

Perfil sérico da leptina em doentes com patologia endometrial

Catarina Isabel Iap Domingues dos Santos Ponciano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Edifício Central, Rua Larga 3004-504 Coimbra

Resumo (Abstract)

A leptina é uma hormona que actua na regulação do balanço energético, na reprodução, angiogénese, proliferação celular e na inflamação. O cancro do endométrio está fortemente associado à obesidade, assim como a uma menarca precoce, menopausa tardia e a níveis elevados de estrogénios de origem endógena. A leptina tem sido associada a mecanismos ligados ao desenvolvimento e patogénese do cancro do endométrio.

Este estudo pretende rever os dados publicados que correlacionam a leptina e seu papel na patogénese do cancro do endométrio.

O cancro do endométrio tem como principal factor de risco o estrogénio endógeno, apresentando uma taxa de incidência consideravelmente aumentada em mulheres pós-menopáusicas, facto que pode estar correlacionado com o aumento de peso frequentemente observado nas mulheres nesta fase da vida. O tecido adiposo é considerado um órgão de secreção endócrina, sendo o principal responsável pela produção de estrogénios endógenos na mulher pós-menopáusica. O tecido adiposo é também sede da produção de leptina. Esta hormona tem um papel essencial na regulação do peso corporal e do balanço energético, mais concretamente na massa tecidual gorda. Tratando-se a obesidade de um dos principais factores de risco para o desenvolvimento de cancro do endométrio, a leptina poderá ter alguma importância fisiopatológica nesta patologia.

Os trabalhos têm apontado para uma elevação dos níveis séricos de leptina em mulheres obesas com cancro do endométrio comparativamente a mulheres sem esta patologia. A leptina aparenta ter um papel no desenvolvimento tumoral, contudo ainda parcialmente desconhecido.

Palavras-chave: leptina, cancro do endométrio, metabolismo lipídico, obesidade, tecido adiposo.

Introdução

A leptina é uma hormona polipeptídica sintetizada e secretada principalmente pelos adipócitos. Esta hormona uma vez em circulação sanguínea vai atingir receptores próprios a nível dos neurónios hipotalâmicos, onde inicia uma cascata intra-celular de sinais de transdução que vai regular o balanço energético e o peso corporal (Yuan 2004). Esta hormona é responsável pela regulação do apetite e peso corporal com um papel *major* no controlo da massa tecidual gorda, coordenando a regulação do comportamento da fome, do metabolismo, do sistema nervoso autónomo e do balanço energético (Koerner 2005).

A obesidade tem sido reconhecida como um importante factor de risco para diversas condições médicas graves, nomeadamente aumento de risco de desenvolvimento de vários cancros (Sharma 2006). Como já referido anteriormente, a regulação do peso corporal é, em parte, da responsabilidade da leptina. No entanto, apesar da leptina circulante estar implicada no controlo da obesidade, na maioria dos casos a obesidade ocorre na presença de um aumento desta hormona (Somasundar 2004). A obesidade é considerada um importante factor de risco no caso específico do cancro do endométrio, uma vez que o aumento de tecido

adiposo leva a uma maior produção de estrogénios, mediante reacções de aromatização extra-gonadais (Cymbaluk 2008).

O cancro do endométrio é uma neoplasia que se encontra fortemente associada à obesidade, tendo igualmente associação com a menarca precoce, menopausa tardia e níveis elevados de estrogénios endógenos. Esta associação aponta para a importância da leptina como um potencial factor na carcinogénese endometrial (Petridou 2002). O papel desta e do seu receptor na carcinogénese do cancro do endométrio está ainda por esclarecer (Yuan 2004).

Carcinogénese do Cancro do Endométrio

Segundo Liu (2006), a maioria dos cancros do endométrio são esporádicos, mas foi estimado que em 5% das pacientes com esta patologia, foram diagnosticadas em idades abaixo dos 55 anos e com história familiar. Em 1983, Bokhman apresentou o modelo dualista da tumorigénese endometrial com base nas observações clínicas e nas correlações clinico-patológicas (Liu 2006).

Cerca de 70-80%, aproximadamente, dos casos de cancro do endométrio são designados como carcinomas do tipo I, relacionados com a via dos estrogénios. Aparentemente, surge de um contexto de estimulação estrogénica, desde que associada com hiperplasia endometrial e expressão de receptores de estrogénios e progesterona. Histologicamente, a maioria dos tumores tipo I mostra uma diferenciação endometrióide e de baixo grau. Clinicamente, os carcinomas do tipo I apresentam um comportamento clínico mais favorável (Liu 2006).

Os outros 10-20% de casos de cancro do endométrio, são designados como carcinomas do tipo II, que seguem uma via independente dos estrogénios e surge a partir do endométrio atrofico. As expressões dos receptores de estrogénios e progesterona são negativos ou fracamente positivos. Este tipo de tumores decorre numa faixa etária mais idosa, aproximadamente 5-10 anos mais tarde que os do tipo I. São tipicamente carcinomas de diferenciação não-endometrióide e de alto grau, mais frequentemente do tipo seroso, e menos frequente do tipo de células claras. Ambos os tipos estão muitas vezes associados ao carcinoma endometrial intra-epitelial, considerado um possível precursor para estes tumores. Os carcinomas do tipo II são caracterizados por apresentação clínica mais agressiva e um pior prognóstico (Liu 2006).

