FNDC5 E CÂNCER DE PRÓSTATA: PERSPECTIVAS PARA RASTREAMENTO E BIOMARCADORES

FNDC5 AND PROSTATE CANCER: PERSPECTIVES FOR SCREENING AND BIOMARKERS

Mariana Oliva Cardial1,3,4; Gabriel Brendo Alves Miranda1,3,4; Gabriella Oliveira Alves Moreira de Carvalho5,6,7; Gabriella de Medeiros Abreu2,8,; Ana Carolina Proença da Fonseca2,3,4; Tamara Silva2,3

E-mail correspondente: cardialmariana@gmail.com

[1] Acadêmico(a) do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (PPG Biotrans), Universidade do Grande Rio/Afya, Brasil.[2] Professora do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (PPG Biotrans), Universidade do Grande Rio/Afya, Brasil. [3]Laboratório de Genética, Universidade do Grande Rio/Afya, Brasil. [4] Laboratório de Genética Humana, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil. [5] Preceptora do Laboratório de Genética, Universidade do Grande Rio/Afya, Brasil. 6 Pós Doutorada do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS) - UERJ, UNIGRANRIO, InMetro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 7 Professora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Faculdade de Ciências Biológicas e Saúde, Departamento de Farmácia, Rio de Janeiro. 8 Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

A próstata é um órgão do sexo masculino, localizada abaixo da bexiga, dividida em três zonas: periférica, central e de transição. A zona periférica é o local mais comum do início do câncer de próstata (CaP) que representa o segundo tipo mais comum de câncer no mundo entre os indivíduos do sexo masculino. A etiologia do CaP não é completamente compreendida, mas fatores como obesidade, inflamação crônica, fatores genéticos, tabagismo, o avanço da idade e sedentarismo têm sido apontados como possíveis influenciadores. Atualmente, a referência diagnóstica para o CaP é a dosagem do antígeno prostático específico (PSA). Entretanto, este biomarcador pode ser elevado após ações do cotidiano, não sendo exclusivo na presença do CaP, fazendo com que seja necessário buscar novos biomarcadores capazes de realizar diagnóstico e rastreio conjunto. O gene do *domínio da transmembrana da fibronectina tipo III contendo a proteína 5* (*FNDC5*) está relacionado a processos inflamatórios em pacientes sedentários e com síndrome metabólica, podendo apresentar participação na carcinogênese. Com isso, o presente estudo visa investigar a relação entre a expressão de *FNDC5* e o perfil inflamatório no microambiente do CaP, através de uma revisão de literatura, avaliando seu potencial como biomarcador de progressão tumoral em pacientes idosos. A metodologia consistiu na busca de artigos pela plataforma PubMed e SciELO, em inglês, que foram publicados nos últimos 10 anos. A análise da literatura demonstrou que a oncogênese prostática é impulsionada por um estado pró-inflamatório crônico e disfunções metabólicas, agravados pela imunossenescência. Observou-se que a expressão de *FNDC5* possui um papel protetor no tecido prostático, atuando na inibição de vias proliferativas e na redução da inflamação, através da liberação da irisina a partir da codificação da fibronectina. Contudo, em quadros de CaP agressivo, os níveis de Irisina apresentam uma queda acentuada, estabelecendo uma correlação inversamente proporcional aos níveis de PSA, demonstrando a necessidade de mais estudos clínicos para entender se ela realmente pode ser considerada um biomarcador confiável.

Palavras-chave: Câncer de próstata, *FNDC5*, Irisina, Biomarcador, Rastreamento, Inflamação.

