

REVIEW ARTICLE

**BRCA1, BRCA2, FAMÍLIA ALDH e ADH:  
GENES RELACIONADOS AO ETILISMO E AO CÂNCER DE MAMA  
FEMININO**

Ikaro Alves de Andrade<sup>1</sup>, Igor Romeiro dos Santos<sup>1</sup>, Danielly Batista Borges Camargo<sup>1</sup>, Thays  
Teixeira Linhares<sup>1</sup>, Danebe Fernandes de Araújo<sup>2</sup>

RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O câncer de mama é a patologia que mais acomete mulheres no mundo. Sabe-se que o consumo de bebidas alcoólicas e os fatores genéticos são os principais envolvidos no desenvolvimento da doença. **OBJETIVO:** Reunir informações relevantes sobre a relação do consumo de bebidas alcoólicas, expressão gênica e o câncer de mama. **METODOLOGIA:** Trata-se de um artigo de revisão, em que procurou-se obter informações sobre os genes que participam da carcinogênese mamária e a influência da ingestão de álcool sobre o organismo da mulher. Ao todo foram selecionados 50 trabalhos nos bancos de dados: PubMed, Scielo e Google Acadêmico. **CONCLUSÕES:** O etanol é reconhecido como um carcinógeno humano. Diversos achados mencionam que suas vias de ação ainda seguem em estudo para melhor esclarecimento e que as alterações genéticas influenciam no desenvolvimento de formas mais graves de câncer de mama.

**Palavras-chave:** Neoplasia. Mama. Álcool. Genes.

<sup>1</sup>Graduandos do curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade Anhanguera de Anápolis (FAA).

<sup>2</sup>Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Professora da Faculdade Anhanguera de Anápolis, Brasil. E-mail: danebe@gmail.com

**BRCA1, BRCA2, AND ADH ALDH FAMILY:  
GENES RELATED TO ALCOHOL CONSUMPTION AND BREAST CANCER  
IN WOMEN**

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Breast cancer is a disease that affects more women worldwide. It is known that alcohol consumption and genetic factors are the main involved in the development of the disease. **OBJECTIVE:** To gather relevant information on the relationship of alcohol consumption, gene expression and breast cancer. **METHODOLOGY:** This is a review article, in which we tried to get information about the genes involved in breast carcinogenesis and the influence of alcohol consumption on the body of the woman. In all, 50 works selected in the databases PubMed, Scielo and Google Scholar. **CONCLUSIONS:** The ethanol is recognized as a human carcinogen. Several findings mention that their courses of action still follow under study for further clarification and that the genetic influence in the development of more serious forms of breast cancer.

**Keywords:** Neoplasm. Breast Alcohol. Genes.

## INTRODUÇÃO

Ao analisar a história do consumo de bebidas alcoólicas na antiguidade percebe-se que os gregos e romanos consumiam vinho somente à noite para estimular a sociabilidade, para as mulheres não havia restrição, no entanto, ficava-lhes reservado o consumo discreto (SELLERS et al., 2002).

O consumo discreto de álcool modificou-se ao longo do tempo, promovendo que o etanol de um simples agente socializador fosse classificado como um carcinógeno humano pela Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC). Em decorrência disto, centralizamos nosso estudo nas relações existentes entre a ingestão alcoólica e a neoplasia mamária feminina, não excluindo que os efeitos adversos se manifestam também na população masculina. Analisando as referências selecionadas, não foi encontrado um limite seguro quanto à ingestão de

álcool sem haver alterações relevantes no organismo, mas o risco se torna diretamente proporcional com a quantidade e frequência de bebidas ingeridas (ARAÚJO, 2013).

Os dados evidenciam que, mulheres que ingerem cerca de 3 a 6 copos de vinho por semana podem adquirir problemas a níveis hormonais, como alterações na via de estrogênio, estimulando a proliferação de células cancerígenas. O risco aumenta quando há registros de casos anteriores na família. Não foram relatadas diferenças significativas entre os tipos de bebidas alcoólicas, no entanto, o acetaldeído, metabólito do etanol, é o principal agente mutagênico da doença (KROPP et al., 2001; CHEN et al., 2011).

O câncer de mama é o segundo tumormais frequente entre as mulheres, apresentando 53 mil casos (INCA, 2011). Os estudos dos fatores que influenciam na incidência da doença são

importantes para melhor compreender o mecanismo carcinogênico. Ressalta-se que o consumo de etanol não apresenta riscos apenas cancerígenos, mas, afeta o sistema nervoso central; o aparelho reprodutor e promove a má formação do feto caso a mãe consuma etanol durante a gravidez (MARTINS, 2013).

O presente trabalho trata-se de uma revisão literária, no qual objetivou-se investigar informações sobre as relações entre o consumo de álcool e expressões gênicas relacionadas com o surgimento de carcinoma mamário.

Para isso, realizou-se pesquisa nos seguintes bancos de artigos: PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Utilizou-se como palavras-chave “Neoplasia”, “Mama”, “Álcool” e “Genes” e foram obtidos 50 artigos com o tema relacionado, com data de 2000 a 2016. Os materiais selecionados em português e inglês foram analisados

quanto às suas contribuições para esta análise.

