

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 31/12/2020.

**ELISA LOPES E LAGES**

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS  
MOLECULARES EM PACIENTES COM CÂNCER  
DE MAMA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, para obtenção do título de Doutora.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho

Co-Orientadora: Dra. Andréa Teixeira de Carvalho

**BOTUCATU  
2014**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Lages, Elisa Lopes.

Avaliação de biomarcadores inflamatórios moleculares em pacientes com  
câncer de mama / Elisa Lopes Lages. - Botucatu, 2014

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de  
Botucatu

Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho

Coorientador: Andréa Teixeira de Carvalho

Capes: 40101045

1. Mama - Câncer - Tratamento. 2. Marcadores biológicos de tumor. 3.  
Citocinas. 4. Citometria de fluxo.

Palavras-chave: Biomarcadores; Câncer de mama; Citocinas; Citometria de fluxo;  
Micropartículas.

*Dedicatória*

*Dedico esta tese à minha família:  
Helena, Gustavo, Paí, Mãe e Alice*

---



## *Agradecimientos*

*Primeiramente ao Professor Agnaldo pelos ensinamentos e exemplo, por quem tenho profunda admiração.*

*À Dra. Andrea Teixeira de Carvalho, pela constante orientação, disponibilidade, e pontuações fundamentais.*

*Ao Dr. Olindo por disponibilizar seu laboratório para que este estudo pudesse acontecer.*

*A toda equipe do Hospital Vera Cruz e Hospital da Baleia, em especial à Dra. Renata Fernandino Garcia e ao Dr. Warne Pedro de Andrade pela prontidão na triagem das pacientes.*

*A todos os alunos e apoio técnico do Laboratório de Biomarcadores do Centro de pesquisas René Rachou-FIOCRUZ, principalmente à Jordana, Marcela e Lorena, pela cortesia e ajuda nos experimentos.*

*Aos colegas do Laboratório de Biomarcadores do Centro de pesquisas René Rachou-FIOCRUZ: Matheus, Carol Campi, Daniele e em especial à Fernanda Freire pela amizade e disponibilidade nas análises.*

---

*À Juliana Costa pela disponibilidade sempre que precisei.*

*À Rívia pelo carinho e conselhos.*

*À Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio financeiro.*

*À Plataforma Tecnológica do Programa de Desenvolvimento Tecnológico em Insumos para Saúde-PDTIS-FIOCRUZ pelo uso de suas instalações.*

*Aos colaboradores do Setor de Pós-Graduação e do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp pela disponibilidade e preciosa ajuda.*

*Aos professores da Pós-graduação do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP pelos ensinamentos. Em especial ao Professor **Paulo Traíman**, pelo grande apoio durante esta trajetória.*

---

*Aos meus amigos pela constante torcida.*

*Aos meus familiares, presentes em todos os momentos e em especial ao meu avô pelo exemplo e ensinamentos deixados.*

*Aos meus pais, **Marcos e Cristina** e à minha irmã **Alice** pelo amor e apoio sempre.*

*Ao **Gustavo**, meu eterno companheiro.*

*À pequena **Helena** que mesmo antes de nascer já me ensinou uma nova forma de amar.*

---



## *Sumário*

Sumário:	110
Lista de abreviaturas	
Resumo	
<b>1</b> Introdução	
1.1 Câncer de Mama	
1.2 Micropartículas e Câncer	
1.3 Inflamação e Câncer	
1.4 Justificativa	
1.5 Referências	
<b>2</b> Objetivos	
2.1 Objetivo geral	
2.2 Objetivos específicos	
<b>3</b> Artigo I	
<b>4</b> Artigo II	
<b>5</b> Considerações Finais	
Anexos	

