, et al., 2016.	Confirma-se a presença de um microbioma de tecido mamário distinto usando métodos independentes de cultura para analisar amostras obtidas e processadas em condições assépticas. Além disso, mostra-se pela primeira vez que este microbioma do tecido mamário é distinto do tecido da pele da mama sobreposto, bem como das amostras de pele e esfregaço bucal. Além disso, identifica-se diferenças significativas na composição microbiana do microambiente do tecido mamário em pacientes com doença benigna versus maligna.

Fonte: Castro LRM, et al., 2021.

Disbiose intestinal

A flora bacteriana contribui positivamente para as funções nutritivas, imunomoduladoras e metabólicas do organismo, entretanto possui um equilíbrio que se interrompido pode resultar em consequências sistêmicas, incluindo efeitos pró-carcinogênicos (BHATT AP, et al., 2017). Inúmeros mecanismos mediados pela microbiota promovem ou inibem a tumorigênese, principalmente o mecanismo relacionado ao trato gastrointestinal, que é o órgão com maior população de bactérias comensais e com a mucosa mais rica em células imunes.

Estudos recentes demonstraram a relação do equilíbrio do microbioma intestinal e da manutenção da saúde do hospedeiro, não apenas por interações locais, mas também por meio alterações metabólicas sistêmicas, com produção de metabólitos envolvidos na oncogênese ou na supressão tumoral, e por meio da modulação do sistema imune e dos processos inflamatórios (MANI S, 2017). Esses processos afetam vias remotas, sendo que alterações nessa população de bactérias comensais pode alterar a vulnerabilidade do indivíduo a processos patológicos em locais distantes, como no tecido mamário.

Sendo assim, a desregulação da microbiota intestinal saudável, que é responsável por grande parte da microbiota do corpo humano, tem demonstrado uma relação com uma maior susceptibilidade ao aparecimento e progressão do câncer de mama, sendo na promoção do câncer ou em alterações da supressão tumoral (SHAPIRA I, et al., 2013). Uma das principais evidências que corroboram com os estudos que mostram a influência da disbiose em tumores distantes consiste no aumento do crescimento tumoral com o uso de antibióticos.

O estudo de Kirkup BM, et al. (2019), demonstrou aumento do crescimento tumoral ao injetar células neoplásicas mamárias em ratos e administrar um coquetel de antibióticos composto por Vancomicina, Neomicina, Metronidazol e Anfotericina. Após cinco dias de tratamento, a análise das fezes dos ratos mostrava ausência de DNA, o que evidencia uma depleção severa da microbiota intestinal. Após as quatro semanas, o grupo com disbiose devido ao uso dos antibióticos, mostrou crescimento tumoral significativamente mais acelerado que o grupo controle.

No mesmo estudo, outro grupo fez uso de cefalexina, antibiótico amplamente usado em pacientes com câncer de mama após mastectomia, que gerou importantes alterações na microbiota intestinal, principalmente na diminuição de bactérias relacionadas a formação de butirato (*Odoribacterand*, *Anaerotruncus* e *Faecalibaculum* e *Alistipes*), levando a diminuição da produção. Como o butirato possui o poder de induzir apoptose e diferenciação em células mamárias, os animais que evoluíram com disbiose devido à Cefalexina, apresentaram um crescimento tumoral acelerado (FERNÁNDEZ MF, et al., 2018). Diante disso, reforça-se como a microbiota em desequilíbrio pode ter impacto prejudicial no crescimento e multiplicação das células neoplásicas mamárias.

Alteração da disbiose intestinal em produtos metabólicos

As vias metabólicas possuem um papel importante na sinalização a longa distância, uma vez que metabólitos produzidos pelas bactérias entram na circulação e atingem células-alvo em outras áreas do corpo. Alguns desses metabólitos derivados das bactérias que demonstraram modular o comportamento do câncer de mama, foram o ácido litocólico (LTA), os ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), a cadaverina e os estrogênios desconjugados, que promovem alterações no metabolismo mitocondrial e lipídico (SHEFLIN AM, et al., 2014).

Além disso, muitos componentes dietéticos são metabolizados por bactérias intestinais, gerando metabólitos oncogênicos ou supressores tumorais (SHEFLIN AM, et al., 2014; SHARMA D, 2019). Outra alteração metabólica que tem indicado uma relação entre a disbiose intestinal e a progressão carcinogênica envolve as vias do estrogênio (PARIDA S e SHARMA D, 2019).

