

**QUAIS SNPS DO GENE FTO ESTÃO ASSOCIADOS AO RISCO DO CÂNCER DE MAMA?  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Lailton Oliveira da Silva<sup>1</sup>, Marília Marques Magalhães<sup>2</sup>, Joel Correia Lima<sup>2</sup>  
Adriel Lucas Barbosa Lira da Silva<sup>2</sup>, Victor da Silva<sup>3</sup>, Louhanna Pinheiro Rodrigues Teixeira<sup>4</sup>  
Anderson Weiny Barbalho Silva<sup>5</sup>, José Juvenal Linhares<sup>6</sup>

**RESUMO**

**Objetivo:** Investigar os SNPs do gene FTO envolvidos na susceptibilidade ao câncer de mama em mulheres. **Materiais e Métodos:** O artigo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, seguindo a estratégia PICOS para elaboração da questão de pesquisa, e o método PRISMA para seleção dos artigos. Os artigos encontrados foram selecionados nas Bases de dados: PubMed, Science Direct, Capes e BVS, com os descritores: Breast Cancer, FTO gene e Polymorphisms, utilizando o operador booleano and. Foram incluídos estudos de caso controle, sem tempo limite de publicação, nos idiomas inglês, espanhol e português, que analisaram polimorfismos de nucleotídeos únicos na população feminina, que caracterizavam risco para neoplasias mamárias. **Resultados:** 10 estudos foram selecionados para esta revisão. Os poucos estudos encontrados revelam uma escassez de pesquisas que abordem esse tema, de suma importância para saúde pública. Os SNPs do gene FTO podem ocasionar risco de câncer de mama em algumas populações, como em mulheres chinesas e norte americanas, com as variantes rs9939609, rs16953002, mas em mulheres brasileiras essa associação não foi encontrada. Além disso, foi possível descrever que o polimorfismo rs11075995 está associado a um maior risco de câncer de mama do subtipo basal. **Conclusão:** Com esta revisão foi possível analisar que algumas variantes do gene FTO ocasionam um maior risco de câncer de mama em algumas populações. No entanto, esse risco parece estar mais associado à etnia, estilo de vida, sedentarismo, tabagismo, e do subtipo molecular do câncer de mama. Por fim, mais estudos são necessários para somar com os resultados aqui encontrados.

**Palavras-chave:** Câncer de Mama. Gene FTO. Polimorfismos.

1 - Nutricionista, Discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS/UFC), campus Sobral-CE, Brasil.

**ABSTRACT**

Which SNPs in the FTO gene are associated with breast cancer risk? A systematic review

**Objective:** To investigate the FTO gene SNPs involved in susceptibility to breast cancer in women. **Materials and Methods:** The article is a systematic review of the literature, following the PICOS strategy for elaborating the research question, and the PRISMA method for selecting articles. The articles found were selected from the databases: PubMed, Science Direct, Capes and BVS, with the descriptors: Breast Cancer, FTO gene and Polymorphisms, using the Boolean operator and. Case-control studies, no publication time limit, in English, Spanish and Portuguese, which analyzed single nucleotide polymorphisms in the female population, which characterized risk for breast cancer, were included. **Results:** Ten studies were selected for this review. The few studies found reveal a lack of research that addresses this topic, which is of paramount importance for public health. The SNPs of the FTO gene may cause risk of breast cancer in some populations, such as Chinese and North American women, with variants rs9939609, rs16953002, but in Brazilian women this association was not found. Furthermore, we found that the rs11075995 polymorphism is associated with a higher risk of basal subtype breast cancer. **Conclusion:** With this review it was possible to analyze that some variants of the FTO gene cause a higher risk of breast cancer in some populations. However, this risk appears to be more associated with ethnicity, lifestyle, physical inactivity, smoking, and the molecular subtype of breast cancer. Finally, more studies are needed to add to the results found here.

**Key words:** Breast Cancer. FTO Gene. Polymorphisms.

2 - Discente do Curso de Medicina na Universidade Federal do Ceará, campus Sobral, Brasil.

## INTRODUÇÃO

No mundo o câncer de mama (CM) é o mais incidente e a principal causa de morte em mulheres (Iarc, 2020).

No ano de 2020, a estimativa mundial chegava a quase 2,3 milhões de casos novos, e a previsão no Brasil para o triênio 2023-2025 é cerca de 73 mil novos casos por ano, sendo que as regiões Sul e Sudeste apresentam maior taxa de óbito (Inca, 2022).

Além do grande número de neoplasias mamárias no mundo todo, algumas diferenças devem ser levadas em consideração para uma maior incidência e mortalidade. Por exemplo, o CM triplo negativo é mais presente em mulheres mais jovens entre 30 e 40 anos de idade; já outros subtipos moleculares como HER2+, é mais presente entre 50 e 60 anos.

Além disso, existem diferenças étnicas entre mulheres com CM, algumas etnias, como mulheres caucasianas (com descendência europeia), apresentaram mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 (Inca, 2022; Algebaly; Suliman; Al-Qahtami, 2021).

Para melhor compreender o CM, vem sendo empregadas pesquisas com a finalidade de identificar um biomarcador que possa auxiliar no diagnóstico, prevenção e um melhor prognóstico na população feminina.

Assim, o gene FTO (gene associado à massa gorda e à obesidade) vem sendo amplamente estudado em diversos países, com diferentes etnias, para melhor compreender os SNPs (Polimorfismos de Nucleotídeos Únicos) desse gene como um potencial marcador genético que proporcione risco para CM (Lan e colaboradores, 2020).

Localizado no cromossomo 16q12.2, o FTO possui nove éxons e oito íntrons, podendo ser expresso em diferentes tecidos e órgãos, como pâncreas, hipotálamo, tecido adiposo e músculos esqueléticos (Cheung e colaboradores, 2013).

Além disso, o FTO pode se ligar a diversos RNAs, como o mensageiro, transportador e nuclear, e pode ainda desmetilar diversas substâncias, como o N<sup>6</sup>-metiladenosina (m<sup>6</sup> A), que regula processos pós-transcricionais, como splicing de RNA, produção nuclear, degradação e tradução (Azzam e colaboradores, 2022).

Desse modo, o FTO e alguns dos seus SNPs podem ser capazes de modular a expressão genética relacionada à

suscetibilidade ao câncer (Lan e colaboradores, 2020).