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### **Metabolismo do álcool no organismo**

O álcool etílico ou etanol está presente em diversos tipos de bebidas, como cervejas e vinhos. A molécula penetra nas membranas celulares e eventualmente causa prejuízo à célula. Boa parte do etanol é absorvido pelo trato gastrointestinal, e o restante pela mucosa oral (VIEIRA, 2012; MARTINS, 2013). Por tratar-se de uma molécula hidrofílica, o etanol entra no sistema circulatório distribuindo-se pelos tecidos que dispõem de água, como coração, cérebro e mamas, entretanto devido sua toxicidade, não se deve acumular esta substância no organismo (TAKAMORI, 2012).

Aos ser absorvido cerca de 5 a 10% do álcool é eliminado pelos rins,

pulmões e saliva e o restante é destinado ao fígado onde sofre oxidação (TAKAMORI, 2012). No fígado, a desintoxicação e eliminação decorrem das vias metabólicas: sistema enzimático álcool desidrogenase (ADH); o sistema mitocondrial de oxidação do etanol (MEOS) e a catalase. As três vias produzem o acetaldeído (AA), um potente carcinógeno que inibe os mecanismos de reparação do DNA; desnatura proteínas; altera o procedimento de exocitose; aumenta o efeito tóxico de radicais livres e altera a estrutura da mitocôndria (VIEIRA, 2012; MARTINS, 2013).

O sistema ADH ocorre no citoplasma e é a via direta durante o consumo moderado de álcool. A enzima ADH juntamente com a coenzima NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida) forma o acetilaldeído que em sequência será

oxidado pela enzima ALDH (aldeído desidrogenase). A reação necessita do NADH devido ao consumo energético, todavia, a NAD é necessária em outras reações e a sua regeneração no fígado é limitada. Assim, o sistema é restrito a bebedores moderados por conta da disponibilidade de NAD e a atividade mitocondrial. A metabolização de grandes quantidades de etanol altera a relação NADH/NAD, inibindo a metabolização de ácidos graxos, comprometendo a respiração celular (MARTINS, 2013).

O sistema MEOS presente no retículo endoplasmático lisossomos hepatócitos degrada 20% do álcool ingerido no consumo excessivo. Os componentes presentes são a NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato hidrogenado), o citocromo P-450 (CYP3E1), a NADPH citocromoreductase e os fosfolípidos. No MEOS, o aumento na ingestão de álcool

desencadeia a indução enzimática, que é o crescimento do retículo endoplasmático. As consequências restringem-se a eficiência na eliminação do etanol e ativação acelerada de metabólitos tóxicos. A terceira via metabólica, Catalase, ocorre nos

### **Correlação entre gene, etilismo e câncer de mama**

O início de qualquer tumor segue a hipótese da importância das células tronco tumorais (*câncer stemcells - CSC*) proposta inicialmente no século XX. Somente anos mais tarde, com os recentes avanços na área de biologia molecular, a função deste grupo celular passa a ser esclarecida e a teoria solidificada (GINESTIER *et al.*, 2007).

Este arquétipo esclarece que qualquer tumor inicia a partir de células progenitoras ou de células-tronco de tecidos, que possuem alterações em seu material genético devido influências de

peroxissomos com a produção de peróxido de hidrogênio. O sistema responde por menos 2% da oxidação do etanol e é um recurso tóxico uma vez que o peróxido modifica a estrutura dos ácidos nucleicos (VIEIRA, 2012; MARTINS, 2013). agentes físicos ou químicos, sucedendo em disfunções de funções básicas, como a auto-renovação. A auto-renovação é o processo em que as células estaminais (células tronco) geram descendentes idênticos a ele. Além deste procedimento, as células estaminais originam progenitores multipotentes, que por sua vez, formam células diferenciadas (AMENDOLA, VIEIRA, 2005; GINESTIER *et al.*, 2007).

As células tronco cancerosas compartilham a auto-renovação e de outras características fenotípicas das células de origem, contribuindo para a lenta condução das características

tumorais e desenvolvimento de metástases. Tal grupo celular possui também a capacidade de diferenciação, originando uma população heterogênea de células aberrantes (GINESTIER *et al.*, 2007).

Conforme o desenvolvimento anormal da estrutura, as células diferenciadas passam a constituí-lo em sua maior parte e uma pequena parcela restante é formada pelas células estaminais cancerosas. Observa-se que durante o processo, as células componentes da maior parte do tumor perdem a capacidade de auto-renovação (GINESTIER *et al.*, 2007).

O carcinoma mamário é a neoplasia mais recorrente em mulheres e apresenta uma incidência mundial crescente. A sua expressão decorre a partir de várias maneiras, proporcionando uma alteração dos componentes celulares. Quando consegue-se esclarecer tais vias modificantes, existe a elaboração de um

diagnóstico e prognóstico coerente, além do correto tratamento terapêutico para o paciente. Apesar de tal heterogeneidade, a atual tendência é priorizar as medidas terapêuticas destinadas aos marcadores (subtipos) moleculares (AMENDOLA, VIEIRA, 2005; DENT *et al.*, 2007; SCHMITT *et al.*, 2008; GOBBI, 2012; ARAÚJO, 2013).