Alguns estudos mostraram que a riqueza da microbiota intestinal afeta diretamente os níveis sistêmicos de estrógeno, hormônio que tem papel essencial na carcinogênese mamária (FLORES R, et al., 2012; KIRKUP BM, et al., 2019). Uma dieta com elevada quantidade de gordura promove aumento da produção de bile, o que leva a um aumento dos níveis dos ácidos deoxicólico, litocólico e ursodesoxicólico no intestino.

Esses ácidos favorecem o crescimento de certas bactérias, como *E.coli*, *Klebsiella* e *Enterobacter*, e diminuem a quantidade de algumas populações bacterianas, como *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, caracterizando uma disbiose intestinal (FLORES R, et al., 2012). Com esse desequilíbrio na flora bacteriana, percebe-se um aumento da produção de β -glucuronidase, enzima que participa do processo de desconjugamento do estrógeno. O estrógeno desconjugado é reabsorvido pela circulação enterohepática e retorna para a circulação sistêmica, ou seja, essa disbiose resulta em um aumento dos níveis séricos de estrógeno (FLORES R, et al., 2012). Sabe-se que o estrógeno, ao agir no receptor de estrógeno alfa no tecido mamário, aumenta a proliferação celular, favorecendo o surgimento e a progressão do câncer.

Além disso, o câncer de mama mais comum é o que apresenta receptor hormonal positivo (HR+), ou seja, o estrógeno age diretamente nas células neoplásicas, promovendo o crescimento tumoral (FLORES R, et al., 2012). Em microbiotas saudáveis e equilibradas, a maioria do estrógeno permanece conjugado e é eliminado nas fezes (KIRKUP BM, et al., 2019). Além disso, foram demonstradas relações metabólicas independentes dos níveis de estrogênio sistêmico, em que pacientes com aumento da adiposidade, aumento da resistência à insulina, dislipidemia, leucocitoses e elevação da proteína C reativa, apresentam maior risco de câncer.

Risco que aumenta pela associação entre as comorbidades gerar diminuição da diversidade da microbiota intestinal e predisposição ao desenvolvimento de síndrome metabólica, fator contribuinte para a carcinogênese mamária (MANI S, 2017; PARIDA S e SHARMA D, 2019). Com isso, estudos demonstraram que mulheres obesas, especialmente durante a menopausa, apresentavam um risco elevado para câncer de mama quando comparadas com mulheres de peso dentro da faixa adequada (MIKÓ E, et al., 2019).

Alteração da disbiose intestinal no sistema imune

Dentre os mecanismos pelos quais a disbiose intestinal gera influência no câncer de mama, observa-se que as alterações no microbioma que predispõem a presença de processos inflamatórios, também estão relacionados com o risco aumentado de câncer de mama, visto que há redução de vinte a trinta por cento no risco com a utilização de antiinflamatórios não esteroidais (MIKÓ E, et al., 2019). Acredita-se que disbiose está relacionada com a indução de uma inflamação crônica desregulada, que gera um aumento desordenado da proliferação de células do hospedeiro, incluindo de células da imunidade inata e adaptativa (MIKÓ E, et al., 2019).

A alteração provocada por essa inflamação exacerbada está relacionada ao aumento do estresse oxidativo, visto que altera a função da barreira promovida pelos enterócitos, alterando a resposta das células imunológicas (MANI S, 2017). Estudos demonstraram os mecanismos dos efeitos da disbiose na desregulação da ativação de células do sistema imune. Primeiramente, têm-se a importância do contato direto das células dendríticas com a população bacteriana da microbiota intestinal, sendo responsável por apresentar antígenos e modular a resposta imune como um todo. Outro efeito consiste na modulação negativa da disbiose gerada por uma inflamação, que diminui a proporção das bactérias da espécie *Sphingomonas* presentes no microbioma normal.

Bactérias que são importantes no desenvolvimento adequado de linfócitos CD8+, que apresenta uma importante ação antitumoral. Sendo assim, pacientes com uma menor quantidade sistêmica de linfócitos CD8+ têm menores chances de serem tratados de maneira efetiva e terem a sua sobrevida aumentada a longo prazo, quando comparado com os pacientes com maior infiltração desse linfócito na área tumoral. Outro efeito bacteriano específico é dado a partir da capacidade das bactérias *Fusobacterium nucleatum* em matar linfócitos em maturação por contato direto, diminuindo a quantidade de linfócitos circulantes. Como consequência, uma menor concentração de linfócitos quando comparado ao número de neutrófilos tem sido relacionada com um resultado clínico pior nos pacientes a longo prazo (KIRKUP BM, et al., 2019).

