

**Inflamação e câncer: a relação com a resistência à insulina*****Inflammation and cancer: the relationship with insulin  
resistance***Ruy Bandeira de Vasconcelos Júnior<sup>1</sup>**Resumo**

A relação entre inflamação e câncer não é recente. Apesar do entendimento de que o câncer se desenvolve em um ambiente inflamatório, a resistência à insulina causada pela inflamação, suprime a atividade de vias que estariam envolvidas com o desenvolvimento e proliferação celulares. O objetivo desse estudo é destacar as relações entre a inflamação, o câncer e a resistência à insulina. A pesquisa foi estruturada a partir de uma revisão narrativa de natureza descritiva, com abordagem qualitativa. Concluímos que a resistência à insulina, causado muitas vezes pela inflamação, provoca a alteração de vias que estariam envolvidas no desenvolvimento e proliferação do câncer. Dessa forma, os estudos sobre a inflamação no microambiente tumoral e a relação com a resistência à insulina podem contribuir com o tratamento de diversos tipos de câncer.

**Palavras-chave:** inflamação, câncer, resistência à insulina.

**Abstract**

The relationship between inflammation and cancer is not new. Despite the understanding that cancer develops in an inflammatory environment, insulin resistance caused by inflammation suppresses the activity of pathways that would be involved in cell development and proliferation. The aim of this study is to highlight the relationships between inflammation, cancer and insulin resistance. The research was structured from a narrative review of a descriptive nature, with a qualitative approach. We conclude that insulin resistance, often caused by inflammation, causes changes in pathways that would be involved in the development and proliferation of cancer. Thus, studies on inflammation in the tumor microenvironment and the relationship with insulin resistance can contribute to the treatment of different types of cancer.

**Keywords:** inflammation, cancer, insulin resistance.



## Introdução

A estreita relação entre a inflamação e o câncer não é uma ideia recente. Foi discutida e teorizada, mesmo em um período em que a ciência ainda não possuía os recursos para análises mais eficazes sobre o problema (BALKWILL; MANTOVANI, 2001; COUSSENS; WERB, 2002)

Em 1863, o patologista alemão Rudolf Carl Virchow (1821-1902) levantou a hipótese de que neoplasias malignas poderiam originar-se em locais de inflamação crônica, supondo que a inflamação aumentaria a proliferação celular, contribuindo com o risco do desenvolvimento de tumores (FIGUEIREDO, 2019).

Evidências indicam que a progressão do tumor não depende apenas das células neoplásicas, mas também de um microambiente tumoral inflamatório (MAT) e sua regulação por células não tumorais (WHANG et al. 2019).

O MAT é conhecido por sua alta complexidade biológica, onde os elementos não neoplásicos do tumor, representados pelos fibroblastos, células imunoinflamatórias, células do endotélio vascular, pericitos, macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células supressoras derivadas da linhagem mieloide, células dendríticas, células NK, linfócitos T e linfócitos B (FIGUEIREDO, 2019). Além das células, esse ambiente é composto por todas as moléculas sinalizadoras (positivas e negativas) produzidas pelos elementos celulares do tumor que refletem uma potente rede de comunicação atuante nos sítios tumorais (FIGUEIREDO, 2019; WHANG et al. 2019). O entendimento dessa complexa rede de células e moléculas é fundamental para tratamento do câncer.

A interação entre células tumorais e seu microambiente é um dos principais determinantes do desenvolvimento e progressão do câncer e metástase (KANG; KIM; YUN, 2017). Um tumor altera as propriedades do seu microambiente para criar condições favoráveis à proliferação e o microambiente pode determinar a morfologia celular tumoral, a função, a agressividade e a resposta ao tratamento (BANERIEE et al. 2019). As interações entre o tumor e um nicho microambiental têm consequências profundas em relação ao crescimento do tumor e metástase (KANG; KIM; YUN, 2017; BANERIEE et al. 2019). Além do ambiente e suas funções, alguns fatores metabólicos precisam ser levados em consideração para o desenvolvimento tumoral, como a resistência à insulina.