Alguns SNPs do FTO, como o rs9939609, rs11075995 e rs1477196 estão sendo associados ao CM, por proporcionar risco principalmente em mulheres chinesas e caucasianas norte americanas e europeias (Kaklamani e colaboradores, 2011; Hernández-Caballero, Sierra-Ramírez, 2015).

No entanto, os mesmos SNPs parecem não levar risco para a população polonesa e brasileira (Kusinska e colaboradores, 2012; Cunha e colaboradores, 2013).

Diante disso, o objetivo do presente estudo é demonstrar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, quais os SNPs do gene FTO estão envolvidos no processo do câncer de mama, ocasionando um maior risco na população do sexo feminino.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Estratégia de Pesquisa

Esta revisão sistemática segue as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews - PRISMA (Page e colaboradores, 2020), foi registrada no PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) CRD42023453474 e sua questão norteadora formada pela sigla PICOS é: Qual é a evidência do gene FTO e seus SNPs no risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias em mulheres?

Foram realizadas pesquisas eletrônicas utilizando os descritores referidos no Quadro 1.

As bases de dados utilizadas nesse estudo foram a Medline, acessada via PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> e Bireme <http://bvsaalud.org/>.

A base de dados secundárias foram a Elsevier <https://www.sciencedirect.com/> e Periódicos Capes <https://www-periodicos-capes-gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br/index.php/busca-dor-primo.html>.

A bases de dados regional utilizado foi a SciELO <http://www.scielo.org/php/index.php>. A base de dados de literatura cinzenta foi a Opengrey <http://www.opengrey.eu/>.

No entanto, nessas duas últimas bases citadas, nenhum resultado foi encontrado utilizando as palavras-chave.

Todos os títulos e resumos encontrados na busca eletrônica foram analisados manualmente por dois revisores de forma cega e independente, no período de 12/07/2023 a 11/08/2023.

As discrepâncias foram resolvidas por um terceiro autor. As listas de referências de todos os artigos relevantes foram examinadas para identificar outros estudos elegíveis.

Os termos 'gene FTO' e 'FTO' foram utilizados como estratégia de busca, com a intenção de ampliar a localização do maior número possível de estudos.

**Quadro 1** - Estratégia de busca completa em bases de dados eletrônicas, 2023.

Termos	Descritores
# 1 Neoplasm	Breast Cancer
# 2 Intervention	Gene FTO
# 3 Studies	Case-Control
Combinação	# 1 AND # 2 OR #3 AND

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram definidos de acordo com a sigla PICOS considerando população, intervenção, comparação e delineamento do estudo (Quadro 2).

Os estudos elegíveis para esta revisão foram: a) estudos do tipo caso-controle; b) realizados em adultos (18 anos); c) do sexo feminino; d) durante tratamento e pós-tratamento do câncer de mama; e) publicados em inglês, espanhol e português sem data limite para inclusão; f) estudos que deveriam investigar o risco de nucleotídeo de polimorfismos único (SNP) do gene FTO em promover, ou participar do câncer de mama,

com resumo e texto completo na íntegra (acesso aberto) disponíveis no período de 12/07/2023 a 11/08/2023; g) Estudos que descreveram qual o SNP do gene FTO foi utilizado para a pesquisa.

### Extração de Dados

As informações sobre a pesquisa estão descritas pelos revisores na Figura 1 apresentadas no fluxograma, com descrição do processo de busca, seleção, inclusão e exclusão.

Os artigos foram inicialmente classificados e analisados pelo título e aqueles que não atenderam aos critérios da pesquisa foram excluídos. A ação seguinte foi a leitura dos resumos, considerando que também foram retirados os artigos discordantes ou duplicados.

Após a triagem, os artigos foram lidos na íntegra, para que o processo de seleção dos estudos fosse concluído.

Depois de pesquisar estudos para a revisão sistemática, aqueles que abordaram os efeitos do gene FTO em proporcionar um risco no desenvolvimento de câncer de mama em indivíduos adultos foram incluídos.

A investigação e discussão dos resultados foram realizadas por meio da extração de dados referentes aos autores, ano de publicação, periódico, número de bases de dados, período de busca e acompanhado do Checklist de 27 itens do PRISMA (sim ou não).

A seguir, obteve-se o objetivo, tamanho total da amostra, idade dos participantes, grupos de intervenção, grupo controle, local de estudo, polimorfismo estudado, características da intervenção.

**Quadro 2 - Critérios para inclusão e exclusão de estudos segundo PICOS, 2023.**

		<b>Critérios de Inclusão</b>	<b>Critérios de Exclusão</b>
<b>P</b>	Participantes	Mulheres adultas em tratamento e pós-tratamento de câncer de mama, maiores de 18 anos.	Mulheres com presença de metástase, homens portadores de câncer de mama, e estudos em animais.
<b>I</b>	Intervenção	Avaliação de qualquer nucleotídeo de polimorfismo único (SNP) do gene FTO no risco de desenvolvimento do câncer de mama.	Uso de medicamentos, terapia hormonal, ou suplementos complementares, como, vit. D, multivitamínicos, Ômega 3,6,9, entre outros.
<b>C</b>	Comparação	Grupo controle. Grupo de caso.	Nenhum grupo para comparações.
<b>O</b>	Resultado	Efeitos dos polimorfismos sobre o risco de desenvolver o câncer de mama.	-
<b>S</b>	Estudos	Casos-Controles	Revisões de literatura, estudos de caso, ensaios pilotos, dissertações, teses, capítulos de livros, resumos apresentados em congressos, opiniões de especialistas, comentários do editor e referências duplicadas.

**Avaliação da qualidade metodológica**

O risco de viés para estudos elegíveis foi baseado na Escala de Newcastle-Ottawa (NOS)<sup>12</sup> para esta revisão. A avaliação foi conduzida por dois investigadores independentes. A NOS é composta por nove itens, o instrumento é dividido em avaliar o viés em três aspectos: a seleção dos grupos do

estudo (pode-se atribuir uma nota de no máximo quatro estrelas); a comparabilidade dos grupos (no máximo duas estrelas) e, a apuração da exposição para estudos caso-controle (no máximo três estrelas).

Estudos com NOS pontuação de ≥ 6 estrelas é geralmente considerada de alta qualidade. Os dados referentes a análise do risco de viés estão descrita no quadro 3.