	Tipo I	Tipo II
Incidência	80%	≤ 20%
Idade	Pré e peri-menopausa	> 60 Anos
Histologia	Endometrióide	Seroso, Células Claras
Diferenciação Celular	Baixo Grau	Alto Grau
Lesão Precursora	Hiperplasia	Atrofia
Estimulação estrogénica	Dependente	Independente
Clínica	Indolente	Agressiva

Tabela 1 – Características clinico-patológicas dos dois tipos de carcinoma endometrial (adaptado de Liu F (2007) Molecular Carcinogenesis of Endometrial Cancer. Taiwanese J Obstet Gynecol 46(1): 26-32)

O modelo dualista foi, cerca de um ano mais tarde, alargado com a introdução de aspectos moleculares. No presente, o carcinoma endometrióide e seroso, que representam o tipo I e II do carcinoma endometrial, respectivamente, foram caracterizados por distintos tipos de alterações moleculares e instabilidades genéticas (Liu 2006). Zhang *et al.* refere que estes estudos moleculares mostraram então que no cancro do endométrio estão envolvidas duas vias independentes, por inactivação dos genes supressores PTEN ou *p53* (Zhang 2010). Os cancros que se desenvolvem por alterações na via PTEN são definidos como do tipo I enquanto que a via *p53* tem expressão aberrante nos tumores do tipo II. O tipo I, dependente de estrogénio, poderá ter uma forte associação com a obesidade e outros factores metabólicos desde que haja uma produção excessiva de estrogénios por parte do tecido adiposo. Todavia, não existem provas convincentes que suportem esta hipótese (Forney 1981).

Segundo Catasus *et al.*, a proposta do modelo dualista do cancro do endométrio foi feita pela primeira vez há 25 anos. A classificação em estrogénio-dependente (tipo I) e estrogénio-independente (tipo II) foi estabelecida com base em características morfológicas. O modelo de progressão, baseado em alterações genéticas que ocorre a partir da hiperplasia endometrial nos carcinomas endometrióides também foi descrito e diferem dos carcinomas não-endometrióides. Embora o modelo dualista aparente ser aplicável a casos paradigmáticos tanto a nível clínico-patológicos e moleculares, existem excepções. Por exemplo, foi demonstrado que os carcinomas não-endometrióides (tipo II) podem por vezes desenvolver-se a partir de um carcinoma endometrióide (tipo I). Este fenómeno pode acontecer como resultado da progressão tumoral e subsequente mutação de *p53* e/ou do exão 20 PIK3CA. Estes tumores poderão partilhar características histopatológicas e moleculares dos carcinomas do tipo I e II (Catasus 2009).

Metabolismo Lipídico e Cancro do Endométrio

O estudo realizado por Bohler *et al.* revelou que o tecido adiposo tem uma série de componentes, incluindo adipócitos, pré-adipócitos, células endoteliais, pericitos, monócitos, macrófagos e tecido conjuntivo fibroblástico. As gotículas lipídicas nos adipócitos podem aumentar de tamanho (hipertrofia) para atingir um limiar que desencadeia o recrutamento e diferenciação de pré-adipócitos (hiperplasia). O potencial de replicação dos adipócitos estende-se até a idade adulta (Bohler 2009).

O consumo de comida, actividade física, genética, factores fisiológicos, género e etnia estão entre os factores mais importantes que contribuem para a quantidade e distribuição do tecido adiposo. A quantidade de adipócitos reflecte o balanço entre a deposição de adipócitos (lipogénese) e a sua quebra (lipólise). Os lípidos representam 85% do peso do tecido adiposo e 95% do seu conteúdo é de triglicéridios dos adipócitos. Os restantes 5% pertencem a água e proteínas, incluindo as adipocitocinas – factores endócrinos e parácrinos, incluindo membros da família das citocinas (Bohler 2009).

Nas mulheres pós-menopáusicas, o excesso de peso e a obesidade são determinantes conhecidos dos estrogénios. Em contraste com as mulheres pré-menopáusicas, em quem os ovários são os principais responsáveis pela produção de estrogénios, nas mulheres em pós-menopausa os estrogénios são produzidos pela conversão periférica de androgénios no tecido adiposo. Como resultado, pode ser observada uma forte correlação entre os níveis de estrogénios e tecido adiposo. Outros estudos também demonstraram uma associação positiva entre o índice de massa corporal e os níveis de estrona e estradiol após a menopausa (Dossus 2008).

As hormonas esteróides sexuais desempenham um papel na regulação da diferenciação celular, mitose e apoptose e têm demonstrado em vários estudos, também ter um papel como promotores de crescimento em células cancerígenas (Bohler 2009).

Os adipócitos contém a enzima citocromo P450 aromatase que é codificado pelo gene CYP19 e é também expresso pelos fibroblastos. Estas enzimas são responsáveis por catalizar a conversão de esteróides em estrogénios, mais concretamente de androgénios em estrona e estradiol. A obesidade tem um impacto importante na síntese e na biodisponibilidade dos esteróides sexuais endógenos. Está associada ao aumento de concentração sérica de estradiol e estrona e à diminuição da concentração sérica de testosterona. O aumento dos níveis de estradiol resulta da conversão de androgénios em estradiol e o aumento global da actividade da aromatase, secundariamente ao aumento da massa adiposa total. Além disso, a obesidade está também associada à redução da concentração de *sex-hormone binding globulin* (SHBG) circulante, o que significa que ambos os fenómenos aumentam a fracção de biodisponibilidade de estradiol mas que diminuem a produção de testosterona (Irigaray 2007).