A insulina é um hormônio não-esteróide, anabólico, que desempenha muitas funções importantes relacionadas ao crescimento e proliferação celular, sendo um recurso antiapoptótico importante para alguns tipos celulares (PETERSEN; SHULMAN, 2018). Já foi observado que diante da resistência à insulina, células cancerígenas têm o crescimento e a proliferação comprometidos e podem sofrer apoptose (BRANDÃO et al, 2019). Dessa forma, a resistência à insulina é um recurso utilizado pelo organismo contra o câncer.

Considerando a íntima relação entre os mecanismos que norteiam o processo inflamatório e suas diversas funções sobre a origem e desenvolvimento de células cancerígenas, o objetivo desse trabalho é destacar as relações entre a inflamação, o câncer e a resistência à insulina.

## **Metodologia**

A pesquisa foi estruturada a partir de uma revisão narrativa de natureza descritiva, com abordagem qualitativa. Os artigos utilizados no trabalho foram pesquisados nas bases de dados SciELO-Brasil (Brasil Scientific Electronic Library Online) e PMC/NCBI (PubMed Central / National Center of Biotechnology Information). Foram incluídos os trabalhos em língua inglesa e portuguesa, os trabalhos publicados nos últimos dez anos e os trabalhos completos disponíveis nas bases de dados e foram excluídos os trabalhos que extrapolaram o período pré-determinado para a pesquisa e os que estavam disponíveis apenas como resumo. Para a pesquisa foram utilizados os descritores: microambiente tumoral, citocinas inflamatórias, vias de sinalização da insulina.

## **Resultados e Discussão**

O microambiente tumoral – células imunológicas e citocinas

No MAT, as células mais encontradas são os macrófagos, que são células derivadas de monócitos circulantes, e desenvolve-se nos tecidos sobre a influência de contaminação e lesão tecidual (XUE; ZHOU; JI et al, 2017). Os macrófagos podem ser classificados em M1 e M2. Os macrófagos M1 são pró-inflamatórios e quando ativados por interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e produtos



microbianos, expressam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-12, moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), e são capazes de destruir patógenos e organizar respostas imunes antitumorais (FIGUEIREDO, 2019). Os macrófagos M2 são anti-inflamatórios e expressam citocinas anti-inflamatórias como interleucina-10 (IL-10) e arginase-1 e ainda regulam negativamente a expressão de MHC e IL-12 (WANG; MA; GONG et al, 2021).

Em tecidos contaminados ou em reparo, os macrófagos exercem papéis fundamentais, estando envolvidos na remodelação de matriz extracelular, na remoção de células apoptóticas, na migração epitelial e na angiogênese (FIGUEIREDO, 2019).

Os macrófagos M1 é considerado anti-tumorigênico e o macrófago M2 é pró-tumorigênico (FEARON, 2017). No tecido tumoral, no qual recebem o nome de macrófagos associados ao tumor (TAMs), os macrófagos exibem, predominantemente, o perfil M2 e apresentam uma diminuição de sua função imune, com exacerbação de sua função trófica, promovendo, no tumor, eventos mitóticos, inibidores de apoptose e angiogênico (FEARON, 2017; FIGUEIREDO, 2019). Os macrófagos M2 produzem o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que promove um aumento substancial da oxigenação e da nutrição, um evento conhecido como *switch* angiogênico, que facilita migração e metástase (FEARON, 2017).

Outras células inflamatórias presentes no MAT também afetam a tumorigênese, como os neutrófilos, que podem induzir promoção do tumor, além de linfócitos B, mastócitos e células dendríticas. Foi constatado que neutrófilos do MAT, estimulados pelo fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), exercem efeitos pró-tumorais (FEARON, 2017; SINGEL; SEGAL, 2016).