---



*Lista de Abreviaturas e Siglas*

°C	grau Celsius
BC	<i>Breast Cancer</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CBA	<i>Cytometric Bead Array</i>
CCL	<i>(C-C motif) ligand</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CT	<i>Chemotherapy</i>
CXCL	<i>(C-X-C motif) ligand</i>
DNA	ácido desoxirribonucléico
EDTA	ácido etileno-diamino tetracético
ER	<i>Estrogen Receptor</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FITC	<i>fluorescei isothiocyanate</i>
FL	<i>Fluorescence</i>
FSC	<i>Forward Scatter</i>
g	unidade de gravidade
HER-2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
IFN	Interferon
IL	Interleucina
MAb	<i>Monoclonal antibody</i>
min	<i>minute</i>
mL	Microlitro
MPs	Micropartículas
mRNA	<i>RNA mensageiro</i>
ng	nanograma
p53	proteína 53
PBS	Tampão Fosfato Salino
PE	<i>Phycoerythrin</i>

---

PerCP	<i>Peridin Chlorophyll Protein</i>
pg	picograma
Post-CT	<i>Post-chemotherapy</i>
PR	<i>Progesterone Receptor</i>
Pre-CT	Pre-chemotherapy
PROs	Produtos Reatores do Oxigênio
RNA	ácido ribonucléico
SSC	<i>Side scatter</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral
μm	Micrometro
$\chi^2$	<i>chi-squared</i>

---



*Resuma*

**Resumo:**

A alta prevalência do câncer de mama é um fator que nos instiga a investigar novos biomarcadores para a doença. Proteínas séricas ou plasmáticas já são utilizadas rotineiramente no rastreamento de algumas neoplasias. As micropartículas (MPs) são fragmentos da membrana plasmática liberadas por diversos tipos celulares e estão associadas com a resposta inflamatória. Estudos recentes mostram que a presença de MPs e citocinas/quimiocinas circulantes possuem uma relevante associação clínica com o câncer de mama. O objetivo deste estudo foi medir os níveis desses biomarcadores inflamatórios (MPs, citocinas e quimiocinas) no soro de mulheres com câncer de mama pré e pós-quimioterapia comparando com o grupo controle; assim como associar esses dados com diversos parâmetros clínicos e hemograma. Foi coletado sangue periférico de mulheres sem evidências de doenças (n=20) e com câncer de mama (n=38). Foi utilizada a citometria de fluxo para dosagens dos níveis séricos de citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, TNF, IFN-gama), quimiocinas (CXCL-8, CXCL-9, CXCL-10, CCL-2, CCL-5) e micropartículas provenientes de diversas células (neutrófilos, leucócitos, monócitos, eritrócitos, endotélio, plaquetas, linfócitos). As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. As diferenças com valor de  $p < 0,05$  foram consideradas significativas. Não houveram diferenças significativas nos níveis de micropartículas, citocinas e quimiocinas estudadas entre os grupos controle e câncer de mama. Entretanto houve uma diminuição dos níveis de micropartículas derivadas de plaquetas nas pacientes pós-quimioterapia e um aumento de níveis séricos de IL-6, CCL-5 e CXCL-10 pós-quimioterapia. Em associação com os dados clínicos foi demonstrado que baixos níveis de micropartículas derivadas de monócitos e altos níveis de CCL-2 e CXCL10 estão associados a tumores mais avançados e metástase. Com esses dados podemos concluir que o câncer de mama possui uma resposta inflamatória mais localizada e induz a uma modulação da resposta imune sistêmica e que o tratamento quimioterápico é capaz de alterar essa configuração.

**Palavras-chave:** Câncer de mama; Biomarcadores, Micropartículas (MPs), Citocinas, Quimiocinas, Citometria de fluxo e Quimioterapia.

---



*Summary*





## *1. Introdução*

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Câncer de Mama**

O câncer de mama é o tipo mais comum entre as mulheres e o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo. A cada ano, cerca de 20% a 29% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama [1]. São esperados para o Brasil em 2014 57.120 novos casos desta patologia [2].