A mama (glândula mamária) é uma estrutura constituída por um sistema de ductos ramificados e separados em duas categorias: os grandes ductos e a unidade terminal do ducto lobular (UTDL), proporcionando a criação de um microambiente peculiar responsável pela sua fisiologia e desenvolvimento. Sabe-se que a UTDL é conhecida por ser a unidade funcional deste órgão, e apresenta-se pela união de uma única camada de células luminais (células colunares que realizam absorção e secreção de substâncias) e uma camada única de

células mioepiteliais (ZANETTI, OLIVEIRA, RIBEIRO-SILVA, 2011).

As células luminais evidenciam-se pelo respectivo fenótipo epitelial e a expressão principal de citoqueratinas de baixo peso molecular (7, 8, 18), proteínas relacionadas ao leite, antígeno epitelial de membrana (EMA), antígeno epitelial específico (ESA) e mucinas (MUC1). Enquanto as células mioepiteliais manifestam citoqueratinas de alto peso molecular (5 e 14),  $\alpha$ -6 integrina, actina muscular lisa  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA) e metaloproteinases (CD10) (ZANETTI, OLIVEIRA, RIBEIRO-SILVA, 2011).

O microambiente deste órgão é resultante da interação das células e as proteínas expressas. Em condições normais, as proteínas regulam as atividades celulares básicas, dentre elas: proliferação, polaridade, sobrevivência e diferenciação. Qualquer desequilíbrio neste microambiente ao decorrer do desenvolvimento é um fator primordial

no desenvolvimento neoplasias (ZANETTI, OLIVEIRA, RIBEIRO-SILVA, 2011).

Os principais fatores (vias) que influenciam no aparecimento do câncer consistem na desregulação dos receptores de estrógeno, problemas na correção do ciclo celular, atividade gênica (ativação dos oncogenes e consequente silenciamento dos supressores tumorais) e erros nas vias de apoptose celular (ZANETTI, OLIVEIRA, RIBEIRO-SILVA, 2011).

As manifestações tumorais, independentemente da via, implicam em consequentes tipos de classificações. Quanto ao local da célula na região, categoriza-se em carcinoma ductal e lobular aqueles que se desenvolvem na unidade do ducto lobular, estrutura com células cuboides luminais secretoras e mioepiteliais. Percebe-se também a caracterização em não invasivo (*in situ*) e invasivo. No primeiro, o tumor compreende o limite da unidade do

ducto, enquanto o segundo, em contrapartida, dissemina-se para outros tecidos próximos, por intermédio da membrana basal e apresenta tendência em proporcionar metástase celular (SCHMITT et al., 2008; ARAÚJO, 2013).

Com as recentes pesquisas e o esclarecimento da sequência de DNA humano, são desenvolvidos métodos de alta tecnologia para a análise da expressão do genoma. A partir do desenvolvimento da técnica *cDNA microarray*, por exemplo, ocorreram mudanças significativas e estratégicas nas pesquisas destinadas a análise genômica do câncer (SCHMITT et al., 2008).

Em detrimento dos avanços conquistados, é possível diferenciar os subtipos tumorais, resultando no atual parâmetro de classificação molecular: Luminal A, Luminal B, Her-2 e *basal-like* (SCHMITT et al., 2008; ARAÚJO, 2013).

Os subtipo Luminal A apresenta receptor de estrógeno (RE) positivo e HER2 negativo, o fenótipo é associado a um melhor prognóstico e a resposta terapêutica com antiestrogênicos por possuir baixa expressão gênica direcionada a proliferação celular. Pacientes com neoplasias Luminais A possuem melhores taxas de sobrevida quando comparados às pacientes com carcinomas Luminais B (SCHMITT et al., 2008; ZANETTI, OLIVEIRA, RIBEIRO-SILVA, 2011; ARAÚJO, 2013).

O Luminal B detém o receptor hormonal de estrógeno positivo, e HER2 positivo, sendo este caracterizado por um pior prognóstico e reaparecimento do tumor, em decorrência da alta proliferação celular e à similaridade com os tumores (RE) negativos (HER2 e *basal like*). O tratamento comum para estes tipos Luminal A e B permitem a administração da droga tamoxifeno,

uma espécie de modulador que bloqueia a atividade de RE (SCHMITT et al., 2008; ARAÚJO, 2013).

A variação molecular HER2 cujo fenótipo é RE negativo e HER2 positivo, é desencadeado pela expressão em demasia do oncogene *HER2*, apresentando grande atividade mitótica e alto grau de pleomorfismo nuclear. Independente do grau do tumor, este subtipo é associado a um péssimo prognóstico e o tratamento com o anticorpo monoclonal anti-HER2 (trastuzumab) é o mais indicado, por proporcionar melhora aos pacientes (SCHMITT et al., 2008; ZANETTI, OLIVEIRA, RIBEIRO-SILVA, 2011; ARAÚJO, 2013).

*Obasal like* é a variação mais agressiva do câncer de mama. O fenótipo expresso é RE negativo e HER2 negativo e esta denominação decorre da expressão de genes de algumas moléculas, como as citoqueratinas de alto peso molecular. A

sua agressividade é atrelada ao fato de não possuir um alvo terapêutico como os demais subtipos, ou seja, medicamentos como o anticorpo monoclonal anti-HER2 e antiestrogênicos são ineficientes (SCHMITT et al., 2008; ARAÚJO, 2013).