Existem ainda células não linfoides estromais no MAT com atividades pró-tumoral e imunossupressora: fibroblastos, também denominados fibroblastos associados a tumores (TAFs), e células mielomonocíticas (O'MALLEY; HEIJLTJES; HOUSTON, 2016). Estas incluem a população de células supressoras derivadas da linhagem mielóide (MSDCs) e monócitos inflamatórios, que podem se diferenciar em TAFs (FIGUEIREDO, 2019).



A partir das células do sistema imune, como os próprios macrófagos, várias citocinas são liberadas no MAT, dentre elas, podemos destacar o TNF- $\alpha$ , IL-6, IL1- $\beta$  e IFN- $\gamma$  que afetam a resposta dinâmica de macrófagos e a produção de moléculas efetoras (FEARON, 2017; SINGEL; SEGAL, 2016). O TNF- $\alpha$  ativa vias inflamatórias em pacientes infectados, nos próprios macrófagos e em células na vizinhança da célula infectada por mecanismos autócrinos ou parácrinos (SINGEL; SEGAL, 2016). O TNF- $\alpha$  se liga ao seu receptor específico e ativa a via inflamatória mediada pelas proteínas IKappaB Kinase (IKK) e c-jun aminoterminal kinase (JNK). As vias inflamatórias das proteínas JNK e IKK ativam o fator nuclear  $\kappa$ B (NF  $\kappa$ B), que promove a síntese de TNF- $\alpha$ , além de outras citocinas pró-inflamatórias (SINGEL; SEGAL, 2016; SALIM; SERSHEN; MAY, 2016).

O produto a jusante de muitas vias de sinalização pró-inflamatórias leva à ativação de NF- $\kappa$ B. Esse fator de transcrição proeminente é bloqueado de forma inativa no citosol pelo seu inibidor, I $\kappa$ B- $\alpha$ . A ativação de fosforil de TAK1 leva à ativação da enzima I $\kappa$ B-quinase (IKK) que causa a dissociação de I $\kappa$ B- $\alpha$  de NF- $\kappa$ B (SALIM; SERSHEN; MAY, 2016). O NF- $\kappa$ B ligado a I $\kappa$ B- $\alpha$  pode se dissociar e translocar para o núcleo, onde atua como um fator de transcrição para vários genes reguladores de células e citocinas pró-inflamatórias (SEMINA et al, 2022).

A IL-6 é produzida a partir da polarização dos macrófagos M1 que são pró-inflamatórios (FIGUEIREDO, 2019), apesar disso, foi observado que a inativação do gene que codifica o receptor dessa citocina em células mielóides de camundongos gerou uma maior propensão para desenvolver inflamação, bem como uma resposta exagerada ao lipopolissacárideo (LPS) em receptores TLR4 (receptores Toll-4) (LIU; SHEN; LU, 2017).

Os TLRs podem ser ativado por vários tipos de estímulos que podem ser categorizados como patógenos extracelulares, moléculas liberadas pelas células danificadas, citocinas diferentes ou até estresse induzido nas células. Esses estressores podem ser principalmente induzidos por uma doença. Esses resultados são seguidos por lesão tecidual (RAHIMIFARD; MAQBOOL; MOEINI-NODEH et al, 2017). É importante mencionar que um patógeno extracelular conhecido que pode induzir a ativação de TLRs é o LPS (lipolissacarídeo), proveniente de um grupo de bactérias gram-negativas chamado



Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*), bem como produtos fúngicos e virais (RAHIMIFARD; MAQBOOL; MOEINI-NODEH et al, 2017; ALBUQUERQUE; MARINOVIC; MORANDI et al, 2016). Outros fatores pró-inflamatórios também assumem grande importância e retroalimentam a ativação dos receptores TLRs, como a citocina IL-1 $\beta$ .