**Quadro 3 - Avaliação do risco de viés dos estudos caso-controles incluídos**

	<b>Seleção</b>	<b>Comparabilidade</b>	<b>Exposição</b>	<b>Escore</b>	<b>Qualidade</b>
1	✓✓✓	✓	✓✓✓	7/9	Alta
2	✓✓✓	✓✓	✓✓✓	7/9	Alta
3	✓✓✓	✓✓	✓✓✓	7/9	Alta
4	✓✓✓	✓	✓✓✓	6/9	Intermediária -Alta
5	✓✓✓	✓✓	✓✓✓	8/9	Alta
6	✓✓✓	✓✓	✓✓✓	8/9	Alta
7	✓✓✓	✓	✓✓✓	6/9	Intermediária -Alta
8	✓✓✓	✓	✓✓✓	6/9	Intermediária -Alta
9	✓✓✓	✓	✓✓✓	7/9	Alta
10	✓✓✓	✓	✓✓	6/9	Intermediária -Alta

**RESULTADOS**

De 133 estudos foram encontrados nas bases de dados com as palavras chaves e os filtros aplicados, sendo 27 artigos encontrados no Science Direct, 66 nos Periódicos da Capes, 30 na PubMed, e 10 estudos na base de dados da BVS.

Após a leitura por meio do título, foram excluídos 39 estudos por não atenderem ao objetivo da pergunta norteadora, 48 artigos foram excluídos na segunda etapa, por não cumprir os critérios de inclusão, com estudos em animais, estudos que investigavam outros desfechos, com menores de 18 anos, e sem apresentarem considerações sobre os polimorfismos do gene FTO investigados em pacientes com câncer de mama.

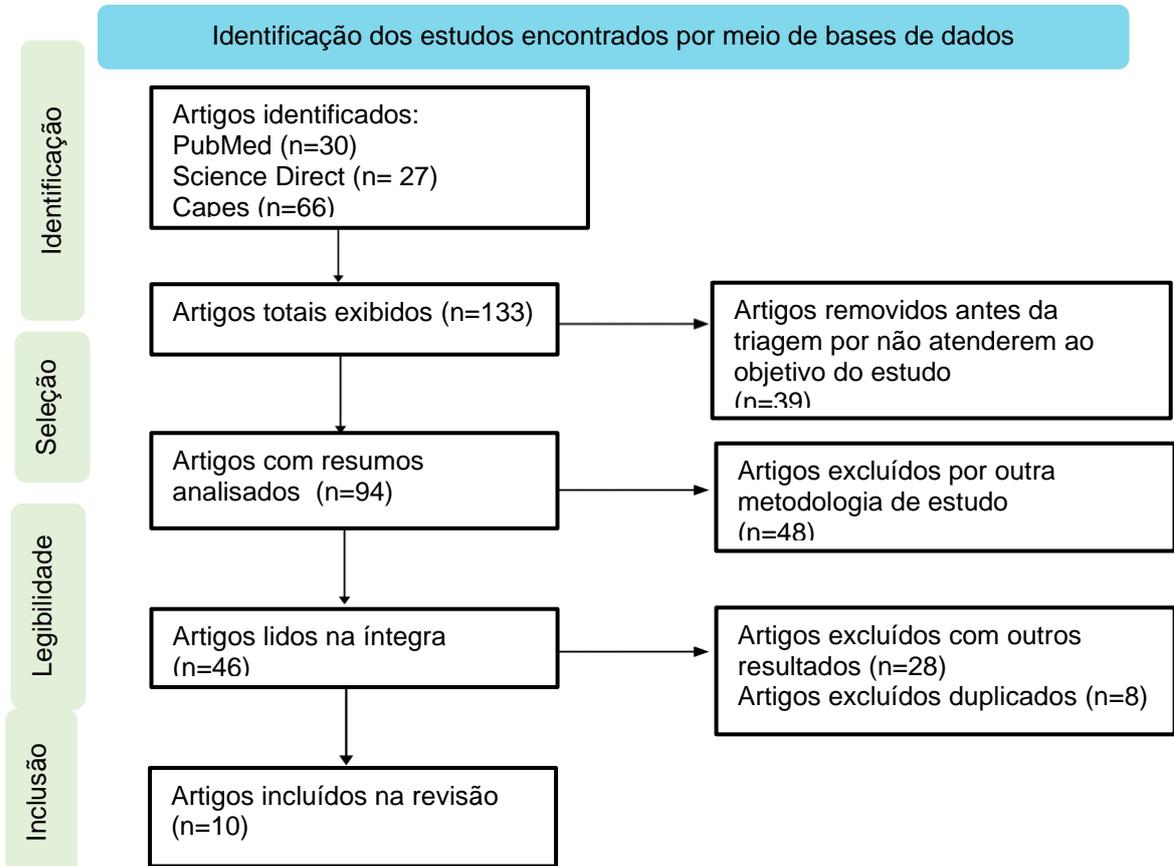
Na última análise 46 estudos foram lidos na íntegra, 28 foram excluídos por apresentarem desfechos diferentes da investigação principal e 8 artigos duplicados também foram excluídos nessa última

avaliação, com isso, 10 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática.

Os 28 estudos que foram excluídos por apresentarem desfechos diferentes do objetivo da nossa pesquisa, não associavam o risco do câncer de mama por nenhum polimorfismo do gene FTO.

Os estudos avaliavam por exemplo: consumo alimentar entre os pacientes que tinham o polimorfismo de risco com CM e pacientes saudáveis, e/ou as pacientes tinham metástases (critério de exclusão), ou não tinham acesso aberto gratuito, outro estudo só analisava a expressão do gene FTO no tecido mamário (sem analisar risco), entre outros.

Todas as participantes dos estudos foram diagnosticadas com câncer de mama, nas regiões do ducto ou lóbulo mamário. A idade das pacientes dos estudos foi diversificada principalmente devido ao câncer de mama atingir com maior incidência mulheres com 50 a 60 anos de idade (Inca, 2022).



**Figura 1** - Fluxograma da estratégia de seleção de estudos, segundo o modelo PRISMA, 2023.

Sendo assim, a grande maioria dos estudos estavam nessa faixa etária relatada, pois em três estudos apresentam média de idade dentro dos 50 a 60 anos, dois estudos se encontram abaixo dessa faixa etária média de 48 anos.