ABSTRACT

The prostate is a male organ located below the bladder and divided into three zones: peripheral, central, and transitional. The peripheral zone is the most common site for the onset of prostate cancer (PCa), which is the second most common type of cancer among men worldwide. The etiology of PCa is not fully understood, but factors such as obesity, chronic inflammation, genetics, smoking, advancing age, and a sedentary lifestyle have been identified as potential contributing factors. Currently, the standard diagnostic test for PCa is the measurement of prostate-specific antigen (PSA). However, this biomarker can be elevated following routine daily activities and is not specific to PCa, creating a need for new biomarkers capable of both diagnosis and screening. The gene encoding the fibronectin type III domain-containing protein 5 (*FNDC5*) is linked to inflammatory processes in sedentary patients and those with metabolic syndrome, and it may play a role in carcinogenesis. Therefore, this study aims to investigate the relationship between *FNDC5* expression and the inflammatory profile within the PCa microenvironment through a literature review, evaluating its potential as a biomarker for tumor progression in elderly patients. The methodology involved searching for English-language articles published within the last 10 years on the PubMed and SciELO platforms. The literature analysis demonstrated that prostatic oncogenesis is driven by a chronic pro-inflammatory state and metabolic dysfunctions, which are exacerbated by immunosenescence. It was observed that *FNDC5* expression plays a protective role in prostatic tissue by inhibiting proliferative pathways and reducing inflammation through the release of irisin, which is derived from the fibronectin-encoding gene. However, in cases of aggressive prostate cancer, irisin levels show a marked decline, establishing an inverse correlation with PSA levels; this highlights the need for further clinical studies to determine whether it can truly be considered a reliable biomarker.

Keywords: Prostate cancer, *FNDC5*, Irisin, Biomarker, Screening, Inflammation.

INTRODUÇÃO

O aumento do número de idosos na população mundial, somado à diminuição da taxa de natalidade, demonstra a necessidade de um novo olhar sobre doenças que estão associadas ao envelhecimento. A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2002, já projetava que, até 2025, o cenário populacional seria formado principalmente por uma população mais idosa, levando a pirâmide etária a adquirir um formato cilíndrico.[1] Entretanto, de acordo com o último censo (2022) disponibilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ainda não foi alcançado esse formato, mas está próximo.[2]

O *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN, 2022) indicou o câncer de próstata (CaP) como o quarto tipo mais incidente e o oitavo com a maior taxa de mortalidade mundial. No entanto, ao estratificar por sexo, o CaP ocupa a segunda posição em incidência (14,2%) entre indivíduos do sexo masculino.[3] No Brasil, o CaP detém a maior incidência no sexo masculino em todas as regiões do país, ocupando o segundo lugar geral ao desconsiderar os tumores de pele não melanoma.[4] O envelhecimento populacional e a subnotificação de diagnósticos, por conta do atraso do rastreamento, podem ser considerados os prováveis responsáveis pelo aumento da incidência de CaP no mundo nas últimas décadas.[5]

De modo geral, o sistema imunológico desempenha um papel fundamental na resposta do hospedeiro frente a tumores. O processo de oncogênese frequentemente leva à instabilidade genética, iniciando a produção de novos antígenos tumorais específicos que são responsáveis pela indução do sistema imune a atacar as células malignas.[6] O crescimento tumoral pode se estender além da pseudocápsula, atingindo o seio prostático, podendo afetar o feixe neurovascular e as vesículas seminais.[7]

A inflamação crônica atua como um influenciador central na carcinogênese prostática, transformando o microambiente tumoral para favorecer a evasão imune e a proliferação celular. Esse cenário é intensificado pelo envelhecimento, no qual a imunossenescência e o fenótipo secretor associado à senescência (SASP) potencializam um estado pró-inflamatório persistente. Tal interconexão determina o papel crítico da inflamação como o elo fisiopatológico entre a queda funcional do sistema imune e a progressão agressiva do CaP.[8]

Embora os métodos convencionais de rastreio utilizem a dosagem do antígeno prostático específico (PSA), o toque retal e a análise histopatológica, tais ferramentas possuem limitações na diferenciação entre tumores de baixo risco e mais agressivos. Essa lacuna evidencia a demanda crítica pelo desenvolvimento de biomarcadores moleculares mais sensíveis e específicos.[9]

O gene do *domínio da transmembrana da fibronectina tipo III contendo a proteína 5* (*FNDC5*) codifica a irisina, uma proteína presente nas células de vários tecidos, tendo sido sugerida como possuindo um efeito essencial no desenvolvimento de tumores.[10] A expressão do *FNDC5* é regulada pelo coativador-1α do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (*PGC-1α*) e pelo fator de transcrição ERRα, ambos com expressão aumentada induzida pelo exercício no músculo esquelético. Após a entrada do *FNDC5* na membrana plasmática e sua ativação, membros da família de proteases ADAM clivam a região tipo III da fibronectina, liberando o peptídeo secretado conhecido como irisina.[11] A irisina demonstrou ter efeitos anti-inflamatórios e metabólicos. Em modelos animais, demonstrou capacidade de reduzir a inflamação e promover o escurecimento do tecido adiposo, o que, em conjunto, pode influenciar a remodelação do tecido prostático.[12]