A citocina IL-1 $\beta$  é expressa em muitos tipos de células e possui vários efeitos que desencadeiam a inflamação e contribuem para a continuidade desse estado. Dentre esses efeitos incluem a produção de prostaglandinas através da indução da ciclooxigenase-2 (COX-2), a elaboração de óxido nítrico por elevação dos níveis da isoforma induzível de óxido nítrico sintase (iNOS), indução da expressão de muitas citocinas, inclusive aumentando sua transcrição genética própria, aumento da expressão de moléculas de adesão de leucócitos e a ativação de células envolvidas na imunidade inata, incluindo proeminentemente os fagócitos mononucleares (LIBBY, 2017).

A regulação da produção de IL-1 $\beta$  em macrófagos é mediada pela caspase-1, a enzima melhor caracterizada na maturação proteolítica da IL-1 $\beta$ . A caspase-1, por sua vez, é ativada por um conjunto supramolecular conhecido como inflamassoma. O inflamassoma transduz sinais inflamatórios, culminando na clivagem da pró-caspase-1 em sua forma ativa, que por sua vez ativa a IL-1 $\beta$ . Certas doenças genéticas raras demonstram a importância do inflamassoma no controle do imenso potencial pró-inflamatório da citocina ativa (LIBBY, 2017; KETELUT-CARNEIRO; GHOSH; LEVITZ, 2018).

Os macrófagos são as fontes predominantes da interleucina 12 (IL-12). O maior papel dessa citocina é promover a diferenciação das células Th1 (linfócitos T) e induzir a produção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ), que é um importante ativador de macrófagos (YAN; SMYTH; TENG, 2018). Muito embora essa citocina vem sendo associada, juntamente com o próprio IFN- $\gamma$ , a prevenção do início do câncer, o seu crescimento e o surgimento de metástase (YAN; SMYTH; TENG, 2018; WANG; LI; WANG et al, 2017).

Dentre as citocinas anti-inflamatórias destacam-se a IL-10 (FIGUEIREDO, 2019). A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória expressa por uma ampla variedade de células do sistema imunológico inato e adaptativo, incluindo macrófagos, monócitos, células dendríticas (DCs), mastócitos, eosinófilos,



neutrófilos, natural killer (NK) células, células T CD4 + e CD8 + e células B e tem como principal função a inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias (WANG; JIN; PAXTON et al, 2019; RUTZ; OUYANG, 2016). Em linhas gerais a IL-10 possui um amplo espectro de funções anti-inflamatórias e pode suprimir respostas imunes a elementos estranhos ou auto-antígenos. Visa principalmente a supressão de antígenos em células, como monócitos e macrófagos, inibindo a liberação de mediadores inflamatórios, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 (WANG; JIN; PAXTON et al, 2019; WANG; LIANG; LI et al, 2019). A IL-10 está intimamente associada aos macrófagos de perfil M2 e acredita-se que essa citocina, por possuir propriedades anti-inflamatórias, possui também características tumorigênicas, por suprimir os efeitos da inflamação que protegem a célula sadia evitando e combatendo a contaminação e estabelecendo diversos mecanismos implicados com a recuperação de algum tipo de desordem (FIGUEIREDO, 2019; FEARON, 2017).

## **Câncer e resistência à insulina**

O microambiente tumoral é muito diversificado e complexo, e como foi destacado, sofre influência de agentes inflamatórios e anti-inflamatórios que em alguns momentos contribuem para o desenvolvimento do câncer e em outro dificultam a proliferação celular, o desenvolvimento das células tumorais e preconizam a apoptose (BROWN; WALKER, 2016).

Durante a inflamação crônica, mediada por estados como a obesidade, as células tornam-se resistentes à insulina a partir da ação das vias inflamatórias da JNK e IKK que alteram a fosforilação dos substratos de receptor de insulina, provocando a fosforilação em fragmentos de serina-treonina, ao invés de fosforilar em tirosina, como ocorre de forma convencional e desencadeia os efeitos do hormônio em suas diversas vias de sinalização (BROWN; WALKER, 2016; VASAN; TOSKA; SCALTRITI, 2019).