Ao todo foram incluídas 12.866 mulheres nos estudos, sendo o menor estudo com 147 participantes e o maior com 5.690. Em relação ao estágio do câncer de mama, quatro estudos recrutaram pacientes do estágio 0 ao III, três estudos foram realizados com pacientes nos estágios II ao III, em três estudos não foi possível identificar o estágio do câncer, pois não relataram essa informação.

Sobre a etnia das pacientes, apenas um estudo realizado no Brasil não especificou a etnia da população. O estudo, no entanto, citou a ancestralidade, dividindo essas mulheres em: ancestralidade europeia (n=80), africana (n=13), indígenas (n=2), e asiáticas (n=1)<sup>10</sup>.

Além disso, os estudos não relataram os subtipos moleculares do câncer de mama, exceto um estudo. O que pode ser entendido como um viés, pois ao não separar as diferentes etnias dos subtipos moleculares, e apenas afirmar o risco para câncer de mama, as diferenças culturais, como padrões de vida, alimentação, tabagismo ou inatividade física, ou ainda o acesso a saúde, podem levar a uma maior confusão entre os resultados.

Sobre o tempo da intervenção quatro estudos não relataram em qual momento do tratamento do câncer o estudo foi conduzido. Somente, um único artigo descreveu o momento da terapia que os pacientes estavam

recebendo, sendo coletadas amostras de sangue durante a radioterapia e/ou quimioterapia.

O estudo mais recente publicado incluído foi no ano de 2023, dois estudos foram conduzidos em 2015, e somente um estudo publicado em cada ano de 2011, 2012, 2013, 2014, 2017, 2019, 2022 foram selecionados.

Os estudos foram elaborados em vários continentes. No entanto, cerca de 40% das pesquisas foram realizadas na Ásia Central (Irã e Paquistão), três foram conduzidos na Ásia Oriental (China), um na América do Sul (Brasil), um na América do Norte (EUA), e um estudo na Europa (Polônia).

Todos os estudos selecionados foram do tipo Caso Controle, e o baixo número de artigos encontrados e selecionados para esta revisão ressalta a importância de continuar a investigação sobre a relação dos SNPs do gene FTO em pacientes com câncer de mama. Com a finalidade de obtermos um marcador genético, para atuar na prevenção da neoplasia que mais atinge mulheres no mundo todo.

Sobre os instrumentos utilizados para obter o material genético, parece não haver um padrão ouro, no entanto, as amostras de sangue parecem ser uma ótima alternativa, seguido do tecido mamário.

Além disso, existem estudos, que obtêm o material genético (DNA) por meio do raspado bucal, um método não invasivo, que pode colaborar para mais mulheres aceitarem participar do estudo (Fernandes e Linhares, 2021; Bezerra e colaboradores, 2020).

Os quadros 4 e 5 mostram as características detalhadas de cada estudo.

**Quadro 4 -** Especificidades dos estudos elegíveis sobre a amostra, idade, etnia, continente e momento de tratamento, 2023.

	Autor/Ano/País	Tamanho total da amostra	Idade	Etnia	Continente	Momento de tratamento dos pacientes durante a intervenção	Subtipo Molecular do câncer de mama
1	Kaklamani e colaboradores, 2011 (EUA)	718 pacientes	Idade média de 48,5 anos	Caucasianas: 513 Pretas: 115 Asiáticas: 45 Hispanicas: 22 Outros: 13	América do Norte	-	
2	Doaei e colaboradores, 2022 (Irã)	540 pacientes	Idade média de 66,5 anos	Persas	Ásia Central	-	
3	Cunha e colaboradores, 2013 (Brasil)	248 pacientes	Idade média de 53 anos	-	América do Sul	Radioterapia e Quimioterapia	
4	Zeng e colaboradores, 2015 (China)	1.074 pacientes	Idade média de 48,1 anos	Chinesas	Ásia Oriental	-	
5	Zhang e colaboradores, 2014 (China)	5.690 pacientes	Idade média de 50,9 anos	Chinesas	Ásia Oriental	-	
6	Mozafarizadeh e colaboradores, 2019 (Irã)	147 pacientes	Idade média de 40 anos	Iranianas	Ásia Ocidental	-	-
7	Mojaver e colaboradores, 2015 (Irã)	199 pacientes	Idade média de 49,9 anos	Iranianas	Ásia Ocidental	-	-
8	Kusinska e colaboradores, 2012 (Polônia)	244 pacientes	Idade média de 57,5 anos	Europeias	Europa	Após cirurgia	Carcinoma ductal invasivo
9	Zhu e colaboradores, 2017 (China)	3.156 pacientes	Idade média de 48,37 anos	-	Ásia Oriental		
10	Mansoor e colaboradores, 2023 (Paquistão)	850 pacientes	Idade média de 47,8 anos	paquistaneses	Ásia Ocidental	-	-

**Quadro 5** - Detalhes dos artigos selecionados sobre os aspectos das intervenções, SNPs analisados, Posição do Loki, resultados e instrumentos utilizados.

	Autor/Ano	Grupo Caso e Controle	SNP analisado	Posição do Loki	Resultados principais	Método de Quantificação do DNA
1	Kaklamani e colaboradores, 2011 (EUA)	354 Casos e 364 Controles	Foram selecionados quatros SNPs para análises: - rs9939609 - rs7206790 - rs8047395 - rs1477196	No íntron 1 do gene FTO, representando bloco LD 6	Em todos os quatro SNPs houve a associação para o risco de CM. Sendo dois deles por efeito aditivo e dominância, o rs9939609 e rs1477196. E os outros dois somente por efeito aditivo, o rs7206790 e rs8047395.	O material genético das pacientes foi coletado por meio de tecidos mamários entre 30-40 mg de TM. Posteriormente, foi submetido a extração de DNA utilizando o kit TRIzol® Reagent. Foi utilizada a PRC para a amplificação do DNA, por meio do kit TaqMan® PreAmp Master Mix.
2	Doaei e colaboradores, 2022 (Irã)	180 caos e 360 controles	Foi analisado o SNP rs9939609 alelo AA/AT	Íntron 1 do gene FTO	Pacientes com alelos de risco AA/AT do polimorfismo rs9939609 do gene FTO para CM, tiveram uma maior ingesta de ômega-6.	O DNA foi analisado por meio de amostras de sangue, a extração foi realizada por meio do kit DNA GeneAll, seguindo as instruções do fabricante. A amplificação foi realizada por meio da PCR e master mix DNA polimerase.
3	Cunha, e colaboradores, 2013 (Brasil)	100 casos e 148 controles	Foram analisados os SNPs - rs1121980 - rs9939609	Íntron 1 do gene FTO	Não foi encontrado nenhuma associação de risco entre os SNPs do FTO com CM em mulheres Brasileiras. E em mulheres na menopausa, modelo aditivo, o SNP rs1121980 mostrou uma proteção para CM (OR = 0,576, IC 95 % 0,348–0,953, p = 0,032).	O DNA genômico foi colhido por meio de amostras de sangue. Os genótipos foram determinados por meio do sistema StepOne Real-Time PCR. Para a genotipagem foram utilizados os kits TaqMan® Biosystems.
4	Zeng e colaboradores, 2015 (China)	537 casos e 537 controles	Foram analisados 6 SNPs - rs9939609 - rs1477196 - rs6499640 - rs16953002 - rs11075995 - rs1121980	Região intrônica do gene FTO	Indivíduos com o genótipo AA do SNP rs16953002 tiveram risco de CM significativamente aumentado (OR = 1,80, IC 95% = 1,23–2,63) em	Amostras de sangue em jejum foram coletadas para extração utilizando o kit de purificação de DNA genômico (Promega®), em seguida o ensaio de genotipagem foi