Por conseguinte, segundo esta explicação, a génese e o desenvolvimento de cancros hormono-dependentes podem ser causados pela obesidade. Foi apresentada uma ligação entre o aumento da actividade das enzimas do citocromo P450 aromatase e a massa total de tecido adiposo. Assim, há um aumento da conversão de andrógenos em estrógenos e, conseqüentemente, de propriedades promotoras dos estrogénios para o cancro. Esta hipótese tem sido especialmente colocada para explicar a associação entre o excesso de peso/obesidade e os casos de cancro do endométrio nas mulheres na pré e pós-menopausa (Irigaray 2007)).

Zhang *et al.*, no estudo de caso-controlo realizado na China, descobriu uma correlação positiva entre triglicéridios (TG), colesterol total (TC), lipoproteína de baixo peso molecular-colesterol (LDL-C) e dislipidémia séricas e uma correlação negativa de lipoproteína de alto

peso molecular-colesterol (HDL-C) sérica com o cancro do endométrio. Estudos anteriores, demonstraram que uma dieta lipídica, especialmente rica em gordura animal saturada e rica em colesterol, aumenta o risco de cancro do endométrio. Assim é razoável especular que a dislipidémia sérica pode influenciar o risco de cancro. Todavia, apenas poucos estudos foram realizados e os resultados foram contraditórios (Zhang 2010). Lindemann *et al.* demonstrou uma correlação positiva entre TG e o risco de cancro do endométrio e nenhuma associação com TC, LDL-C ou HDL-C (Lindemann 2009). Cust *et al.* sugeriu que os níveis de TG e HDL-C estavam positivamente e negativamente associados ao risco de cancro endometrial, respectivamente, enquanto que TC e LDL-C não (Cust 2007). Mais recentemente, um estudo realizado com um pequeno grupo de casos sugeriu uma associação inversa de TG e LDL-C com cancro do endométrio em mulheres com idade igual ou superior a 55 anos. Foi demonstrada uma redução da associação entre os valores lipídicos e o cancro do endométrio aquando da realização de ajustamento do índice de massa corporal (IMC) (Zhang 2010).

Leptina – função, produção e regulação

A leptina foi descoberta em 1994 por Zhang e colaboradores e trata-se de um polipeptídeo não-glicosilado de 146 aminoácidos com um peso molecular aproximado de 16 kDa (Zhang 1994). É um produto hormonal do gene *ob* (producto Ob), que é predominantemente expresso no tecido adiposo (Budak 2006). Contudo, estudos recentes confirmaram que outros tecidos podem também ser responsáveis pela sua produção, embora em menor quantidade. Entre estes incluem-se a placenta, ovários, músculo esquelético, estômago, hipófise e fígado (Koerner 2005).

A leptina é uma das hormonas mais importantes derivadas do tecido adiposo e tem um papel fundamental na regulação do balanço energético e controlo do peso corporal. Pela sua acção endócrina, estimula os receptores da hormona a nível do hipotálamo, onde desempenha um papel central através da regulação do comportamento alimentar e gasto energético (Koda 2007), e está também envolvida no controlo do metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos. Actua também como factor de crescimento responsável pelo normal desenvolvimento de determinados órgãos, no entanto também é responsável por alterações patológicas (Fader 2009).

O receptor da leptina, ObR, tem várias isoformas: Ob-Rb (a isoforma longa e funcional) e Ob-Ra (isoforma curta). Estas são as isoformas principais encontradas em diversos tecidos, incluindo o endométrio (Carino 2008). Relativamente aos receptores de leptina a nível do endométrio, a sua expressão é máxima numa fase precoce da secreção desta hormona e é suprimida pela progesterona (Yuan 2004).

A leptina sérica exhibe uma correlação positiva bastante forte com a massa adiposa corporal total e em menor grau com o IMC. A elevação desta hormona na obesidade aparenta resultar do aumento de massa tecidual gorda, com aumento da sua libertação e produção pelos adipócitos. Isto parece paradoxal visto que se trata de uma hormona anti-obesidade, anorexiantes, o que sugere que os indivíduos obesos desenvolvem resistência à hormona (Somasundar 2004).

A quantidade de leptina expressa pelos adipócitos correlaciona-se positivamente com o conteúdo lipídico destas células. Uma vez sintetizada, a leptina é secretada para a circulação sanguínea através de uma via constitutiva e não é armazenada na célula. A sua secreção é directamente proporcional ao armazenamento de tecido adiposo corporal e actua conjuntamente com a insulina no sistema nervoso central, a nível do hipotálamo, com o propósito de inibir a ingestão alimentar. A leptina sérica atravessa a barreira hemato-

encefálica, similarmente à insulina e veicula informação ao hipotálamo respeitante às reservas lipídicas no tecido adiposo (Budak 2006).