Os fatores de risco mais importantes para o câncer de mama estão relacionados a eventos hormonais e reprodutivos, excetuando-se a presença de câncer de mama em um parente de primeiro grau. São considerados fatores de risco para o câncer de mama características ou comportamentos que resultam em exposição prolongada a estrógenos, tais como menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal e menopausa tardia [2, 3]. Mulheres que apresentam mutação nos genes BRCA1, BRCA2 e p53 possuem risco aumentado de desenvolvimento dessa doença, mostrando que fatores genéticos também possuem uma grande associação a um maior risco de desenvolvimento do câncer de mama [2].

Apesar do bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, provavelmente devido ao diagnóstico tardio em estádios avançados da doença [2]. Em países desenvolvidos a sobrevida média após cinco anos de

---

diagnóstico e tratamento é de 85%, enquanto em países em desenvolvimento está em torno de 60% [2]. A diferença de sobrevida nesses países está provavelmente relacionada ao diagnóstico precoce e maior acesso ao tratamento [4].

A quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama é utilizada com a finalidade de reduzir o volume tumoral e levar a uma cirurgia futura menos agressiva [5]. A regressão da doença leva a uma cirurgia mais conservadora e a maiores taxas de cura e sobrevida [6, 7].

A alta prevalência do câncer de mama é um fator que nos instiga a investigar novos biomarcadores para um melhor rastreamento, diagnóstico e posterior prognóstico da doença. Proteínas séricas ou plasmáticas já são utilizadas rotineiramente no rastreamento de algumas neoplasias, como no câncer de próstata e ovário e algumas biomoléculas séricas já vem sendo estudadas quanto à sua eficácia na detecção do câncer de mama [8].

## **1.2. Micropartículas e Câncer**

As micropartículas (MPs) são fragmentos da membrana plasmática de algumas células, formadas por diversos tipos celulares em um processo de vesiculação. Essas são definidas principalmente pelo seu tamanho (menor que 1 micrômetro) e pela presença de fosfatidilserina na sua superfície externa [9].

---

As MPs possuem na sua constituição as proteínas de membrana da sua célula de origem [10]. Pela presença dessas proteínas é possível identificar a origem das MPs. As mais comuns e numerosas são derivadas de plaquetas [11], mas estas podem ser originadas de qualquer tipo celular como eritrócitos, monócitos, neutrófilos, linfócitos células endoteliais e até mesmo células cancerosas [12-15]

MPs carregam no seu interior uma vasta gama de biomoléculas, tais como: quimiocinas, citocinas, enzimas, factores de crescimento, proteínas de sinalização, lipídios e ácidos nucleicos (microRNAs, mRNAs, e até mesmo DNAs) [15, 16]. MPs estão presentes no sangue periférico de indivíduos saudáveis e podem ser formadas em condições fisiológicas ou quando a homeostase do tecido é perturbada. [17]. Tem sido observado um aumento significativo dessas moléculas em condições patológicas, tais como: doenças autoimunes, diabetes, doenças cardiovasculares, doenças renais, doenças inflamatórias, doenças infecciosas e diversos tipos de câncers [15, 17]. Investigações recentes apontaram uma possível relevância clínica na presença de MPs séricas em diferentes tipos de doenças malignas, incluindo o câncer de mama. No entanto, para utilização dessas moléculas como biomarcadores tumorais ainda são necessários maiores estudos [18].

As MPs têm um importante papel na inflamação, coagulação e homeostase vascular, possuindo várias funções fisiológicas, incluindo o transporte de componentes da membrana da sua célula de origem para outras células, ativando direta ou indiretamente a inflamação e a coagulação. [17,

---

19]. As micropartículas possuem um papel central na iniciação da coagulação e formação de trombos [20]. A exposição celular a citocinas ou quimioterapia resulta na secreção dessas MPs [21].