					comparação com as pacientes que carregam o genótipo GG. E o SNP rs1477196 demonstrou se comportar como fator protetor, diminuindo o risco de CM, para pacientes com genótipo AA em comparação com genótipo GG (OR = 0,54, 95% IC: 0,34–0,86).	feito por PCR em tempo real, usando o TaqMan®, de acordo com o modo de uso do fabricante.
5	Zhang e colaboradores, 2014 (China)	2.901 casos e 2.789 controles	Foi analisado o SNP rs11075995	Região intrônica do gene FTO	Pacientes com SNP rs11075995 apresentaram uma associação de risco para CM com subtipo basal (OR 1,74; IC 95% 1,30–2,32; $p < 0,000164$ ).	O material genético foi colhido e extraído por meio de amostras de sangue, utilizando o kit FlexiGene® DNA. Em seguida, o ensaio de genotipagem foi feito por PCR, seguindo as instruções do fabricante.
6	Mozafarizadeh e colaboradores, 2019 (Irã)	As pacientes foram separadas de acordo com IMC	SNP rs9939609	1 íntron do gene FTO	Pacientes com sobrepeso e obesidade não tiveram correlação com risco de CM.	O material genético foi coletado a partir de amostras de sangue venoso periférico. Posteriormente o DNA foi extraído utilizando o kit Genet Bio, em seguida foi analisada a PCR.
7	Mojaver e colaboradores, 2015 (Irã)	99 casos e 100 controles	SNPs rs1477196 e rs9939609	íntron 1 do gene FTO	Nenhuma associação foi encontrada entre os SNPs rs1477196, rs9939609 e risco de CM ( $p = 0,389$ e $p=0,385$ ) respectivamente.	Amostras de sangue foram obtidas das pacientes para extração de DNA (kit Genet Bio) e posteriormente foi realizada a PCR.
8	Kusinska e colaboradores, 2012 (Polônia)	137 casos e 110 controles	SNPs rs993909 e rs9930506	íntron 1 do gene FTO	Nenhuma associação significativa foi encontrada entre os dois SNPs rs9939609 e rs9930506, e risco de CM ( $p=0,83$ e $p=0,96$ ) respectivamente.	Amostras de sangue foram obtidas a partir da peça cirúrgica, retirada no momento da cirurgia das pacientes, para extração de DNA foi utilizado o Mini kit QIAamp DNA e posteriormente foi realizada a PCR.

9	Zhu e colaboradores, 2017 (China)	1.551 casos e 1.605 controles	SNP rs3751812	íntron 1 do gene FTO	O SNP rs3751812 não foi associado ao risco de CM em mulheres saudáveis (OR 0,91, IC 95% 0,75 – 1,10; p=0,91). No entanto, mulheres diabéticas, em comparação com mulheres saudáveis, com genótipo GG, tiveram o risco 2x mais de CM (OR 2,05, IC 95% 1,26 – 3,34).	Amostras de sangue foram coletadas das participantes, posteriormente utilizando o kit TIANamp Genomic o DNA foi extraído e em seguida foi realizada a PCR.
10	Mansoor e colaboradores, 2023 (Paquistão)	650 casos e 200 controles	SNPs rs9939609 e rs9940128	íntron 1 do gene FTO	Mulheres com genótipo TT em comparação com AA, do SNP rs9939609, apresentaram quase 3x mais de risco para CM (OR 2,68; IC 95% 1,44–4,98). Não foi encontrada nenhuma associação para o SNP rs9940128 e o risco de CM.	O DNA foi extraído utilizando o kit Gene-Jet a partir das amostras de sangue das pacientes. Em seguida foi realizada a PCR

**Legenda:** CM, Câncer de Mama; SNP (Polimorfismo de Nucleotídeo Único); FTO, Gene Associado a Massa Gorda; PCR, Reação em Cadeia da Polimerase; TM, Tecido Mamário; IC, Intervalo de Confiança.

## DISCUSSÃO

Em nossa revisão foi possível analisar e interpretar de forma crítica os resultados encontrados nos estudos selecionados. Com isso, podemos destacar que vários SNPs do gene FTO tem uma associação com risco de câncer de mama.

No entanto, os resultados são conflitantes. Entre os principais SNPs relatados na literatura estão o rs9939609, localizado na íntron 1 do gene FTO, citados em dois estudos que proporciona risco de CM, mas esse SNP parece não ser dependente do IMC para ocasionar esse risco (Kaklamani e colaboradores, 2011; Doaei e colaboradores, 2022; Mansoor e colaboradores, 2023; Mojaver e colaboradores, 2015; Kusinska e colaboradores, 2012; Mozafarizadeh e colaboradores, 2019).

Vale ressaltar que, esses resultados foram encontrados em diferentes populações,

nos EUA, Irã, Polônia e Paquistão, em mulheres de diferentes etnias, o que pode mascarar o risco de câncer de mama nessas populações (Kaklamani e colaboradores, 2011; Doaei e colaboradores, 2022; Mansoor e colaboradores, 2023; Mojaver e colaboradores, 2015; Kusinska e colaboradores, 2012).