Uma das vias que é prejudicada pelo processo inflamatório que leva a resistência à insulina é a via das MAPKs (proteínas kinases ativadas por mitógeno), que regulam a proliferação celular, a expressão gênica e têm atividade antiapoptótica, que são funções primordiais para o desenvolvimento, crescimento e multiplicação das células de câncer (VASAN; TOSKA;



SCALTRITI, 2019). Outra via importante que também é prejudicada na resistência à insulina é a via da PI3K/AKT/mTOR que tem função principal controlar o ciclo celular (BRANDÃO; CAPARICA; EIGER, 2019), estimulando a multiplicação das células do tumor.

A via da MAPK é iniciada pela via fosfatidilinositol-3-kinase / proteína quinase B (PI3K/AKT), que por sua vez é ativada pela fosforilação em tirosina dos substratos de receptores de insulina. Já foi observado que a inibição dessa via de sinalização reduz a proliferação de células de câncer colorretal e induz a apoptose dessas células (VASAN; TOSKA; SCALTRITI, 2019; CHEN; YU; LI et al, 2019).

O mTORC1 desempenha um papel central na integração de vários sinais a montante e a jusante como um controlador mestre. Sua atividade é regulada de forma complexa, que pode ser estimulado pela insulina pela via PI3K/AKT (ONG; WANG; DAI et al, 2016). Uma vez afetada pela resistência à insulina essa via entra em desequilíbrio e interrompe o ciclo celular, reduzindo a multiplicação de células de câncer.

A resistência à insulina é um evento que se expressa de forma negativa para o desenvolvimento do câncer, apesar de ser estimulada pelo processo inflamatório, podendo ser considerada como uma defesa do próprio organismo contra o desenvolvimento de células de câncer.

A resistência à insulina e o microambiente tumoral interagem de forma conflitante e essa interação necessita de mais estudos para possa trazer respostas que contribuam com o tratamento.

## **Conclusão**

A inflamação é uma condição que comparada ao microambiente tumoral também expressa um alto nível de complexidade. A atividade celular do sistema imune recrutada para realizar as funções inflamatórias de “limpeza” e reconstituição, e as citocinas liberadas por diversos tipos celulares que influenciam as atividades intracelulares e extracelulares, podem influenciar diversos aspectos do metabolismo e funções celulares diversas, atuando de



forma autócrina, parácrina e endócrina, tornam os estudos sobre inflamação e câncer extensos e possivelmente promissores.

Talvez as respostas que venham a contribuir com o tratamento do câncer a partir dos estudos da interação entre inflamação e câncer não estejam tão explícitas por não relacionarem os fatores secundários, como a resistência à insulina, causada pela inflamação.

As teorias apontam para o estudo das diversas vias de sinalização mediadas pela insulina que interferem de forma importante para a atividade de muitas funções celulares. Os estudos acerca da resistência à insulina em células cancerígenas, além de contribuir com o tratamento do diabetes, influenciando a qualidade de vida de muitos pacientes pelo mundo, também podem ser utilizados para o tratamento de alguns tipos de câncer. Além disso, outros métodos que possam contribuir com a melhor relação desse hormônio com a atividade celular em pacientes com câncer, também poderão ser utilizados, como o exercício físico e a terapias nutricionais.

## Referências

BALKWILL F; MANTOVANI A. *Inflammation and cancer: back to Virchow?* **The Lancet**, v. 357, n. 1, p. 539-45, fev. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11229684/>. Acesso em: 01 de maio de 2023.

COUSSENS LM; WERB Z. *Inflammation and cancer.* **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 860-67, dez. 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2803035/>. Acesso em: 01 de maio de 2023.