O tratamento quimioterápico leva a uma ativação de plaquetas e consequente geração de micropartículas [22]. MPs de pacientes com câncer de mama estão relacionadas a um maior risco de trombose, invasão tumoral e angiogênese e o tratamento quimioterápico perturba o equilíbrio hemostático dessas MPs [22, 23]. A resposta à quimioterapia é heterogênea e dinâmica, envolve uma combinação de mecanismos moleculares independentes que são regulados durante a progressão e tratamento de tumores [24]. Uma melhor compreensão da ação de mediadores moleculares inflamatórios na resposta ao tratamento quimioterápico ajuda a compreender a variabilidade terapêutica observada em oncologia clínica [25].

Recentemente, tem sido sugerida uma relevância clínica para as MPs circulantes em diferentes tipos de doenças malignas, incluindo o câncer de mama [18]. Estudos mostram que a presença de micropartículas está relacionada com câncer de mama avançado, invasão tumoral e metástase [15, 26, 27]. Dada à natureza sistêmica das MPs, estas poderiam ser usadas como fatores de diagnóstico, prognóstico e predição de resposta terapêutica podendo contribuir para estratégias de tratamento individualizado em pacientes com câncer[25].

---

### **1.3. Inflamação e Câncer**

Observada no século XIX por Rudolf Virchow, a presença de leucócitos ao redor de tumores foi a primeira sinalização de uma possível conexão entre inflamação e câncer. Na última década, foram obtidas evidências elucidando o papel crítico da inflamação no processo de carcinogênese [28, 29].

A inflamação exerce impacto em várias etapas da carcinogênese, desde a iniciação tumoral até a instalação de doença metastática. Diversas evidências conectam câncer e inflamação: doenças inflamatórias crônicas estão associadas a risco aumentado de câncer; células e moléculas inflamatórias estão presentes no microambiente tumoral; ausência de mediadores inflamatórios inibe a progressão tumoral e metástase; e uso prolongado de anti-inflamatórios reduz o risco de mortalidade por câncer [30].

O conceito de que apenas mutações são necessárias para o desenvolvimento de um tumor é incompleto, células do sistema imune inato e adaptativo também são necessárias para os tumores adquirirem características teciduais malignas. Células do sistema imunológico afetam células malignas por meio de produção de citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, prostaglandinas, PROs e nitrogênio [31, 32].

O microambiente tumoral contém células do sistema imune associadas a células neoplásicas. Estas células diversas comunicam-se por meio da produção de citocinas ou quimiocinas, que são capazes de controlar e moldar o crescimento tumoral. A interação dessas células e moléculas variadas no microambiente tumoral define a via predominante – a via promotora ou a

---

imunidade anti-tumoral. Em tumores estabelecidos, a via dominante é a inflamação pró-tumoral [28].

Portanto, citocinas e quimiocinas possuem um papel bem estabelecido na resposta imune ao câncer e carcinogênese. Estas moléculas estão envolvidas com a iniciação tumoral, progressão e metástase.[33]. O câncer de mama é considerado como sendo fracamente imunogênico e pouco reconhecido pelo sistema imune. Acredita-se que a resposta imunológica a esse tipo de tumor está associada à ação de citocinas moduladoras presentes no microambiente tumoral [34, 35].

Estudos recentes sugerem que o estabelecimento de um perfil de resposta imunológica e inflamatória no câncer de mama pode fornecer informações úteis para o prognóstico e tratamento da paciente [25]. Em pacientes com câncer de mama, a expressão de níveis séricos de várias citocinas parece estar associada a um subgrupo de alto risco de pacientes com menores taxas de sobrevida em comparação com os pacientes que apresentam baixos níveis de citocinas, podendo então ser utilizadas como biomarcadores de fator prognóstico da doença [36, 37].

---

#### **1.4. Justificativa**

Medir a concentração sérica de micropartículas, citocinas e quimiocinas é uma maneira pouco invasiva e indireta de se avaliar a atividade tumoral e sua interação com a microcirculação e resposta inflamatória em pacientes com câncer de mama. Evidências mostram que esses biomarcadores estão associados com uma progressão e metástase no câncer de mama e poucos estudos mostram esse perfil de resposta inflamatória em pacientes pré e pós-quimioterapia. O estudo desses marcadores da inflamação pode propiciar maior entendimento sobre o comportamento biológico do câncer de mama, assim como sinalizar para futuros marcadores de atividade de doença e resposta ao tratamento.