O estudo de Lakritz JR, et al. (2015), também demonstrou o efeito da disbiose com a modulação imune, abordando a relação de uma infecção pela bactéria específica *Helicobacter hepaticus* em ratos com um aumento do número de neutrófilos, que por sua vez apresentaram mais lesões mamárias quando comparados com os ratos que sofreram depleção destes neutrófilos. Diante disso, comprova-se que infecções bacterianas, que geram um estado inflamatório na microbiota intestinal, podem afetar a resposta imune, que afeta a evolução de lesões pré-neoplásicas a longas distâncias, como na mama (YANG Y, et al., 2013).

Outras alterações da disbiose intestinal no câncer de mama

Outros mecanismos conhecidos e estudados da disbiose intestinal são a lesão ao DNA promovido por toxinas bacterianas, o aumento da proliferação celular devido a diminuição do butirato na disbiose, e diminuição da apoptose (BHATT AP, et al., 2017). Ademais, o microbioma intestinal tem demonstrado ter relação com o desenvolvimento de câncer por também apresentar um papel importante na resposta alterada a terapia e a imunidade antitumoral (SHAPIRA I, et al., 2013; MIKÓ E, et al., 2019).

Mecanismo demonstrado pela bactéria *Bacterioides fragilis* ter um papel essencial em garantir a efetividade de anticorpos relacionados à ligação com o receptor CTLA-4 de linfócitos T citotóxicos. Além disso, a presença de um microbioma intestinal saudável tem sido relacionada com uma melhoria no tratamento por afetar a farmacocinética das drogas e o seu metabolismo, visto que a absorção e a biodisponibilidade da maioria das drogas quimioterápicas necessitam da atuação de enzimas intestinais antes de serem absorvidas para a circulação sistêmica, e por alterar a toxicidade associada a alguns medicamentos (SHAPIRA I, et al., 2013).

Microbioma mamário

Apesar de que a maior parte da comunidade bacteriana estar localizada no trato gastrointestinal, a própria microbiota residente da mama, encontrada nos ductos mamários, tem papel importante no desenvolvimento do câncer de mama. Estudos demonstraram a existência de uma diferença entre os tecidos em mamas com tumor comparado com os tecidos de mamas saudáveis (SHAPIRA I, et al., 2013). Foi demonstrado que a diversidade da composição do microbioma mamário era menor em pacientes com o câncer de mama, além de se apresentar de maneira diferente em relação a cada subtipo molecular do câncer, se alterando em relação a gravidade e agressividade da doença (SHEFLIN AM, et al., 2014).

Houve algumas semelhanças em relação às famílias dos quatro tipos de câncer de mama, como uma dominância de *Proteobacteria* seguida de *Firmicutes* (KWA M, et al., 2016). A associação dessas alterações da microbiota com a progressão do câncer pode ser dada em relação a funcionalidade das bactérias, visto que podem afetar as células imunes do tecido residente (MIKÓ E, et al., 2019). E também a partir da atividade metabólica que possuem, por aumentarem a produção de glicerofosfolípidos e de ribossomos, e por diminuírem a produção de flavonóides, de acordo com a evolução da doença, afetando fatores carcinogênicos (SHEFLIN AM, et al., 2014).