As expressões dos subtipos do carcinoma mamário, em sua maioria, são resultantes de alterações genéticas e epigenéticas, no entanto, este fato não descaracteriza outros fatores desencadeadores (POLYAK & KALLURI, 2010).

Aliado aos quatro subtipos moleculares comumente estabelecidos, não existe um consenso na literatura referente a uma subdivisão adicional conhecida como triplo negativo, na qual os receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) e HER2 são negativos. Isto pode ser verificado em achados de Dent et al (2007) e Nalwoga et al (2010). O primeiro afirma

que a variação triplo negativo constitui boa parte do grupo tumoral *basal like*, enquanto o segundo menciona que as subdivisões são diferentes, no entanto, podem ser confundidas entre si.

Carcinomas triplo-negativos (TN) são mais agressivos, semelhante ao fenótipo *basallike* e comumente afetam mulheres com idade inferior aos 50 anos e afrodescendentes. Os recentes achados referentes a este subtipo, esclarecem que medicamentos do grupo taxanos apresentam baixa sensibilidade no tratamento e que aspectos étnicos influenciam na manifestação do tumor (CORRÊA *et al.*, 2010).

A caracterização das mutações em genes que relacionam-se com o desenvolvimento da mama é alvo de diversos estudos bibliográficos nos últimos anos. Mediante o exposto, a tabela seguinte descreve os principais genes observados em estudos que retratam o estudo das características

genéticas do câncer e três grupos influentes na manifestação desta patologia.

## DISCUSSÃO

Tabela 1 - Principais genes relacionados ao câncer de mama

Família	Gene	Nome	Localização	Autor	Ano	Relação
ALDH	ALDH1A1	Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A1	9q21.13	GINISTIER <i>et al</i> (17)	2007	Demonstra que o gene auxilia na degradação de substâncias tóxicas e toxinas que se formam no interior das células. Além de ser considerado um biomarcador em células estaminais cancerosas.
				KAWASE <i>et al</i> (24)	2009	Mutações nos genes pertencentes a família ADH e ALDH representam uma via consistente para desencadear o câncer de mama.
				NALWOGA <i>et al</i> (35)	2009	Associa que mutações no gene <i>ALDH1A1</i> estão correlacionadas com o surgimento de tumores <i>basallike</i> .
				CARNEIRO (7)	2013	Aponta o papel do <i>ALDH1</i> como fator adaptativo ao estresse oxidativo.
				LIU JIN-FANG <i>et al</i> (29)	2015	Expressa que a manifestação do gene <i>ALDH1A1</i> possibilita a identificação de células cancerosas.
	ALDH1A3	Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A3	15q26.3	LIU YAN <i>et al</i> (30)	2015	Associa que a alta expressão do mRNA do gene <i>ALDH1A1</i> favorece a um resultado favorável de câncer de mama.
				RODRIGUEZ-TORRES, ALLAN (37)	2015	Descreve que células estaminais que expressam este gene em alta quantidade originam tumores mais agressivos e que além de maiores chances de desenvolver metástases, o gene também participa no processo de resistência tumoral.
				RODRIGUEZ-TORRES, ALLAN (37)	2015	Associa a expressão deste gene em células estaminais com a promoção de metástases para tecidos subjacentes.
				SUZUKI <i>et al</i> (41)	2010	Relaciona o acúmulo de acetaldeído em razão de mutações no gene <i>ALDH2</i> .
				ALDH2	Aldehyde Dehydrogenase 2 Family Member A2	12q24.2
ADH	ADH1A	Alcohol Dehydrogenase 1A (Class I), Alpha Polypeptide	4q23	LIU JIN-FANG <i>et al</i> (29)	2015	Elucida a relação entre o <i>ALDH1A1</i> e o câncer.
				KAWASE <i>et al</i> (24)	2009	O Polimorfismo do <i>ADH1B</i> resulta no acúmulo de acetaldeído em tecidos.
	ADH1B	Alcohol Dehydrogenase 1A (Class I), Beta Polypeptide	4q23	MC DONALD (34)	2012	Demonstra que mutações no <i>ADH1C</i> são comuns em caucasianos.
				MARTINS (33)	2013	Remonta a influência na oxidação alcoólica ao gene <i>ADH1A</i> .

ADH1C	Alcohol Dehydrogenase 1A (Class I), Gamma Polypeptide	4q23	MARTINS (33)	2013	Apresenta que alterações no gene desencadeia metabolismo não funcional.
-------	---	------	--------------	------	---