FIGUEIREDO CRLV. O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, João Pessoa. V.55, n.3, p. 321-32. Jun. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/VMYQKJVgBcZttVNBGXMRmMs/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 05 de maio de 2023.



WANG L, NIU Z, WANG X, *LIZ*, *LIU Y*, *LUO F*, *YAN X*. PHD2 exerts anti-cancer and anti-inflammatory effects in colon cancer xenografts mice via attenuating NF- $\kappa$ B activity. ***Life Sciences***, v. 24, n. 19, p. 31-40, dez. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838134/>. Acesso em: 11 de maio de 2023.

KANG HW, KIM WJ, YUN SJ. The role of the tumor microenvironment in adder cancer development and progression. ***Translational Cancer Research***, v. 6, n. 4, p. 744-58, jun. 2017. Disponível em: [https://tcr.amegroups.com/article/view/14233/html#:~:text=A%20tumor%20alter,s%20the%20mechanical,prognosis%20\(11%2C12\)](https://tcr.amegroups.com/article/view/14233/html#:~:text=A%20tumor%20alter,s%20the%20mechanical,prognosis%20(11%2C12)). Acesso em: 11 de maio de 2023.

BANERJEE A; CHABRIA Y; KANNA R; GOPI J; ROWLO P; SUN X; PATHAK S. Role of Tumor Specific niche in Colon Cancer Progression and Emerging Therapies by Targeting Tumor Microenvironment. ***Advanced in Experiment Medicine and Biology***, v. 13, n. 1 p. 177-92, abr. 2019. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/5584\\_2019\\_355](https://link.springer.com/chapter/10.1007/5584_2019_355). Acesso em: 01 de maio de 2023.

PETERSEN MC; SHULMAN GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. ***Physiological Reviews***, v. 98, n. 4, p. 2133-223, out. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170977/>. Acesso em: 02 de maio de 2023.

BRANDÃO M, CAPARICA R, EIGER D; AZAMBUJA E. Biomarkers of response and resistance to PI3K inhibitors in estrogen receptor-positive breast cancer patients and combination therapies involving PI3K inhibitors. ***Annals of Oncology***, v. 30, n. 10, p. 27-42, dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6923785/>. Acesso em: 15 de maio de 2023.



XUE N; ZHOU Q; JI M; JIN J; LAI F; CHEN J; ZHANG M; JIA J; YANG H; ZANG J; LI W; JIANG J; CHEN X. Chlorogenic acid inhibits glioblastoma growth through repolarizing macrophage from M2 to M1 phenotype. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-11 jan. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5206721/>. Acesso em: 11 de maio de 2023.

WANG C; MA C; GONG L; GUO Y; FU K et al. *Macrophage Polarization and Its Role in Liver Disease*. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. 803037, p. 1-25, dez. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8712501/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

FEARON DT. Immune-Suppressing Cellular Elements of the Tumor Microenvironment. **Annual Review of Cancer Biology**, v. 1, n. 1, p. 241-55, mar. 2017. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-cancerbio-050216-034359>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

SINGEL KL; SEGAL BH. Neutrophils in the tumor microenvironment: trying to heal the wound that cannot heal. **Immunology Reviews**, v. 273, n. 1, p. 329-43, set. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558344/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

O'MALLEY G; HEIJLTJES M; HOUSTON AM; RANI S; RITTER T et al. Mesenchymal stromal cells (MSCs) and colorectal cancer: a troublesome twosome for the anti-tumour immune response? **Oncotarget**, v. 7, n. 37, p. 60753-74, set. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312417/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.