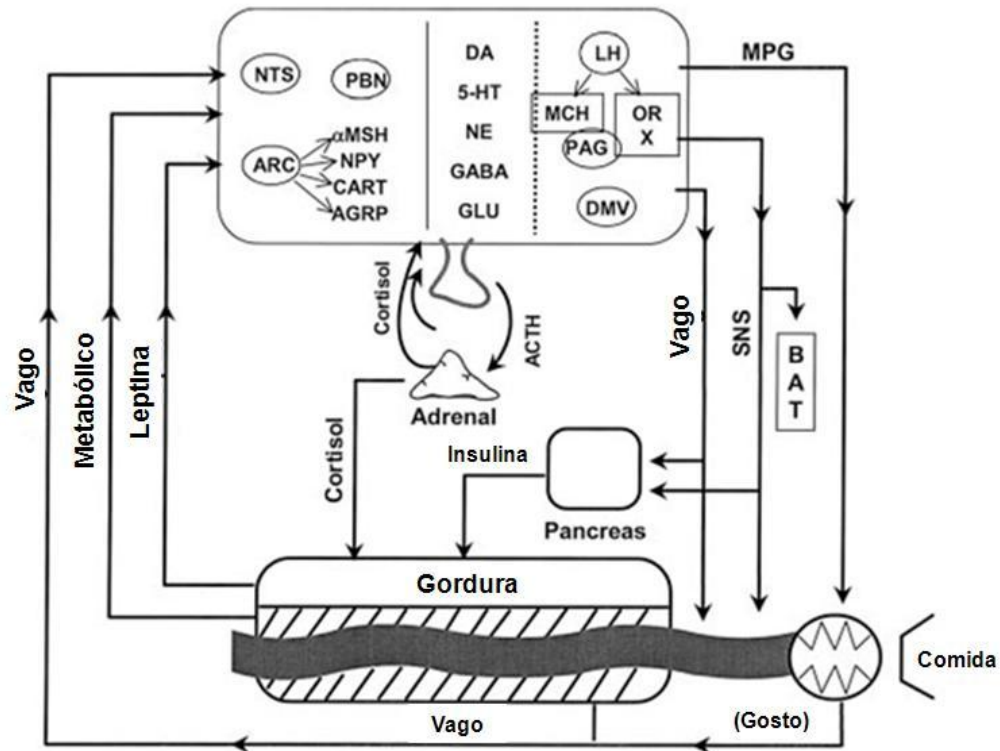


Figura 1 – Modelo de *feedback* de ingestão alimentar. O órgão adiposo produz leptina, o sinal *major* na modulação de ingestão alimentar. O cérebro, representado no topo, consiste num receptor de sinais externos, um transdutor, um comparador e um dos geradores de sinais eferentes que afectam a ingestão alimentar e o metabolismo (adaptado de Bray GA (2002) The Underlying Basis for Obesity: Relationship to Cancer. J Nutr 132: 3451S-3455S)

Além dos efeitos neuro-endócrinos da leptina no controlo da ingestão alimentar e na produção de energia, está comprovada a ligação desta hormona em outros diversos tecidos: pulmões, intestino, rim, fígado, estômago, coração, baço e outros órgãos. Assim a leptina tem outras funções, como por exemplo, a regulação directa de células imunológicas, células- β pancreáticas, adipócitos, músculo e células sanguíneas. A leptina parece ter uma acção endócrina e parácrina como factor de regulação da puberdade e da reprodução, influenciando

a regulação materna, placentária e fetal. A leptina modifica a sensibilidade da insulina a nível muscular e hepático, previne a deposição ectópica de lípidos e estabelece a ligação entre o sistema endócrino e imunológico no contexto de reparo de lesão dérmica (Koerner 2005).

O principal factor que influencia os níveis séricos da leptina é a massa adiposa corporal total, ou o balanço energético, mas não se tratam dos únicos que determinam a concentração da leptina sérica. Os níveis séricos de leptina são sexualmente diferenciados, com níveis mais elevados na mulher. Uma explicação para este facto é que as mulheres têm uma massa de tecido adiposo subcutâneo significativamente maior relativamente à massa adiposa omental. Nos humanos, a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) do gene *ob* difere nos vários depósitos de tecido adiposo e é superior a nível do tecido adiposo subcutâneo, comparativamente à expressão a nível do tecido adiposo omental. Uma explicação para esta diferença dos níveis de leptina nos dois géneros pode estar nos diferentes efeitos dos androgénios e estrogénios na leptina, verificando-se que os estrogénios aumentam os níveis séricos de leptina ao passo que a testosterona os diminui (Somasundar 2004).

Os níveis de leptina que se encontram em circulação sanguínea são influenciados por múltiplos factores metabólicos activos, o mais relevante deles é a insulina. A insulina estimula a secreção de leptina e também aumenta os níveis de ARNm relacionados com a sua transcrição. Os seus valores aumentam após o pico de insulina pós-prandial e diminuem com a deficiência desta hormona. O efeito da insulina relativo à secreção de leptina pode estar ligado ao consumo metabólico de glicose, bloqueando parcialmente a sua utilização a nível dos adipócitos, reflectindo na inibição da libertação de leptina (Somasundar 2004). Estudos realizados mostraram que o papel da leptina no tecido adiposo é assim influenciado pela insulina e por componentes do complexo do factor de crescimento *insulina-like* (IGF) (Petridou 2002).

Os níveis de leptina também são influenciados pelos glicocorticóides, apesar do mecanismo envolvido não ser muito claro, sabendo-se apenas que o tratamento com estas substâncias leva a um aumento da libertação da hormona (Somasundar 2004).

Leptina e metabolismo lipídico

Os factores de risco mais significativos para o desenvolvimento de cancro do endométrio e lesões endometriais pré-neoplásicas, são os estrogénios, sedentarismo e obesidade. Uma vez que a obesidade apresenta efeitos marcados na patologia do endométrio, a leptina deve ser considerada como um factor plausível na carcinogénese endometrial (Petridou 2002).

As mulheres obesas, especialmente na pós-menopausa, apresentam níveis elevados de estrogénios endógenos devido à conversão de androstenediona em estrona e à aromatização dos androgénios em estradiol a nível do tecido adiposo periférico (Fader 2009).

O tecido adiposo constitui um órgão de secreção endócrina de várias substâncias biologicamente activas, como é o caso da leptina, produto do gene de obesidade (Ob) expresso pelos adipócitos do tecido adiposo branco (Cymbaluk 2008). A identificação deste polipeptídeo trouxe um importante contributo para o conhecimento científico no que concerne à regulação da ingestão alimentar, dos gastos energéticos e da massa tecidual gorda (Bray 2002).