Tabela 1 - Principais genes relacionados ao câncer de mama

Família	Gene	Nome	Localização	Autor	Ano	Relação
GREB1	GREB1	Growth Regulation By Estrogen In Breast Cancer 1	2p25.1	FAN (15)	2000	Elucida duas possíveis ligações do álcool com o câncer de mama.
				CANDELARIA <i>et al</i> (6)	2015	A ação molecular do álcool promove o acréscimo de fatores de sinalização, com atividade do gene <i>GREB1</i> .
				DUFLOTH (14)	2004	Descreve que mulheres portadoras de mutações neste gene apresentam 80% de desenvolver câncer de mama.
				AMENDOLA (01)	2005	Esclarece que existe uma fraca associação entre mutações no gene <i>BRCA1</i> e o desenvolvimento de carcinoma ductal <i>in situ</i> .
RNF	BRCA1	BreastCancer 1	17q21	SCHMITT <i>et al</i> (38)	2008	Associa que mutações no gene <i>BRCA1</i> está ligado ao desenvolvimento do tumor mamário do tipo HER2.
				DENNIS <i>et al</i> (11)	2010	Menciona o consumo exclusivo de vinho como fator de baixa incidência patológica.
				ARAÚJO (02)	2013	Caracteriza alterações no gene <i>BRCA1</i> a registros hereditários de câncer de mama.
				MAJEED <i>et al</i> (28)	2014	Relaciona os processos de apoptose, ciclo celular e supressão tumoral ao gene <i>BRCA1</i>
				SHAPIRO; MILLER-PINSLER; WELLS (31)	2016	Direciona ao <i>BRCA1</i> a atuação em outras vias de transcrição gênica.
				DUFLOTH (14)	2004	Descreve que mutações gene <i>BRCA2</i> conferem menores chances de desenvolver o câncer de mama (60%), quando comparados ao <i>BRCA1</i> .
				FANC	BRCA2	BreastCancer 2
				DENNIS <i>et al</i> (11)	2010	Risco de câncer de mama proporcional à idade.
				ARAÚJO (02)	2013	Discorre sobre alterações hereditárias no gene <i>BRCA2</i> com relação a neoplasia mamária.

## FamíliaALDH

Os genes pertencentes à família *ALDH* apresentam informações para a síntese de enzimas atuantes no metabolismo de diversas células. Atualmente foram identificados em seres humanos dezenove variações, sendo as principais: *ALDH1A1*, *ALDH1A3*, *ALDH2*, *ALDH3A1*, e *ALDH4A1* (LIU et al., 2015). Para Martins (2013), as formas da *ALDH* podem ser agrupadas em quatro classes: isoenzimas de classe I e II (*ALDH1* e *ALDH2*) e de classe III e IV (*ALDH3* e *ALDH4*). As *ALDH1* e *ALDH3* estão dispostas no citoplasma, enquanto a *ALDH2* e *ALDH4* situam-se nas mitocôndrias.

A *ALDH1* (ou *ALDH1A1*) é a variação mais estudada nos últimos anos. A enzima resultante se faz presente em células estaminais e em diversos tecidos humanos, com a concentração mais elevada no fígado (LIU et al., 2015). O referido composto

auxilia na degradação de substâncias tóxicas, como os metabólitos do álcool, poluentes e toxinas que se formam no interior das células; regulação da homeostase e o crescimento celular, por meio da oxidação do retinol para ácido retinóico e por fim, contribui na adaptação da célula perante ao estresse promovido pelo ambiente (GINESTIER et al., 2007; CARNEIRO, 2013; LIU et al., 2015).

Mutações nos genes da *ALDH1* e *ALDH2* podem alterar a via de metabolização do sistema *ADH*, causando o acúmulo de substâncias como o AA nas células (MC DONALD et al., 2013). A expressão em alta quantidade do *ALDH1* tem sido considerada como um importante fator prognóstico para a neoplasia mamária, sendo sugerido inclusive como um marcador da doença em células estaminais, por apresentar uma relação com o grau do tumor; a progressão do câncer; a recorrência de tumor local; o

risco de metástases à distância e inativação de agentes quimioterápicos (GINESTIER *et al.*, 2007; NALWOGA *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2015).

A expressão do gene *ALDH1A1* é comum tanto a células estaminais normais, quanto para as tumorais. A partir do momento que existe a manifestação do tumor por influência deste gene, a neoplasia poderá se diferenciar apenas nos tipos *basal like* e triplo negativo (DENT *et al.*, 2007; GINESTIER *et al.*, 2007), ou seja, tumores relacionados com a expressão deste gene, apresentam caráter agressivo e mal prognóstico (NALWOGA *et al.*, 2010).

Dentre todas as isoformas conhecidas, alterações nos genes *ALDH1A1* e *ALDH1A3* estão mais associados com o estabelecimento de tumores do tipo triplo negativo. Além disso, células estaminais cancerosas que expressam estas formas em alta

atividade apresentam maior capacidade de migração para tecidos subjacentes, por mecanismos ainda não esclarecidos (DENT *et al.*, 2007; LIU *et al.*, 2015; RODRIGUES-TORREZ, ALLAN, 2015).

### Família ADH

A família de genes *ADH* é responsável por sintetizar enzimas, primordialmente no fígado, que metabolizam uma ampla variedade de substratos, dentre eles etanol, retinol, álcoois alifáticos, hidroxisteróides e em segundo plano elimina o álcool resultante de fermentação bacteriana. A atividade da *ADH* parece ser o principal fator da oxidação do álcool etílico em ácido acético. Por intermédio da literatura sabe-se que as variações de *ADH* são codificadas por oito genes e classificadas em seis classes (MARTINS, 2013).