Houve também a relação de algumas bactérias específicas com o controle do tumor, como a diminuição na população de *S. yanoikuyae* no tecido mamário de mulheres com câncer, pela possível associação com uma menor estimulação da proliferação de células imunes dependentes dela, que possuem um papel importante no controle do crescimento do tumor no tecido (MIKÓ E, et al., 2019). No entanto, ainda não se sabe ao certo se existe uma relação direta entre uma disbiose do tecido mamário, favorecendo diretamente a formação de tumores, ou se a relação apenas reflete uma tentativa de adaptação e seleção do hospedeiro para micróbios mais adaptados ao ambiente de ácidos graxos e o metabolismo do tecido (SHAPIRA I, et al., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe uma relação comprovada do microbioma intestinal em equilíbrio e da manutenção da saúde do hospedeiro, não apenas por interações locais, mas por meio alterações metabólicas sistêmicas, com produção de metabólitos envolvidos na oncogênese ou na supressão tumoral, e por meio da modulação do sistema imune e dos processos inflamatórios. Dessa forma, a disbiose presente em diferentes tecidos é passível de afetar outros órgãos, e cada perfil pode afetar o sistema imune distintamente - ou exacerbando-o, ou suprimindo-o. No entanto, apesar da revisão concluir a correlação imune da disbiose na progressão do câncer de mama, contribuindo para potenciais implicações diagnósticas e terapêuticas, ainda existem limitações, sendo necessários estudos com maior enfoque na pesquisa sobre o perfil de disbiose de cada paciente, para posteriormente, reconsiderar a análise no estadiamento do câncer de mama. Além disso, há associação da alteração da microbiota própria do tecido mamário com o risco do desenvolvimento do câncer de mama, apesar de não se saber ao certo o mecanismo.

REFERÊNCIAS

1. ARMSTRONG H, et al. The Complex Interplay between Chronic Inflammation, the Microbiome, and Cancer: Understanding Disease Progression and What We Can Do to Prevent It. *Cancers (Basel)*, 2018; 10(3).
2. BANERJEE S, et al. Distinct Microbial Signatures Associated With Different Breast Cancer Types. *Front Microbiol*, 2018; 9: 951.
3. BHATT AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin*, 2017; 67(4): 326-344.
4. CHEN J, et al. The microbiome and breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat*, 2019; 178(3): 493-496.
5. ERDMAN SE, POUTAHIDIS T. Gut bacteria and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2015; 1856(1): 86-90.
6. FERNÁNDEZ MF, et al. Breast Cancer and Its Relationship with the Microbiota. *Int J Environ Res Public Health*, 2018; 15(8): 1747.
7. FLORES R, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med*, 2012; 10: 253.
8. GOEDERT JJ, et al. Investigation of the association between the fecal microbiota and breast cancer in postmenopausal women: a population-based case-control pilot study. *J Natl Cancer Inst*, 2015; 107(8): djv147.
9. HIEKEN TJ, et al. The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease. *Sci Rep*, 2016; 6: 30751.
10. INCA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-6-edicao-2020.pdf>. Acessado em: 26 de novembro de 2020.
11. KIRKUP BM, et al. Perturbation of the gut microbiota by antibiotics results in accelerated breast tumour growth and metabolic dysregulation. *BioRxiv*, 2019.
12. KWA M, et al. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2016; 108(8): djw029.
13. LAKRITZ JR, et al. Gut bacteria require neutrophils to promote mammary tumorigenesis. *Oncotarget*, 2015; 6(11): 9387-96.
14. MANI S. Microbiota and Breast Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017; 151: 217-229.
15. MENG S, et al. Study of Microbiomes in Aseptically Collected Samples of Human Breast Tissue Using Needle Biopsy and the Potential Role of in situ Tissue Microbiomes for Promoting Malignancy. *Front Oncol*, 2018; 8: 318.
16. MIKÓ E, et al. Microbiome-Microbial Metabolome-Cancer Cell Interactions in Breast Cancer-Familiar, but Unexplored. *Cells*, 2019; 8(4): 293.
17. PARIDA S, SHARMA D. The power of small changes: Comprehensive analyses of microbial dysbiosis in breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019; 1871(2): 392-405.
18. SHAPIRA I, et al. Evolving concepts: how diet and the intestinal microbiome act as modulators of breast malignancy. *ISRN Oncol*, 2013; 2013: 693920.
19. SHEFLIN AM, et al. Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis. *Curr Oncol Rep*, 2014; 16(10): 406.
20. SILVA RC. Evidências científicas e análise comparada de programas de rastreamento: elementos para a discussão das condições essenciais para o rastreamento organizado do câncer de mama no Brasil. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.
21. THOMAS S, et al. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer Res*, 2017; 15, 77(8): 1783-1812.
22. WHO. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2020. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id=. Acesso em: 26 de novembro de 2020.
23. URBAN LA, et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. *Radiologia Brasileira*, v. 45, p. 334, 2012.
24. XUAN C, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One*, 2014; 9(1): e83744.
25. YANG Y, et al. Colon Macrophages Polarized by Commensal Bacteria Cause Colitis and Cancer through the Bystander Effect. *Transl Oncol*, 2013; 6(5): 596-606.