A maioria dos indivíduos obesos apresenta valores elevados de leptina sérica devido ao seu aumento de massa adiposa corporal. Contudo, estes indivíduos não obtêm uma resposta a esta elevação endógena de leptina mediante redução de ingestão alimentar. Os importantes efeitos da leptina na homeostase energética levaram a uma abordagem terapêutica

de indivíduos obesos com leptina exógena, contudo, o resultado foi desapontante no que concerne à redução do peso, pois apenas foram alcançados resultados positivos num subconjunto de pacientes obesos (Koerner 2005).

Como o tratamento destes pacientes com leptina exógena é também ineficaz, a obesidade aparenta ter uma resistência relativamente à leptina, semelhante à resistência da insulina na diabetes tipo 2. O mecanismo subjacente a esta resistência à leptina ainda não está esclarecido. A alteração no transporte de leptina através da barreira hemato-encefálica via isoforma de receptor curto (Ob-Ra) e a diminuição da capacidade de regulação da dieta alimentar pela leptina a nível do hipotálamo, pode ser induzida por mediadores implicados na patogénese da resistência esta hormona (Koerner 2005).

Estudos realizados em seres humanos obesos e não obesos demonstraram uma correlação positiva bastante forte entre a concentração sérica de leptina e a percentagem de tecido adiposo corporal. São detectadas concentrações elevadas de ARNm do gene *ob* no tecido adiposo dos obesos relativamente aos indivíduos não obesos. Aparentemente, há hipertrofia dos adipócitos à acumulação intracelular de triglicéridos, sintetizando mais leptina (Budak 2006). Constata-se que a leptina sérica está significativamente elevada em indivíduos obesos e significativamente reduzida em estados de lipodistrofia (Somasundar 2004).

Foram encontradas mutações da leptina e seus receptores em associação com a obesidade. A deficiência congénita de leptina, secundária a uma mutação no gene *ob*, encontra-se associada à obesidade mórbida e ao hipo-gonadismo hipo-gonadotrófico (Budak 2006). A obesidade está implicada na diabetes mellitus e na hipertensão arterial, que são entidades patológicas consideradas como factores de risco para o cancro do endométrio (Cymbaluk 2008).

A leptina produzida no omento é estimulada pelo estradiol, permitindo concluir que este é um potente estimulador de libertação de leptina. A produção de leptina não é uniforme nos diferentes tecidos adiposos. A expressão de ARNm da leptina é mais baixa no omento que no tecido subcutâneo, contudo, o efeito dos estrogénios na produção da leptina deve ser avaliado em outras localizações corporais de tecido adiposo. Tais dados foram obtidos a partir de estudos com amostras populacionais de pequena dimensão, podendo não ser conclusivos (Douchi 2002).

Leptina e Vias de Sinalização

As células epiteliais do endométrio apresentam expressões de ObR e são alvo das acções da leptina. A sinalização da leptina parece ser essencial para a aquisição da receptividade endometrial e uma implantação do embrião bem sucedida. Contudo, acções aberrantes da leptina levaram à descoberta do envolvimento em condições patológicas, como o caso do cancro do endométrio (Carino 2008).

A regulação do balanço energético pela sinalização da leptina a nível do hipotálamo envolve a activação primária da via JAK2/STAT3 através do ObR. Todavia, outras vias de sinalização estão envolvidas nos efeitos da leptina (angiogénese, inflamação e proliferação) nos tecidos periféricos. Os efeitos de pró-angiogénese e pro-inflamação são considerados críticos para o espessamento endometrial, implantação e crescimento do cancro do endométrio. No entanto, são escassos os dados disponíveis sobre os mecanismos de sinalização que conduzem aos efeitos da indução da leptina no cancro do endométrio (Gonzalez 2004).

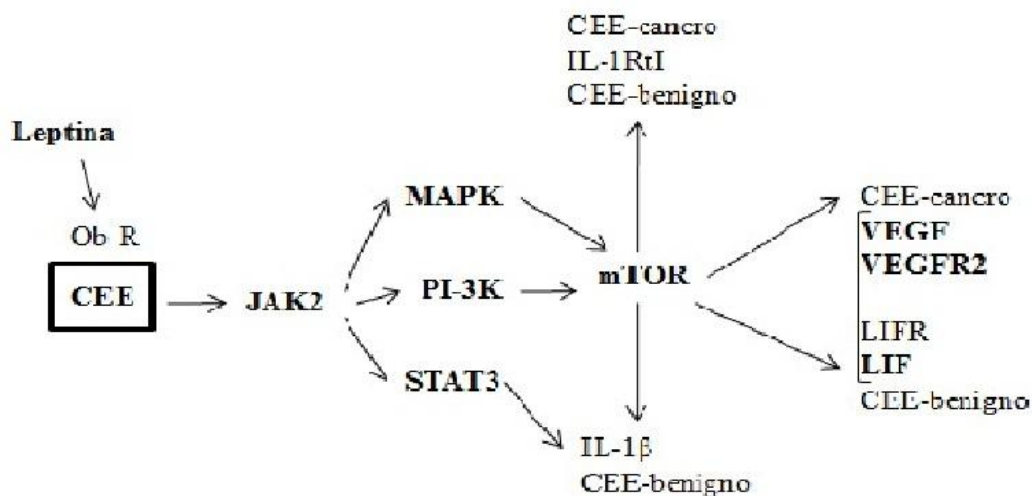


Figura 2 – Representação esquemática da via de sinalização de indução de leptina envolvendo o aumento dos níveis moleculares pro-inflamatórios/pro-angiogénicos no cancro do endométrio. (adaptado de Carino C *et al.* (2008) Leptin regulation of proangiogenic molecules in benign and cancerous in endometrial cells. *Int. J. Cancer* 123: 2782-2790)