As isoenzimas de classe I (*ADH1A/ADH1*, *ADH1B/ADH2*, *ADH1C/ADH3*) dispõem de maior afinidade pelo etanol e são formadas por associações das subunidades polipeptídicas,  $\beta$  e  $\gamma$ , respectivamente. A enzima *ADH1B* codifica três subunidades  $\beta$  diferentes, enquanto a *ADH1C* codifica duas subunidades  $\gamma$  diferentes, apresentando assim polimorfia. Os alelos estão distribuídos caracteristicamente por grupos raciais:  $\beta 1$  predomina em brancos e negros,  $\beta 2$  em japoneses e chineses e  $\beta 3$  aparece em uma pequena parcela da população negra. A polimorfia interfere no hábito de ingerir bebidas alcoólicas e desenvolver doenças hepáticas.

A *ADH* de classe II (*ADH4*) apresenta uma subunidade  $\pi$ , a enzima resultante tem baixa atividade em baixas concentrações de etanol. A *ADH* de classe III (*ADH5*) apresenta uma subunidade  $\gamma$  e oxida álcoois de cadeia longa, exibe baixa afinidade por etanol

e comporta-se como formaldeído desidrogenase. A classe IV (*ADH6*) está disposta na região do trato gastrointestinal e córnea, representando uma barreira metabólica contra a entrada de álcoois e aldeídos externos. Por fim, as *ADH* de classe V (*ADH7*) e VI (*ADH8*) não apresentam papel explícito na metabolização do etanol até o momento (MARTINS, 2013).

Mutações nos genes *ADH* representam uma via consistente a respeito do risco para desencadear o câncer de mama, todavia, o mecanismo carcinogênico e os possíveis subtipos desencadeados não são bem elucidados (DENNIS *et al.*, 2010; MARTINS, 2013). O pressuposto parte do polimorfismo dos genes *ADH1B* em consonância com *ADLH2* provocando o acúmulo do acetaldeído, metabólito tóxico para as células (KAWASE *et al.*, 2009; MC DONALD *et al.*, 2013).

## BRCA1e BRCA2

O *BRCA1* (*BreastCancer 1*) pertence à família de genes denominada *RNF Ring Finger Proteins*, responsáveis pela codificação de enzimas com sólida estabilidade para ligações químicas. As mutações do gene *BRCA1* têm sido muito relacionadas ao desenvolvimento de câncer de mama (hereditários) e na região dos ovários em mulheres, e na próstata, em homens. Ao gene são atribuídas as funções de manutenção na informação genética; reparo do DNA; regulação de vias de transcrição gênica; administração de apoptose, ciclo celular e supressão tumoral (SCHMITT et al., 2008; MAJEED et al., 2014; SHAPIRO, MILLER-PINSLER, WELLS, 2016).

A supressão neoplásica decorre de genes que apresentam duas subdivisões: *caretaker* e *gatekeepers*. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são classificados como *caretakers*, por

impedirem a evolução da carcinogênese ao codificarem proteínas que auxiliam na manutenção do genoma, enquanto os *gatekeepers* são aqueles que regulam de forma positiva a apoptose, bloqueando crescimento desordenado da célula (AMENDOLA, VIEIRA, 2005).

O *BRCA1* apresenta duas regiões importantes, a N-terminal interage com proteínas do ciclo celular e a C-terminal responde pela ativação transcricional. A primeira é voltada para atividade da enzima ubiquitinaligase E3, enquanto a segunda é importante por suprimir tumores e recrutar enzimas de reparo do DNA. Quando existem alterações no C-terminal, o risco de câncer aumenta (SHAPIRO, MILLER-PINSLER, WELLS, 2016).

O etanol regula de forma indireta o RNAm da proteína *BRCA1* a nível celular, admitindo-se um mecanismo de regulação negativa do

gene supressor de tumor *BRCA1*. A diminuição da expressão gênica possibilita que as células cancerígenas escapem do controle de supressão tumoral (FAN et al., 2000). Em famílias que apresentam registros de câncer de mama, as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são descritos na maioria dos casos (ARAÚJO, 2013). As alterações hereditárias, representam 5-10% dos casos mundiais e conferem um risco proporcional à idade. Mulheres de até 70 anos que apresentam mutação no gene *BRCA1* apresentam risco de 65% e para o *BRCA2* cerca de 45% (DENNIS et al., 2010; MAJEED et al., 2014).

Devido ao processo de carcinogênese não ser claramente compreendido até o momento, sugere-se que a ligação do álcool com o câncer pode ocorrer dentre outras formas, através da resposta de estrogênio em função do *BRCA1*. O álcool aumenta os níveis de estrogênio

circulante, o que é associado com as formas de manifestação do tumor.

O *BRCA1* realiza, em adição a estabilização do material genético, o controle da expressão de genes relacionados com uma variação de RE, o receptor de estrogênio  $\alpha$  (RE $\alpha$ ). Em períodos de intensa atividade mitótica, existe a redução de sinais iniciados pela ativação do respectivo receptor, caracterizando uma forma de proteção para a mama contra a instabilidade induzida pela alta atividade do estrogênio. O balanceamento dos níveis de estrogênio é extremamente necessário, pois este hormônio induz o crescimento das células mamárias e qualquer alteração hormonal potencializa o desenvolvimento de câncer (AMENDOLA, VIEIRA, 2005).