---

### 1.5. Referências

1. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2012. 62(1): p. 10-29.
  2. INCA, *Estimativa de câncer no Brasil, 2013*, Ministério da Saúde: BRASIL.
  3. Ambrosone, C.B., *Oxidants and antioxidants in breast cancer*. Antioxid Redox Signal, 2000. 2(4): p. 903-17.
  4. Youlden, D.R., et al., *The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality*. Cancer Epidemiol, 2012. 36(3): p. 237-48.
  5. Beriwal, S., et al., *Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results*. Breast J, 2006. 12(2): p. 159-64.
  6. Abrial, S.C., et al., *High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2005. 94(3): p.255-63.
  7. Tiezzi, D.G., et al., *HER-2, p53, p21 and hormonal receptors proteins expression as predictive factors of response and prognosis in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel plus epirubicin combination*. BMC Cancer, 2007. 7: p. 36.
  8. Jesneck, J.L., et al., *Do serum biomarkers really measure breast cancer?* BMC Cancer, 2009. 9: p. 164.
-

9. Couper, K.N., et al., *Parasite-derived plasma microparticles contribute significantly to malaria infection-induced inflammation through potent macrophage stimulation*. PLoS Pathog, 2010. 6(1): p. e1000744.
  10. van der Heyde, H.C., et al., *Flow cytometric analysis of microparticles*. Methods Mol Biol, 2011. 699: p. 337-54.
  11. George, J.N., et al., *Isolation of human platelet membrane microparticles from plasma and serum*. Blood, 1982. 60(4): p. 834-40.
  12. Scott, S., S.A. Pendlebury, and C. Green, *Lipid organization in erythrocyte membrane microvesicles*. Biochem J, 1984. 224(1):p.285-90.
  13. Satta, N., et al., *Monocyte vesiculation is a possible mechanism for dissemination of membrane-associated procoagulant activities and adhesion molecules after stimulation by lipopolysaccharide*. J Immunol, 1994. 153(7): p. 3245-55.
  14. Combes, V., et al., *Circulating endothelial microparticles in malawian children with severe falciparum malaria complicated with coma*. JAMA, 2004. 291(21): p. 2542-4.
  15. Barteneva, N.S., et al., *Circulating microparticles: square the circle*. BMC Cell Biol, 2013. 14: p. 23.
  16. Bernimoulin, M., et al., *Differential stimulation of monocytic cells results in distinct populations of microparticles*. J Thromb Haemost, 2009. 7(6): p. 1019-28.
-

17. Mause, S.F. and C. Weber, *Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange*. *Circ Res*, 2010. 107(9): p. 1047-57.
  18. Tesselaar, M.E., et al., *Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis?* *J Thromb Haemost*, 2007. 5(3): p. 520-7.
  19. Meziani, F., A. Tesse, and R. Andriantsitohaina, *Microparticles are vectors of paradoxical information in vascular cells including the endothelium: role in health and diseases*. *Pharmacol Rep*, 2008. 60(1): p. 75-84.
  20. Furie, B. and B.C. Furie, *Role of platelet P-selectin and microparticle PSGL-1 in thrombus formation*. *Trends Mol Med*, 2004. 10(4): p. 171-8.
  21. Lynch, S.F. and C.A. Ludlam, *Plasma microparticles and vascular disorders*. *Br J Haematol*, 2007. 137(1): p. 36-48.
  22. Pihusch, R., et al., *Platelet flow cytometric findings in patients undergoing conditioning therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Ann Hematol*, 2002. 81(8): p. 454-61.
  23. Aharon, A. and B. Brenner, *Microparticles, thrombosis and cancer*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009. 22(1): p. 61-9.
-