A sinalização da leptina é transmitida principalmente pela via JAK / STAT. A ligação da leptina ao Ob-Rb, que contém um domínio intracelular e assim a capacidade de activar o sinal intracelular de transdução, resulta da auto-fosforilação de JAK1 e JAK2, assim como, da fosforilação dos domínios citoplasmáticos de Ob-Rb e a jusante de factores de transcrição de STAT. O sinal da leptina termina na indução do supressor de sinalização de citocinas (SOCS-3), um membro da família das proteínas que inibe a cascata de sinalização de JAK/STAT. Estudos realizados demonstraram claramente que a leptina estimula rapidamente a via JAK/STAT e induz a fosforilação de ERK e AKT, activando assim duas vias chave de sinalização de transdução associadas ao crescimento celular. A inibição destas vias não só previne a fosforilação dos respectivos elementos chave responsáveis pela sinalização de

transdução como também bloqueia directamente a proliferação celular do cancro do endométrio (Sharma 2006).

As células endometriais epiteliais (CEE), benignas e malignas, expressam o Ob-Rb e várias isoformas curtas. Numa investigação realizada por Carino *et al.*, foi demonstrado que estas células, na forma primária, apresentam uma expressão baixa de Ob-Rb. O cancro, porém, tem uma expressão mais elevada de ObR total do que as células primárias benignas, como referido anteriormente. A indução de leptina pela fosforilação de JAK2, na forma benigna e maligna de CEE, decorreu no sentido contrário à fosforilação da PI-3K e às vias de sinalização MAPK. O grau de activação de leptina mediada por cinases chave nas células endometriais epiteliais, nem sempre se correlaciona com os níveis de moléculas induzidas. A razão para estes factos ainda é desconhecida mas aparenta ser independente dos níveis de expressão de Ob-Rb ou de outras isoformas. Notavelmente, a activação de mTOR (principalmente ligada a MAPK) mediada pela leptina no cancro do endométrio, parece ter um papel central na regulação destes factores, nomeadamente na acção pro-angiogénica da leptina no cancro do endométrio (Carino 2008).

Os resultados desta investigação demonstraram que existe um nível de complexidade na regulação da sinalização da leptina necessária para a realização das suas funções biológicas normais. Além destes mecanismos, a abundância relativa da isoforma Ob-R e o cruzamento entre as cinases chave podem ter uma influência central sobre a hierarquia e os efeitos da leptina induzida pela sinalização nas células endometriais. Acima de tudo, a desregulamentação da sinalização da leptina pode contribuir para o desenvolvimento de efeitos patológicos nas células endometriais epiteliais (Carino 2008).

Leptina e cancro do endométrio

O risco de desenvolvimento de cancro do endométrio aumenta com o aumento do peso corporal (Koerner 2005). Este aumento de risco de desenvolver cancro do endométrio em mulheres obesas pode ser associado ao aumento de produção e secreção de diversos factores biologicamente activos pelo tecido adiposo, como hormonas esteróides, insulina, IGF e leptina (expressão do gene *ob*) (Koda 2007). Estas alterações podem ser justificadas pela variação no padrão hormonal sexual que originam um aumento da estimulação da produção de estrogénio e consequente efeito no epitélio do endométrio (Petridou 2002).

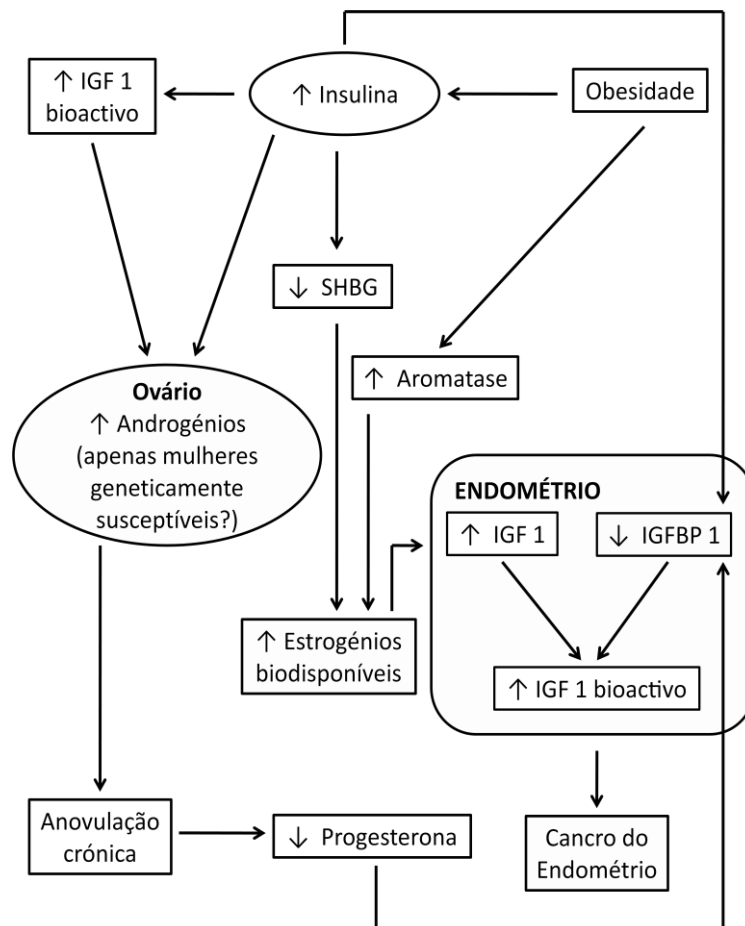


Figura. 3 - Vias moleculares envolvidas na obesidade e no cancro do endométrio. (adaptado de Fader NA et al. (2009) Endometrial Cancer and Obesity: Epidemiology, Biomarkers, Prevention and Survivorship. Gynecologic Oncology 114: 121-127)