Os carcinomas que possuem alterações no gene *BRCA1* em sua maioria são receptores de estrogênio e progesterona negativos e recentemente,

comprovou-se que em tumores *basal like* existe a supressão do gene pelo processo de metilação (DENT et al., 2007; SCHIMITT et al., 2008), tumores ductais *in situ* são pouco frequentes em portadores desta mutação. Entretanto, neoplasias promovidas pelo gene *BRCA2* possuem RE positivo (FAN et al., 2000; AMENDOLA, VIEIRA, 2005; DENNIS et al., 2010; ARAÚJO, 2013; MAJEED et al., 2014).

## CONCLUSÕES

O etanol é reconhecido há quase dez anos como substância carcinogênica, em razão do acetaldeído que atua em especial no câncer de mama. Estudos comprovando seu efeito na proliferação de células neoplásicas; alterações gênicas; metabólicas e hormonais têm sido cada vez mais explanados. Porém, a compreensão das suas interações em diferentes vias metabólicas continuagerando avanços

ao longo dos anos e ainda existe um grande caminho a ser percorrido.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMENDOLA, Luis Cláudio Belo; VIEIRA, Roberto. A contribuição dos genes *BRCA* na predisposição hereditária ao câncer de mama. *RevBrasCancerol*, v. 51, n. 4, p. 325-30, 2005.

2. ARAÚJO, Danebe Fernandes de. Avaliação de polimorfismos em genes da família *CD28* e suas associações com o câncer de mama, fatores de risco e características clinicopatológicas em uma população de mulheres do Centro-Oeste brasileiro / Danebe Fernandes de Araújo – São Paulo, 2013. xxi, 96f.

3. ARONSON K. Alcohol: a recently identified risk factor for breast cancer. **Canadian Medical Association Journal**. 2003 Apr 29;168(9):1147-8.

4. ALLEN, Naomi E., et al. "Moderate alcohol intake and cancer

incidence in women." **Journal of the National Cancer Institute** 101.5 (2009): 296-305.

5. BRAY F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. **Breast Cancer Research**. 2004 Jan;6(6):229-39.

6. CANDELARIA, Nicholes R., et al. "Alcohol Regulates Genes that Are Associated with Response to Endocrine Therapy and Attenuates the Actions of Tamoxifen in Breast Cancer Cells." **PloSone** 10.12 (2015): e0145061.

7. CARNEIRO, Juliana Laino do Val. Avaliação do papel dos miRNAs-221, -222 e-4728-3p em células-tronco tumorais derivadas de linhagens celulares de câncer de mama HER2. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

8. CHEN WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz G a, Willett WC. Moderate alcohol consumption

during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. **JAMA**. 2011 Nov 2; 306(17):1884-90.

9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. ". " **British Journal of Cancer** 87.11 (2002): 1234.

10. CORRÊA, Paula Brito et al. Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, n. 1, p. 3-7, 2010.

11. DENNIS, Jessica, et al. "Alcohol consumption and the risk of breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." **The Breast** 19.6 (2010): 479-483.

12. DENT, Rebecca et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 15, p. 4429-4434, 2007.

13. DORGAN JF, Baer DJ, Albert PS, Judd JT, Brown ED, Corle DK, Campbell WS, Hartman TJ, Tejpar

AA, Clevidence BA, Giffen CA, Chandler DW, et al. Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women. **J Natl Cancer Inst** 2001;93: 710–5.

14. DUFLOTH, RozanyMucha. Carcinoma de mama hereditário em mulheres brasileiras: mutações dos genes de BRCA1 e BRCA2, polimorfismos dos genes de reparo do DNA e caracterização imunoistoquímica pela técnica de tissuemicroarray. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2004.

15. FAN S, Meng Q, Gao B, Grossman J, Yadegari M, Goldberg ID, Rosen EM. Alcohol stimulates estrogen receptor signaling in human breast cancer cell lines. **Cancer Res** 2000;60:5635–9.

16. FRIEDENREICH C, Aronson KJ, DeKoning K, Goldberg M, Heisey R, Hepburn V, et al. **Summary report: review of lifestyle and**

**environmental risk factors for breast cancer. Report of the Working Group on Primary Prevention of Breast Cancer. Ottawa: Health Canada; 2001. Cat no H39-586/2001E. Available: <[www.hc-sc.gc.ca/pphbdgspsp/publicat/cbciiccs01/pdf/cbci\\_summary\\_report.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/pphbdgspsp/publicat/cbciiccs01/pdf/cbci_summary_report.pdf)>. Acesso em: 2003 Mar. 28.**

17. GINESTIER, Christophe, et al. "ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome." **Cellstemcell** 1.5 (2007): 555-567.

18. GOBBI, Helenice. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 6, p. 463-474, 2012.

19. HAMAJIMA N, Hirose K, Tajima K et al. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.

(2002). Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. **Br J Cancer**, 87: 1234–1245.  
doi:10.1038/sj.bjc.6600596PMID:12439712.

20. HANAHAN D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer Review University of California at San Francisco. **Cell**. 2000;100:57–70.

21. HORN-ROSS PL, Canchola AJ, West DW, et al. Patterns of alcohol consumption and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. **CancerEpidemiolBiomarkers Prev**. 2004; 13:405–11. [PubMed: 15006916].

22. INCA - Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva/Ministério da Saúde. **Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, Brasil; 2011. p. 118.

23. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. **Alcohol consumption and ethyl carbamate - Breast Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Humans**. 2010. p. 418–86.