Além disso, o estudo realizado no Irã, demonstrou que as pacientes com o SNP rs9939609, tinham maior ingestão de ômega-6 em comparação com as mulheres saudáveis (Doaei e colaboradores, 2022).

Em alguns estudos o PUFA  $\omega$ -6 aumenta a proliferação da linhagem celular de câncer de mama BT-474, isso porque, levam a uma maior produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), que podem ocasionar danos ao material genético. Além de estarem envolvidos na angiogênese dos tumores, proporcionado um ambiente tumoral mais favorável para o desenvolvimento das neoplasias e metástases (Huerta-Yépez e colaboradores, 2016; Kang e Lui, 2023).

No entanto, em estudo realizado no Brasil, em 248 pacientes, não foi possível encontrar uma associação entre o SNP rs9939609, em mulheres Brasileiras, e o risco de CM<sup>10</sup>. Esse fato pode ser justificado por se tratar de uma população muito diversificada, devido a miscigenação que ocorreu no período da colonização do café e do ouro (Rodrigues e colaboradores, 2022).

Desse modo, a combinação de diferentes variantes genéticas pode ter impacto nas populações híbridas, não conferindo risco para determinadas patologias (Lee e colaboradores, 2020; Kentsis e colaboradores, 2020).

Em contrapartida, o mesmo estudo verificou que, em mulheres na menopausa, o SNP rs1121980, em modelo aditivo, mostrou uma proteção para CM independentemente da idade e IMC (OR = 0,576, IC 95 % 0,348–0,953, p=0,032) (Cunha e colaboradores, 2013). Um estudo conduzido na China demonstrou que outro SNP que proporcionava uma proteção para CM, em indivíduos com o rs1477196 genótipo AA em comparação com GG (OR = 0,54, 95% IC: 0,34-0,86) (Zeng e colaboradores, 2015).

Outro SNP que corresponde ao risco de CM parece ser o rs16953002, na população chinesa, um estudo conduzido em mais de 1.000 mulheres chinesas, chegou ao resultado onde indivíduos com o genótipo AA tiveram um risco de 1,80x mais de CM, em comparação com indivíduos com genótipos GG (Zeng e colaboradores, 2015).

Somando a isso, outro estudo, também realizado na população chinesa, com mais de 5.000 mulheres, observou que pacientes com SNP rs11075995 tiveram um maior risco para CM do subtipo basal, também chamado de triplo negativo ou basaloide, com 1,74x mais chances para CM em comparação com mulheres saudáveis (OR 1,74; IC 95% 1,30-2,32; p<0,0001) (Zhang e colaboradores, 2014).

Concomitantemente, e uma metanálise, foi possível verificar que o SNP rs11075995 do gene FTO proporciona um maior risco para mulheres, com câncer de mama de receptor de estrogênio negativo (RE-) (OR 1,11; IC 95% 1,10 – 1,12; p < 4,0 x 10<sup>-8</sup>) em uma população de descendência europeia (Garcia-Closas e colaboradores, 2013).

Em um estudo conduzido com cerca de 3.000 mil mulheres chinesas, mas agora analisando a contribuição da diabetes e alguns

polimorfismos, em especial o rs3751812 do gene FTO, pacientes portadoras do genótipo GG diabéticas tinham 2x mais risco de CM em comparação com mulheres saudáveis sem diabetes (OR 2,05; IC 95%: 1,26-3,34) (Zhu e colaboradores, 2017).

Já é bem descrito na literatura que o gene do FTO está associado à obesidade, em diferentes etnias. Um estudo realizado em mulheres paquistanesas, verificou que a variante rs3751812, além de estar envolvido no processo da obesidade, esse SNP pode ainda alterar padrões lipídicos, reduzindo HDL-C e aumentando LDL-C, modificando o perfil lipídico e gordura corporal (Qureshi e colaboradores, 2017). Já em outro estudo conduzido no Brasil, a variante rs9939609, portadores com um alelo A, aumentaram em 53% a chance de terem obesidade grave, além de alterar o perfil antropométrico (Fonseca e colaboradores, 2019).

Na Itália e o México essa associação também foi positiva, ao observar que o SNP rs9939609, estava presentes em indivíduos adultos com Obesidade grau III, e em crianças (León-Mimila e colaboradores, 2013; García-Solís e colaboradores, 2016).

Uma metanálise analisou o polimorfismo rs9939609 do gene FTO nos diferentes tipos de cânceres, e uma associação de risco foi encontrada em homocigotos recessivos para câncer de pâncreas e endométrio, na população asiática (Huang e colaboradores, 2017; Yin e colaboradores, 2023).

O FTO ainda está relacionado à outras DCNT (Doenças Crônicas não Transmissíveis), como hipertensão, doenças cardiovasculares, uma vez que indivíduos obesos, que estão com esse gene desregulado, é capaz de sinalizar mecanismos moleculares de muitas outras patologias, como câncer, Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), entre outros (Yin e colaboradores, 2023).

De fato, parece existir uma correlação de maior risco entre algumas variantes do gene do FTO no câncer de mama. No entanto, essa associação parece variar mais de acordo com o subtipo molecular do CM e etnia da população, e estilo de vida.

Os poucos estudos aqui encontrados ressaltam a importância de novos estudos no que concerne a genética da população de forma geral, para conhecer o papel, interação e mecanismos dos diferentes SNP do gene FTO nas neoplasias mamárias. Com a finalidade de

encontrar variantes com um potencial biomarcador, de diagnóstico precoce e terapia alvo (hormonioterapia) nos diferentes subtipos moleculares de CM, com o objetivo de evitar efeitos clínicos negativos, promovendo um melhor prognóstico, sobrevida e qualidade de vida para essas pacientes.

As principais limitações da nossa revisão que podem ser citados são: a não classificação do subtipo molecular do câncer de mama para a avaliação do risco entre os estudos selecionados, a não diferenciação na etnia da população, e o efeito aditivo ou de dominância investigado nos estudos aqui selecionados.

Por fim, ressalta-se a importância de novos estudos, com um poder de amostra quantitativa maior, e com um melhor delineamento, para validar com os resultados aqui mencionados e com a literatura científica, com o intuito de esclarecer melhor os mecanismos pelo quais os SNPs do gene FTO possam interagir nas neoplasias mamárias e seus subtipos moleculares, e assim ocasionar risco para a população.