SALIM T; SERSHEN CL; MAY EE. Investigating the Role of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  Activation on the Dynamics of iNOS Gene Expression in LPS Stimulated Macrophages. *Plos One*, v. 11, n. 6, p. 1-35, jun. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4898755/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

SEMINA SE; ALEJO LH; CHOPRA S; KANSARA NS; KASTRATI I et al. Identification of a novel ER-NF $\kappa$ B-driven stem-like cell population associated with relapse of ER + breast tumors. *Breast Cancer Research*, v. 24, n. 88, p. 1-19, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36482488/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

LIU H; SHEN J; LU K. IL-6 and PD-L1 blockade combination inhibits hepatocellular carcinoma cancer development in mouse model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 486, n. 2, p. 239-44, abr. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254435/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

RAHIMIFARD M; MAQBOOL F; MOEINI-NODEH S; NIAZ ;, ABDOLLAHI M et al. Targeting the TLR4 signaling pathway by polyphenols: A novel therapeutic strategy for neuroinflammation. *Ageing Research Reviews*, v. 1, n. 36, p. 11–19, jul. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235660/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

ALBUQUERQUE KF; MARINOVIC MP; MORANDI AC; BOLIN AP; OTTON R. Greentea polyphenol extract in vivo attenuates inflammatory features of neutrophils from obese rats. *European Journal Nutrition*, v. 55, n. 3, p. 1261-74, abr. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26031433/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.



LIBBY P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: The Biological Basis of CANTOS and Beyond. *American Journal Coll Cardiology*, v. 70, n. 18, p. 2278-89, out. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687846/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

KETELUT-CARNEIRO N; GHOSH S; LEVITZ SM. A Dectin-1-Caspase-8 Pathway Licenses Canonical Caspase-1 Inflammasome Activation and Interleukin-1 $\beta$  Release in Response to a Pathogenic Fungus. *Journal Infects Diaseses*, v. 207, n. 2, p. 329-39, jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099934/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

YAN J; SMYTH MJ; TENG MWL. Interleukin (IL)-12 and IL-23 and Their Conflicting Roles in Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 10, n. 7, p. 1-18, jul. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6028064/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

WANG P, LI X, WANG J, GAO D, LI Y et al. Re-designing Interleukin-12 to enhance its safety and potential as an anti-tumor immunotherapeutic agent. *Nature Communications*, v. 8, n. 1395, p. 1-15, nov. 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-01385-8>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

WANG Y; JIN B; PAXTON RJ; YANG W; WANG X et al. The effects of exercise on insulin, glucose, IGF-axis and CRP in cancer survivors: Meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer Care*, v. 29, n. 1, p. 1-15, nov. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31823458/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.



RUTZ S; OUYANG W. Regulation of Interleukin-10 Expression. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 941, n. 1, p. 89-116, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27734410/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

WANG Z; LIANG M; LI H; CAI L; YANG L. Rice Protein Exerts Anti-Inflammatory Effect in Growing and Adult Rats via Suppressin NF-KB Pathway. **International Journal of Molecular Science**, v. 20, n. 24, p. 1-14, dez. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817701/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

BROWN AE; WALKER M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. **Current Cardiology Reports**, v. 18, n. 75, p. 1-8, jun. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911377/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

VASAN N; TOSKA E; SCALTRITI M. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR positive breast cancer. **Annual Oncology**, v. 30, n. 10, p. 1-9, dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6923788/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

BRANDÃO M; CAPARICA R; EIGER D. Biomarkers of response and resistance to PI3K inhibitors in estrogen receptor-positive breast cancer patients and combination therapies involving PI3K inhibitors. **Annual Oncology**, v. 3, n. 10, p. 27-42, dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6923788/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.



CHEN J; YU M; LI X; SUN QF; YANG CZ et al. Progranulin promotes osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells via tumor necrosis factor receptors to inhibit TNF- $\alpha$  sensitized NF- $\kappa$ B and activate ERK/JNK signaling. *Journal of Periodontal Research*, v. 55, n. 3, p. 363-73, dez. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31854464/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

ONG PS; WANG LZ; DAI X; TSENG SH; LOO SJ et al. Judicious Toggling of mTOR Activity to Combat Insulin Resistance and Cancer. Current Evidence and Perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, v. 7, n. 395, p. 1-27, out. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079084/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.