A leptina está implicada na proliferação do endométrio (Fader 2009). O aumento dos factores acima mencionados (hormonas esteróides, insulina, IGF e leptina) pode resultar na instabilidade do equilíbrio entre a proliferação celular, diferenciação celular e apoptose (Koda 2007). Possíveis mecanismos incluem o aumento dos níveis de estrogénios endógenos, através da conversão de androstenediona (produzida na glândula supra-renal) em estrona, pela enzima aromatase (produzida no tecido adiposo) e na redução do nível de ligação à SHBG (Petridou 2002). Encontrando-se a taxa de produção de estrogénios endógenos directamente relacionada com a dimensão do depósito de tecido adiposo corporal, este pode ser uma fonte significativa de compostos estrogénicos, particularmente em mulheres que se encontram em fase pós-menopausa (Bray 2002). Além da leptina poder apresentar acção mitogénica no epitélio endometrial, é também responsável pela estimulação da proliferação do estroma endometrial. A ocorrência de hiperplasia celular não é atribuída à sobrevivência celular induzida pela leptina mas sim à indução da actividade mitogénica (Styer 2004).

Pesquisas recentes revelaram a multifuncionalidade do papel da hormona nos processos proliferativos de tumores da mama, endométrio e outros órgãos. O cancro do endométrio, como o cancro da mama, é uma neoplasia hormono-dependente. Como já referido anteriormente, a leptina participa na activação da enzima aromatase, responsável pela aromatização periférica extra-glandular da androstenediona adrenal, único precursor de estrogénios endógenos durante a fase de menopausa da mulher, em que cessa a função secretora dos ovários. A androstenediona adrenal é convertida por acção da aromatase em estrona, principal estrogénio na fase pós-menopausa, ocorrendo este processo em grande parte do tecido adiposo corporal (Cymbaluk 2008).

Actualmente, a evidência científica sugere que os mecanismos que associam a obesidade ao aumento de risco de desenvolvimento de cancro do endométrio envolvem os efeitos metabólicos e endócrinos da obesidade e as alterações que esses induzem na produção

de peptídeos e hormonas esteróides (Calle 2004). Assim, um número de biomarcadores, associados à obesidade e ao cancro do endométrio, podem ter um papel no desenvolvimento da transformação neoplásica (Kaaks 2002).

Está estabelecido cientificamente que a proliferação das células endometriais está sob controlo dos estrogénios e progesterona. O mecanismo de actuação dos estrogénios na transformação do epitélio normal do endométrio em hiperplasia e neoplasia é ainda desconhecida. Contudo, a constante estimulação mitogénica do endométrio mediada por estrogénios e a falta de diferenciação endometrial mediada pela progesterona julga-se ser um factor *major* (Lacey 2008).

A promoção da proliferação endometrial de células cancerígenas pela leptina aparenta estar relacionada com a activação da via de sinalização intra-celular de STAT 3 e ERK 2 (Cust 2007). Existem evidências de que o produto Ob poderá estar envolvido na carcinogénese do cancro do endométrio, entre outros. Yuan *et al.* encontrou a expressão da forma curta de ObR em cancros do endométrio. Ob actua como mitógeno e factor anti-apoptótico nas células normais ou neoplásicas do cólon, bem como em células do cancro da mama (Rouet-Benzineb 2004). Além disso, poderá participar na disseminação do tumor, bem como exercer actividade angiogénica de intensidade semelhante à do factor de crescimento endotelial vascular (Frankenberry 2004).

Comentários

A obesidade encontra-se associada ao cancro do endométrio. Tendo em conta que a epidemia mundial de obesidade não mostra sinais de evolução positiva, é necessário o estudo dos mecanismos pelos quais o aumento de tecido adiposo corporal contribui para o

desenvolvimento e progressão da neoplasia do endométrio. Estratégias preventivas e a detecção precoce do cancro do endométrio também poderão contribuir para reduzir a morbilidade acarretada por esta patologia, cuja taxa de incidência e de mortalidade estão a aumentar (Fader 2009).

Num estudo de caso-controlo realizado na China, comprovou-se que os níveis séricos de estrogénios endógenos se encontravam elevados na presença de cancro do endométrio, sugerindo que a obesidade influencia o estabelecimento e desenvolvimento do cancro estrogénio-dependente, através de alterações do metabolismo das hormonas endógenas, diminuindo os níveis séricos de SHBG ou através da aromatização da androstenediona em estrogénios no tecido adiposo (Zhang 2010). É plausível que, como agente mitogénico, a leptina tenha acção como promotora do crescimento cancerígeno (Somasundar 2004).

Yuan *et al.* estudou a expressão dos receptores de leptina nas células do cancro do endométrio e encontrou elevadas concentrações de leptina em pacientes com cancro endometrial comparativamente com o grupo controlo. Estes investigadores também verificaram uma expressão significativamente reduzida do receptor curto Ob-Ra no cancro do endométrio. A indução da expressão deste receptor resulta da inibição da proliferação das células cancerígenas, devido ao atraso do início da fase S da mitose. Existe ainda uma forte correlação entre a expressão do receptor com a diferenciação das células cancerígenas endometriais e, deste modo, a expressão da isoforma curta foi maior nos cancros altamente diferenciados (Yuan 2004).