## CONCLUSÃO

Em resumo, os polimorfismos rs1477196, rs9939609, em efeito aditivo e dominância, e rs7206790 e rs8047395 de efeito aditivo, predispõe um maior risco de câncer de mama na população Norte Americana.

Além disso, o rs9939609 e rs16953002 podem promover um risco de quase 2x mais de CM na população chinesa. Já o SNP rs11075995 é capaz de promover um maior risco de neoplasia mamária do subtipo basal, também em mulheres chinesas.

Ainda compete falar que, algumas variantes podem proporcionar um efeito protetor na população brasileira e chinesa, como os SNPs rs1121980 e rs1477196, respectivamente.

## REFERÊNCIAS

1-Algebaly, A.S.; Suliman, R.S.; Al-Qahtani, W.S. Comprehensive study for BRCA1 and BRCA2 entire coding regions in breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*. Num. 23. 2021. p. 74-81.

2-Azzam, S.K.; Alsafar, H.; Sajini, A.A. FTO m6A demethylase in obesity and cancer: implications and underlying molecular

mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 23. Núm. 7. 2022. p. 3800.

3-Bezerra, D.A.; Linhares, J.J.; Noronha, E.C.; Tavares, K.C.S.; Antunes, A.S.L.M.; Coelho, R.F.; Marques, M.V.S.M. Association of the ABCB1 C3435T gene polymorphism (SNPs) with the response to neoadjuvant chemotherapy in women with breast cancer in northeastern Brazil. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. Vol. 19. Núm. 2. 2020. p. 305-310.

4-Cunha, P.A.; Back, L.K.C.; Sereia, A.F.R.; Kubelka, C.; Ribeiro, M.C.M.; Fernandes B.L.; Souza, I.R. Interaction between obesity-related genes, FTO and MC4R, associated to an increase of breast cancer risk. *Molecular biology reports*. Vol. 40. 2013. p. 6657-6664.

5-Cheung, M.K.; Gulati, P.; O'Rahilly, S.; Yeo, G.S.H. FTO expression is regulated by availability of essential amino acids. *International journal of obesity*. Vol. 37. Núm. 5. 2013. p. 744-747.

6-Doaei, S.; Abdollahi, S.; Mohseni, G.K.; Gholamalizadeh, M.; Akbari, M.E.; Poorhossein, S.M.; Bagheri, S.E.; Ghafouri-Fard, S.; Tabesh, G.A.; Moslem, A.; Hasanpour, A.N.; Omid, S.; Hekmatdoost, A.; Rajabi, A.M.; Mosavi, J.S.A.; Goodarzi, M.O. The effects of FTO gene rs9939609 polymorphism on the association between breast cancer and dietary intake. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. Vol. 26. Núm. 23. 2022. p. 5794-5806.

7-Fernandes, E.M.A.; Linhares, J.J. Papel dos níveis séricos de vitamina D e da síndrome metabólica e o risco de câncer de mama. *Arq. Catarin. Med*. Vol. 50. Núm. 2. 2021. p.257-270.

8-Fonseca, A.C.P.; Abreu, G.M.; Zembrzuski, V.M.; Campos Junior, M.; Carneiro, J.R.I.; Nogueira Neto, J.F.; Cabello, G.M.K.; Cabello, P.H. The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. Vol. 12. 2019. p. 667-684.

9-Garcia-Closas, M.; Couch, F.J.; Lindstrom, S.; Michailidou, K.; Schmidt, M.K.; Brook, M.N.; Orr, N.; Rhie, S.K.; Riboli, E.; Feigelson, H.S.; Le Marchand, L.; Buring, J.E.; Eccles, D.; Miron,

- P.; Fasching, P.A.; Brauch, H.; Chang-Claude, J.; Carpenter, J.; Godwin, A. K.; Nevanlinna, H.; Giles, G.G. Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nature genetics*. Vol. 45. Núm. 4. 2013. p. 392-398.
- 10-García-Solís, P.; Reyes-Bastidas, M.; Flores, K.; García, O.P.; Rosado, J.L.; Méndez-Villa, L.; Garcia, G.C.; García-Gutiérrez, D.; Kuri-García, A.; Hernández-Montiel, H.L.; Soriano-Leon, O.; Villagrán-Herrera, M.E.; Solís-Sainz, J.C. Fat mass obesity-associated (FTO)(rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R)(rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *British Journal of Nutrition*. Vol. 116. Núm. 10. 2016. p. 1834-1840. 2016.
- 11-Hernández-Caballero, M.E.; Sierra-Ramírez, J.A. Single nucleotide polymorphisms of the FTO gene and cancer risk: an overview. *Molecular biology reports*. Vol. 42. 2015. p. 699-704.
- 12-Huang, X.; Zhao, J.; Yang, M.; Li, M.; Zheng, J. Association between FTO gene polymorphism (rs9939609 T/A) and cancer risk: a meta-analysis. *European journal of cancer care*. Vol. 26. Núm. 5. 2017. p. e12464.
- 13-Huerta-Yépez, S.; Tirado-Rodríguez, A.B.; Hankinson, O. Role of diets rich in omega-3 and omega-6 in the development of cancer. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*. Vol. 73. Núm. 6. 2016. p. 446-456.
- 14-IARC. International Agency for Research Cancer. 2020. Estimated number of deaths in 2020, Word. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em 19/09/2023.
- 15-INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em 17/09/2023.
- 16-Kaklamani, V.; Yi, N.; Sadim, M.; Siziopikou, K.; Zhang, K.; Xu, Y.; Tofilon, S.; Agarwal, S.; Pasche, B.; Mantzoros, C.; The role of the fat mass and obesity associated gene (FTO) in breast cancer risk. *BMC medical genetics*. Vol. 12. 2011. p.1-10.
- 17-Kang, J.X.; Lui, A. The role of tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio in the regulation of tumor angiogenesis. *Cancer and Metastasis Reviews*. Vol. 32. 2023. p. 201-210.
- 18-Kentsis, A. Why do young people get cancer? *Pediatr Blood Cancer*. Vol. 67. Núm. 7. 2020. p. e28335.
- 19-Kusinska, R.; Górnjak, P.; Pastorczak, A.; Fendler, W.; Potemski, P.; Mlynarski, W.; Kordek, R. Influence of genomic variation in FTO at 16q12. 2, MC4R at 18q22 and NRXN3 at 14q31 genes on breast cancer risk. *Molecular biology reports*. Vol. 39. 2012. p. 2915-2919.
- 20-Lan, N.; Lu, Y.; Zhang, Y.; Pu, S.; Xi, H.; Nie, X.; Liu, J.; Yuan, W. FTO-a common genetic basis for obesity and cancer. *Frontiers in genetics*. Vol. 11. 2020. p. 559138.
- 21-Lee, A.; Moon, B.I.; Kim, T.H. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Ann Lab Med*. Vol. 40. Núm. 2. 2020. p.114-121.
- 22-León-Mimila, P.; Villamil-Ramírez, H.; Villalobos-Comparán, M.; Villarreal-Molina, T.; Romero-Hidalgo, S.; López-Contreras, B.; Gutiérrez-Vidal, R.; Vega-Badillo, J.; Jacobo-Albavera, L.; Posadas-Romeros, C.; Canizalez-Román, A.; Río-Navarro, B.D.; Campos-Pérez, F.; Acuña-Alonzo, V.; Aguilar-Salinas, C.; Canizales-Quinteros, S. Contribution of common genetic variants to obesity and obesity-related traits in mexican children and adults. *PLoS one*. Vol. 8. Núm. 8. 2013. p. e70640.
- 23-Mansoor, Q.; Ismail, M.; Ali, U.I.; Qader, S. Linkage disequilibrium block single-nucleotide polymorphisms in FTO alpha ketoglutarate dependant dioxygenase gene inference with breast cancer and Type II diabetes in Pakistani female population. *PLoS One*. Vol. 18. Núm. 7. 2023. p. e0288934.
- 24-Mojaver, M.; Mokarian, F.; Kazemi, M.; Salehi, M. Specific TaqMan allelic discrimination assay for rs1477196 and rs9939609 single nucleotide polymorphisms of