24. KAWASE, Takakazu, et al. "Interaction of the effects of alcohol drinking and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on the risk of female breast cancer in Japan." **JournalofEpidemiology** 19.5 (2009): 244-250.

25. KEY, T., et al. "Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies." **Journal of the National Cancer Institute** 94.8 (2002): 606-616.

26. KROPP, Silke, et al. "Low-to-moderate alcohol consumption and breast cancer risk by age 50 years among women in

Germany." **American journal of epidemiology** 154.7 (2001): 624-634.

27. LEW JQ, Freedman ND, Leitzmann MF, Brinton L a, Hoover RN, Hollenbeck AR, et al. Alcohol and risk of breast cancer by histologic type and hormone receptor status in postmenopausal women: the NIH-AARP diet and health study. **American Journal of Epidemiology**. 2009 Aug 1;170(3):308–17.

28. LI CI, Chlebowski RT, Freiberg M, Johnson KC, Kuller L, Lane D, et al. Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the women's health initiative observational study. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 1422–1431. doi: 10.1093/jnci/djq316 PMID: 20733117.

29. LIU, Jin-Fang, et al. "Aldehyde dehydrogenase 1 expression correlates with clinicopathologic features of patients with breast cancer: a meta-analysis." **International journal**

**of clinical and experimental medicine** 8.6 (2015): 8425.

30. LIU, Yan, et al. "ALDH1A1 mRNA expression in association with prognosis of triple-negative breast cancer." **Oncotarget** 6.38 (2015): 41360-41369.

31. LV, Xinquan et al. Association between ALDH1+/CD133+ stem-like cells and tumor angiogenesis in invasive ductal breast carcinoma. **Oncology Letters**, v. 11, n. 3, p. 1750-1756, 2016.

32. MAJEED, Wafa et al. Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment. *AsianPac J CancerPrev*, v. 15, n. 8, p. 3353-3358, 2014.

33. MARTINS, Otávio Augusto. "EFEITO DO CONSUMO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS NO ORGANISMO – UMA REVISÃO." **Revista Eletrônica de Educação e Ciência** 3.2 (2013): 07-10.

34. MCDONALD, Jasmine A., AbhishekGoyal, and Mary Beth Terry. "Alcohol intake and breast cancer risk: weighing the overall evidence." **Current breast cancer reports** 5.3 (2013): 208-221.
35. NALWOGA, H. et al. Expression of aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) is associated with basal-like markers and features of aggressive tumours in African breast cancer. **British journal of cancer**, v. 102, n. 2, p. 369-375, 2010.
36. POLYAK, Kornelia; KALLURI, Raghu. The role of the microenvironment in mammary gland development and cancer. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 2, n. 11, p. a003244, 2010.
37. RODRIGUEZ-TORRES, Mauricio; ALLAN, Alison L. Aldehyde dehydrogenase as a marker and functional mediator of metastasis in solid tumors. *Clinical& experimental metastasis*, p. 1-17, 2015.
38. SCHMITT, Fernando Carlos Lander et al. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. **Rev Bras GinecolObstet**, v. 30, n. 1, p. 42-7, 2008.
39. SHAPIRO, Aaron M., Lutfiya Miller-Pinsler, and Peter G. Wells. "Breast cancer 1 (BRCA1)-deficient embryos develop normally but are more susceptible to ethanol-initiated DNA damage and embryopathies." **Redox biology** 7 (2016): 30-38.
40. SELLERS TA, Vierkant RA, Cerhan JR, Gapstur SM, Vachon SM, Olson J, et al. Interaction of dietary folate intake, alcohol, and risk of hormone receptordefined breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2002;11(10 Pt 1):1104-7.
41. SUZUKI, Reiko, et al. "Alcohol consumption-associated breast cancer incidence and potential effect modifiers: the Japan Public Health

- Center-based Prospective Study." **International Journal of Cancer** 127.3 (2010): 685-695.
42. SUZUKI R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. **International Journal of Cancer**. 2008 Apr 15;122(8):1832–1840.
43. TAKAMORI, Jean Tetsuo. Avaliação de polimorfismos em genes de metabolismo do etanol e gene de reparo do DNA em pacientes portadores de câncer de boca. 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
44. TAVASSOLI Fa, DEVILLE P. Tumors of the breast. **World Health Organization classification of tumors - Pathology and Genetics: Tumours of the breast cancer and female genital organs**. 2003. p. 432.
45. VAN Middendorp JJ, Sanchez GM, Burridge AL. The Edwin Smith papyrus: a clinical reappraisal of the oldest known document on spinal injuries. **European Spine Journal**. 2010 Nov;19(11):1815–23.
46. VIEIRA, Joana Margarida Fernandes. Metabolismo do etanol. 2012. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa
47. World Health Organization. **The world health report 1998 - Life in the 21st century: a vision for all**. Geneva, Switzerland; 1998 p. 226.
48. World Health Organization. **"Global status report on alcohol and health, 2014."**(2014).
49. ZANETTI, Juliana Silva; OLIVEIRA, Lucinei Roberto; RIBEIRO-SILVA, Alfredo. Câncer De Mama: De Perfis Moleculares A Células Tronco. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 9, n. 1, p. 277-292, 2011.
50. ZHANG, Shumin M., et al. "Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health

Study." **American**

**Journal of Epidemiology** 165.6 (2007):

667-676.