A leptina encontra-se então provavelmente envolvida no desenvolvimento e na progressão do cancro do endométrio, sendo responsável por estimulação do crescimento, angiogénese, migração de células e efeitos anti-apoptóticos desta hormona da sociedade (Koda 2007).

Referências Bibliográficas

- 1 - Bohler H, Mokshagundam S, Winters SJ (2009) Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril*. In Press
- 2 - Bray GA (2002) The Underlying Basis for Obesity: Relationship to Cancer. *The Journal of Nutrition* 132: 3451S-3455S
- 3 - Budak E, Sánchez MF, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A (2006) Interactions of the Hormones Leptin, Ghrelin, Adiponectin, Resistin, and PYY3-36 with the Reproductive System. *Fertility and Sterility* 85: 1563-81
- 4 - Calle EE, Kaaks R (2004) Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4: 579-591
- 5 - Carino C, Olawaiye AB, Cherfils S, Serikawa T, Lynch MP, Rueda BO, Gonzalez RR (2008) Leptin regulation of proangiogenic molecules in benign and cancerous endometrial cells. *Int. J. Cancer* 123: 2782-2790
- 6 - Catusus L, Gallardo A, Prat J (2009) Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Diagnostic Histopathology* 15: 554-563
- 7 - Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Tjønneland A, et al. (2007) Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 14: 755-767
- 8 - Cymbaluk A, Chudecka-Glaz A, Rzepka-Górska I (2008) Leptin levels in serum depending on Body Mass Index in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 136: 74-77

- 9 - Dossus L, Kaaks R (2008) Nutrition, metabolic factors and cancer risk. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 22 (4): 551-571
- 10 - Douchi T, Iwamoto I, Yoshimitsu N, Kosha S, Nagata Y (2002) Leptin production in pre- and postmenopausal women. *Maturitas* 42: 219–223
- 11 - Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, Gruenigen VE (2009) Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecology Oncology* 114: 121-127
- 12 - Forney JP, Milewich L, Chen GT, Garlock JL, Schwarz BE, Edman CD, et al. (1981) Aromatization of androstenedione to estrone by human adipose tissue *in vitro*. Correlation with adipose tissue mass, age, and endometrial neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 192-199
- 13 - Frankenberry KA, Somasundar P, McFadden DW, et al. (2004) Leptin induces cell migration and expression of growth factors in human prostate cancer cells. *Am. J. Surg.* 188: 160-165
- 14 - Gonzalez RR, Rueda BR, Ramos MP, Littell RD, Glasser S, Leavis PC (2004) Leptin-induced increase in leukemia inhibitory factor and its receptor by human endometrium is partially mediated by interleukin 1 receptor signaling. *Endocrinology* 145: 3850-3857
- 15 - Irigaray P, Newby JA, Lacomme S, Belpomme D (2007) Overweight/obesity and cancer genesis: More than a biological link. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 61: 665-678
- 16 - Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS (2002) Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 1531-1543

- 17 - Koda M, Sulkowska M, Wincewicz A, Kanczuga-Koda L, Musiatowicz B, Szymanska M, Sulkowski S (2007) Expression of Leptin, Leptin Receptor, and Hypoxia-Inducible Factor 1 α in Human Endometrial Cancer. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1095: 90-98
- 18 - Koerner A, Kratzsch J, Kiess W (2005) Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversial, adiponectin – the promising, and more to come. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 19: 525-546
- 19 - Lacey Jr JV, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, et al. (2008) Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 98: 45-53
- 20 - Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrøm-Engh M, Eskild A (2009) Serum lipids and endometrial cancer risk: results from the HUNT-II study. *Int J Cancer* 124: 2938-2941
- 21 - Liu F (2006) Molecular Carcinogenesis of Endometrial Cancer. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 46(1): 26-32
- 22 - Petridou E, Belehri M, Dessypris N, Koukoulomatis P, Diakimanolis E, Spanos E, Trichopoulos D (2002) Leptin and Body Mass Index in Relation to Endometrial Cancer Risk. *Ann Nutr Metab* 46: 147-151
- 23 - Rouet-Benzineb P, Aparicio T, Guilmeau S, et al. (2004) Leptin counteracts sodium butyrate-induced apoptosis in human colon cancer HT-29 cells via NF-kappaB signaling. *J Biol Chem* 279: 16495-16502
- 24 - Sharma D, Saxena NK, Vertino PM, Anania FA (2006) Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Endocrine-Related Cancer* 13: 629-640

- 25 - Somasundar P, McFadden DW, FACS, Hileman SM, Vona-Davis L (2004) Leptin Is a Growth Factor in Cancer. *Jornal of Surgical Research* 116: 337-349
- 26 - Styer AK, Gonzalez RR, Ramos P, Lynch MP, Rueda BR (2004) The role of leptin in endometrial proliferation. *Fertility and Sterility* 82: S309-S309
- 27 - Yuan SF, Tsai K, Chung Y, Chan T, Yeh Y, Tsai L, Su J (2004) Aberrant expression and possible involvement of the leptin receptor in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 92: 769-775
- 28 - Zhang Y, Liu Z, Yu X, Zhang X, Lü S, Chen X, Lü B (2010) The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: A large case-control study in China. *Gynecologic Oncology*, In Press, Corrected Proof
- 29 - Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432