24. Ladoire, S., et al., *In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival*. J Pathol, 2011. 224(3): p. 389-400.
  25. Kristensen, V.N., et al., *Integrated molecular profiles of invasive breast tumors and ductal carcinoma in situ (DCIS) reveal differential vascular and interleukin signaling*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. 109(8): p. 2802-7.
  26. Toth, B., et al., *Platelet-derived microparticles and coagulation activation in breast cancer patients*. Thromb Haemost, 2008. 100(4): p. 663-9.
  27. Toth, B., et al., *Circulating microparticles in breast cancer patients: a comparative analysis with established biomarkers*. Anticancer Res, 2008. 28(2A): p. 1107-12.
  28. Grivennikov, S.I., F.R. Greten, and M. Karin, *Immunity, inflammation, and cancer*. Cell, 2010. 140(6): p. 883-99.
  29. Balkwill, F. and A. Mantovani, *Inflammation and cancer: back to Virchow?* Lancet, 2001. 357(9255): p. 539-45.
  30. Balkwill, F., *TNF-alpha in promotion and progression of cancer*. Cancer Metastasis Rev, 2006. 25(3): p. 409-16.
  31. van Kempen, L.C., K.E. de Visser, and L.M. Coussens, *Inflammation, proteases and cancer*. Eur J Cancer, 2006. 42(6): p. 728-34.
-

32. DeNardo, D.G. and L.M. Coussens, *Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression*. *Breast Cancer Res*, 2007. 9(4): p. 212.
  33. Smyth, M.J., et al., *Cytokines in cancer immunity and immunotherapy*. *Immunol Rev*, 2004. 202: p. 275-93.
  34. Allan, C.P., et al., *The immune response to breast cancer, and the case for DC immunotherapy*. *Cytotherapy*, 2004. 6(2): p. 154-63.
  35. Rao, V.S., et al., *Potential prognostic and therapeutic roles for cytokines in breast cancer (Review)*. *Oncol Rep*, 2006. 15(1): p. 179-85.
  36. Tripsianis, G., et al., *Coexpression of IL-6 and TNF-alpha: prognostic significance on breast cancer outcome*. *Neoplasma*, 2013.
  37. Lyon, D.E., et al., *Cytokine comparisons between women with breast cancer and women with a negative breast biopsy*. *Nurs Res*, 2008. 57(1): p. 51-8.
-

## *5. Considerações Finais*

## 5. Considerações finais:

Os resultados obtidos nesse trabalho nos permite concluir que:

- ✓ Não houve diferença significativa nos níveis de micropartículas, citocinas e quimiocinas entre o grupo controle e pacientes com câncer de mama.
- ✓ Baixos níveis de micropartículas derivadas de monócitos estão correlacionados com tumores em estadio avançado e metástase.
- ✓ Altos níveis de CCL-2 e CXCL10 estão correlacionados com tumores em estadio avançado e metástase.
- ✓ Não houve associação entre os níveis de micropartículas e o hemograma das pacientes.
- ✓ Houve uma diminuição dos níveis de micropartículas derivadas de plaquetas pós-quimioterapia
- ✓ Houve um aumento nos níveis séricos de IL-6, CCL-5 e CXCL-10 pós-quimioterapia.

Este trabalho nos mostra que apesar de não haver diferenças nos níveis de citocinas, quimiocinas e micropartículas entre pacientes com câncer de mama e pacientes do grupo controle, alguns desses biomarcadores estão associados a tumores em estádios avançados e metástase assim como na resposta ao tratamento quimioterápico.

---

A detecção de marcadores biológicos associados ao câncer é um grande desafio na pesquisa biomédica. Nossa principal contribuição foi a definição de uma rede sistêmica de biomarcadores no câncer de mama e em resposta à quimioterapia. Esta pesquisa possui potencial para tradução para a prática clínica, identificando um perfil de resposta inflamatória dessas pacientes. Esses achados reforçam a importância do estudo de biomarcadores como uma rede global de correlações e não individualmente.

---