O tecido adiposo secreta um peptídeo bioativo diferente, conhecido como adipocinas, que atuam em vários processos no organismo. As adipocinas e o estresse oxidativo contribuem potencialmente para a proliferação celular do carcinoma prostático.[7] Entendendo essa relação, acredita-se que os níveis de adipocinas podem ser úteis para o diagnóstico e prognóstico do câncer, mesmo que já tenha sido relatado que alterações na secreção de adipocinas podem estar intimamente associadas ao CaP.[13]

Com isso, esse estudo visa investigar a relação entre a expressão de *FNDC5* e o perfil inflamatório no microambiente do câncer de próstata, avaliando seu potencial como biomarcador de progressão tumoral em pacientes idosos.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa, de caráter qualitativo e exploratório. A busca de dados foi realizada nas bases de dados PubMed e Scielo, em inglês, utilizando as palavras-chave: Prostate cancer, *FNDC5*, Irisin, Biomarkers, Screening, Inflammation. Os critérios de inclusão foram: artigos originais e de revisão, publicados nos

últimos 10 anos, no idioma inglês, que abordassem diretamente a correlação molecular entre *FNDC5* e CaP. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados há mais de 10 anos. Após a aplicação dos filtros de relevância, leitura de resumos e análise de aderência ao tema, foram selecionados 6 artigos científicos, dentre 15, para compor a base de análise dos resultados e da discussão deste trabalho. A síntese dos dados foi estruturada de forma a correlacionar os achados biológicos com as implicações clínicas no envelhecimento populacional.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A oncogênese aumenta consideravelmente a ação metabólica e o consumo de energia celular, fazendo com que condições atreladas ao estilo de vida, como o sedentarismo e a obesidade, provoquem desregulações sistêmicas, levando tecidos adiposos disfuncionais a secretarem níveis alterados de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias. Esse estresse oxidativo, combinado ao estado pró-inflamatório crônico que é potencializado pelo envelhecimento e pela imunossenescência, cria abertura para a progressão agressiva do câncer de próstata.[8]

O *FNDC5* e a irisina vêm sendo amplamente investigados na etiologia do câncer, revelando uma atuação que conecta diretamente metabolismo e inflamação tumoral. Estudos recentes demonstram que o *FNDC5* possui um comportamento ambíguo e dependente de contexto na oncologia.[14] Em neoplasias sólidas como o câncer gástrico[15], colorretal[16] , de mama e de pâncreas, a expressão de FNDC5 se apresenta comumente subregulada em tecidos tumorais na comparação com tecidos saudáveis.[14] Nesses ambientes, a irisina atua com propriedades de supressão tumoral, promovendo a inibição de vias proliferativas vitais para o câncer (como a PI3K/Akt/mTOR) e induzindo a apoptose das células malignas. Em contraste, dados da literatura apontam para efeitos opostos ou expressões elevadas em certos cenários, como no carcinoma hepatocelular, destacando as variações biológicas conforme o tecido.[10]

Especificamente no caso do CaP, o *FNDC5* está diretamente relacionado a processos inflamatórios em pacientes sedentários e com síndrome metabólica, apresentando participação ativa na formação tumoral. A irisina demonstrou ter efeitos anti-inflamatórios e metabólicos cruciais no microambiente prostático. Em modelos animais, esse peptídeo, quando aumentado, demonstrou a capacidade de reduzir a inflamação e promover o escurecimento do tecido adiposo, fatores que, em conjunto, influenciam a remodelação celular e a proteção do tecido prostático.[13] A literatura evidencia uma correlação inversamente proporcional, já que enquanto marcadores convencionais, como o PSA total e o livre, apresentam-se elevados, os níveis de irisina sofrem uma redução acentuada. Considerando que a irisina atua na regulação da proliferação celular e na atenuação de processos inflamatórios no tumor prostático, sua diminuição priva o tecido dessas vias de proteção. Nesse cenário, a dosagem combinada da irisina surge como uma estratégia promissora para diferenciar alterações benignas da progressão agressiva do câncer, refinando o diagnóstico.[14]