FTO gene demonstrated that there is no association between these SNPs and risk of breast cancer in Iranian women. *Adv Biomed Res.* Vol. 4. 2015. p. 136.

25-Mozafarizadeh, M.; Parvizi, O.S.; Kordestani, Z.; Manshadi, D.H.; Faridazar, A.; Houshmand, M. Association of Obesity-Related Genetic Variants (FTO and MC4R) with Breast Cancer Risk: A Population-Based Case-Control Study in Iran. *Iran J Biotechnol.* Vol. 17. Núm. 4. 2019. p.e2460.

26-Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; Chou, R.; Glanville, J.; Grimshaw, J.M.; Hróbjartsson, A.; Lalu, M.M.; Li, T.; Loder, E.W.; Mayo-Wilson, E.; McDonald, S.; McGuinness, L.A.; Stewart, L.A.; Thomas, J.; Tricco, A.C.; Welch, V.A.; Whiting, P.; Moher, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International journal of surgery.* Vol. 88. 2021. p.105906.

27-Qureshi, A.S.; Mumtaz, A.; Shahid, S.U.; Shabana, N.A. rs3751812, a common variant in fat mass and obesity-associated (FTO) gene, is associated with serum high-and low-density lipoprotein cholesterol in Pakistani individuals. *Nutrition.* Vol. 39. 2017. p. 92-95.

28-Rodrigues, M.L.B.; Maciel, J.F.G.; Wiesel, C.E.V.; Alcarás, I.C.D.; Pessotti, A.M.B.; Simões, A.L. Ancestralidade e estrutura genética da população brasileira. *Genética na Escola.* Vol.17. Núm. 2. 2022. p. 139-149.

29-Yin, D.; Li, Y.; Liao, X.; Tian, D.; Xu, Y.; Zhou, C.; Liu, J.; Li, S.; Zhou, J.; Nie, Y.; Liao, H.; Peng, C. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases. *British Journal of Nutrition.* 2023. p.1-8.

30-Zeng, X.; Ban, Z.; Cao, J.; Zhang, W.; Chu, T.; Lei, D.; Du, Y. Association of FTO mutations with risk and survival of breast cancer in a Chinese population. *Disease markers.* Vol. 2015. 2015. p. 1-7.

31-Zhang, Bo.; Li, Y.; Li, L.; Chen, M.; Zhang, C.; Zuo, X.B.; Fu-sheng, Z.; Bo, L.; Zhu, J.; Li, P.; Huang, Z.L.; Xuan, H.; Li, Wei.; Chen Z.D. Association study of susceptibility loci with specific breast cancer subtypes in Chinese

women. *Breast cancer research and Treatment.* Vol. 146. Núm. 3. 2014. p. 503-514.

32-Zhu, R.M.; Lin, W.; Zhang, W.; Ren, J.T.; Su, Y.; He, J.R.; Lin, Y.; Su, F.X.; Xie, X.M.; Tang, L.Y.; Ren, Z.F. Modification effects of genetic polymorphisms in FTO, IL-6, and HSPD1 on the associations of diabetes with breast cancer risk and survival. *Plos one.* Vol. 12. Núm. 6. 2017. p. e0178850.

3 - Médico, Discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS/UFC), campus Sobral-CE, Brasil.

4 - Doutora em Biotecnologia pela RENORBIO, Professora titular das disciplinas modulares do Centro de Ciências da Saúde da Universidade de Fortaleza (UNIFOR), e Pesquisadora no LBMD/UNIFOR, Fortaleza-CE, Brasil.

5 - Doutor em Biotecnologia pela REBORBIO/UFC, Professor e Pesquisador do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGB/UFC), campus Sobral-CE, Brasil.

6 - Doutor em Ciências Médicas e Biológicas (UNIFESP), Professor Permanente no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS/UFC) e da Faculdade de Medicina pela UFC, campus Sobral-CE, Brasil.

E-mail dos autores:

lailtonutri@hotmail.com

mariliammag@gmail.com

joellimax01@gmail.com

dasilvavitor2022@gmail.com

louhannateixeira@unifor.br

andersonweiny@sobral.ufc.br

juvenallinhares@gmail.com

Autor correspondente:

Lailton Silva.

lailtonutri@hotmail.com

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Av. Cmte. Maurocélvio Rocha Pontes, 100. BDerby. Sobral-CE, Brasil.

CEP: 62042-280.

Recebido para publicação em 22/09/2023

Aceito em 25/02/2024