CONCLUSÃO

Esta revisão demonstra que o envelhecimento populacional, juntamente com as

alterações metabólicas e a imunossenescência, leva a um estado pró-inflamatório sistêmico que impulsiona a agressividade do CaP. Os achados indicam uma atuação antagônica da irisina no microambiente tumoral, enquanto o aumento da sua expressão exerce efeitos anti-inflamatórios e inibe vias proliferativas, sua redução acentuada relaciona-se ao aumento do PSA e à perda da proteção tecidual. Conclui-se que a irisina desempenha papel fundamental na relação entre metabolismo e CaP, ainda que não possa ser apontada como causa direta da carcinogênese. Embora sua quantificação mostre uma estratégia de diagnóstico promissora e complementar aos exames de rotina, a sua confirmação como biomarcador requer investigações adicionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Active ageing : a policy framework [Internet]. Who.int. 2002. Available from: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/0418705f-1c82-4fe2-82d6-d4faee89dfa0/content

2. IBGE - Educa | Crianças. IBGE - Educa | Crianças [Internet]. IBGE - Educa. 2022. Available from: https://educa.ibge.gov.br/criancas/brasil/2848-nosso-povo/19623-idade-da-populacao.html

3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A cancer journal for clinicians [Internet]. 2024 Apr 4;74(3):229–63. Available from: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834

4. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2023. Available from: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil

5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019 [Internet]. Cancer.org. American Cancer Society ; 2019. Available from: https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html

6. Pepe L, Pizzimenti C, Tralongo P, Zuccalà V, Ieni A, Pepe P, et al. PD-L1 Expression in Prostate Cancer: Anatomopathological Features, Methodological Pitfalls, and Therapeutic Potential. International Journal of Molecular Sciences. 2026 Feb 13;27(4):1797.

7. Sultan MM, Abdullah TH, Abdullah MA, Waleed Al-Darkazali, Nazar Sattar Harbi. Evaluate the Serum of Irisin, Omentin-1, and Oxidative Status in Males with Prostatic Cancer. Reports of Biochemistry and Molecular Biology. 2024 Apr 1;13(1):23–30.

8. Lai S, Lin C, Li L, Qiu W, Zhang J, Guo T. Bibliometric Insights into Aging and Immune Function in Prostate Cancer: Focus on Chronic Inflammation. Journal of Inflammation Research. 2026 Feb;Volume 19:1–19.

9. Hamed NW, Elbeljihy HS, Hussin SA, Fouda RM, OY EK, W.Magar R. From prostate specific antigen to genomic signatures: Advances in biomarkers for prostate cancer diagnosis and prognosis. Translational Oncology. 2026 Apr;66:102719.

10. Zhao F, Xu D, Wang X, Wang X. FNDC5 affects invasion and migration of oral cancer by inhibiting PI3K/Akt/Snail signaling pathway. Scientific Reports. 2024 Nov 6;14(1).

11. Lee K, Kim M. Evolutionary Insights into Irisin/FNDC5: Roles in Aging and Disease from Drosophila to Mammals. Biomolecules [Internet]. 2025 Feb 11 [cited 2025 May 19];15(2):261–1. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11853655/

12. Alshahrani S. Modulating Benign Prostatic Hyperplasia Through Physical Activity—The Emerging Role of Myokines: A Narrative Review. Medicina [Internet]. 2025 Jul 28;61(8):1362. Available from: https://www.mdpi.com/1648-9144/61/8/1362

13. Aslan R, Alp HH, Eryılmaz R, Huyut Z, Sevim M, Araz Ş, et al. Can the Irisin be a Biomarker for Prostate Cancer? A Case Control Study. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2020 Feb 1;21(2):505–9.

14. Mo L, Zeng X, Liu Y, Zhang J, Liu L, Zhang Y, et al. Irisin's Dual Role in Malignant Tumors and Its Potential as a Biomarker and Therapeutic Target. Drug Design Development and Therapy. 2025 Aug 1;Volume 19:7185–205.