

***GDF15* NO CÂNCER DE PRÓSTATA: POTENCIAL COMO BIOMARCADOR DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO**

***GDF15* IN PROSTATE CANCER: POTENTIAL AS A DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC BIOMARKER**

Livia Helena Machado Simão dos Santos^{1,3,4}, Ana Clara Sales Oliveira Otaviano^{1,3,4}, Gabriella Oliveira Alves Moreira de Carvalho^{5,6,7}; Gabriella de Medeiros Abreu^{2,8}; Ana Carolina Proença da Fonseca^{2,3,4}; Tamara Silva^{2,3}

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.

E-mail do autor correspondente: liviasimao@unigranrio.br

Eixo 5: Ensino, pesquisa e extensão na área da saúde

RESUMO

O câncer de próstata (CaP) é o segundo mais comum entre indivíduos do sexo masculino no Brasil, após o câncer de pele não melanoma, afetando especialmente aqueles acima de 65 anos. É uma doença multifocal e heterogênea, com casos variando de baixo risco a agressivos e causa sintomas urinários que impactam a qualidade de vida. Fatores de risco incluem idade avançada, histórico familiar, obesidade e tabagismo. No Brasil, entre 2026 e 2028, estima-se que 391 mil indivíduos do sexo masculino possam desenvolver câncer, sendo o CaP responsável por 30,5%. O diagnóstico do CaP envolve exame retal, dosagem de PSA e biópsia. Contudo, esses métodos têm limitações, como a resistência da população masculina à realização do exame do toque retal e a baixa especificidade do PSA. Avanços nos diagnósticos destacam o *GDF15* como um biomarcador potencial para diferenciar CaP. A proteína codificada por este gene é expressa em células prostáticas e está associada a níveis elevados em pacientes com CaP. Estudos sugerem que sua combinação com PSA pode melhorar a especificidade do diagnóstico, mas a função do *GDF15* no CaP ainda não é totalmente compreendida. O CaP é uma condição complexa que exige atenção contínua, principalmente devido à sua alta prevalência e impacto na saúde masculina. Essa revisão integrativa tem o objetivo de discutir o papel do gene *GDF15* no diagnóstico precoce e na diferenciação entre as duas patologias prostáticas mencionadas, enfatizando seu potencial como biomarcador mais preciso e menos invasivo aos pacientes.

Palavras-chave: Câncer de próstata, *GDF15*, Rastreamento, biomarcador.

ABSTRACT

Prostate cancer (PCa) is the second most common cancer among men in Brazil following non-melanoma skin cancer and primarily affects individuals over the age of 65. It is a multifocal and heterogeneous disease, with cases ranging from low-risk to aggressive, and it causes urinary symptoms that impact quality of life. Risk factors include advanced age, family history, obesity, and smoking. In Brazil, it is estimated that 391,000 men will develop cancer between 2026 and 2028, with PCa accounting for 30.5% of these cases. PCa diagnosis involves a digital rectal exam (DRE), PSA testing, and biopsy. However, these methods have limitations, such as male resistance to the DRE and the low specificity of PSA. Advances in diagnostics highlight *GDF15* as a potential biomarker for differentiating PCa. The protein encoded by this gene is expressed in prostatic cells, and elevated levels are associated with PCa patients. Studies suggest that combining *GDF15* with PSA could improve diagnostic specificity, although the role of *GDF15* in PCa is not yet fully understood. PCa is a complex condition requiring ongoing attention, particularly due to its high prevalence and impact on men's health. This integrative review aims to discuss the role of the *GDF15* gene in the early diagnosis and differentiation of the two mentioned prostatic pathologies, emphasizing its potential as a more accurate and less invasive biomarker for patients.

Keywords: Prostate cancer, *GDF15*, Screening, biomarker.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é o segundo tipo mais comum de câncer entre indivíduos do sexo masculino no Brasil, atrás apenas do câncer de pele não melanoma, e atinge principalmente pessoas com idade superior a 65 anos.¹ Essa doença é heterogênea e pode manifestar-se de várias maneiras, variando de tumores de baixo risco a tipos mais graves. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) para os anos de 2026 a 2028, projeta-se que cerca de 391 mil pessoas sejam diagnosticadas com câncer, sendo que 30,5% desses casos referem-se ao CaP.²

Os principais fatores que aumentam o risco de aparecimento de CaP incluem a idade avançada, a obesidade e a hereditariedade. O diagnóstico é realizado através do exame retal (DRE) e da medição dos níveis do antígeno específico prostático (PSA), uma proteína produzida pelas células da próstata, cuja função primária é ajudar na liquefação do sêmen. O diagnóstico pode ser complementado com ultrassonografia e biópsia.³ O prognóstico é feito por meio da análise histopatológica, na qual o sistema de Gleason é o critério principal, embora possa haver variações dependendo da experiência do avaliador.^{1,4} Outros fatores, como a invasão tumoral e a extensão da doença, também influenciam o prognóstico.⁵

Uma estratégia promissora para o diagnóstico diferencial é a pesquisa de biomarcadores genéticos. Com relação à contribuição genética, a probabilidade de herança do CaP é calculada em 58%, muitas vezes relacionada a alterações nos genes *HOX13* e *BRCA2*.³ Além disso, o *GDF15* se destaca como um biomarcador menos invasivo do que as técnicas atuais, podendo ser investigado através da análise do mRNA.^{2,6} Ele está presente em várias partes do corpo e participa de processos como inflamação, apoptose e formação de vasos sanguíneos.^{7,8}

Sua expressão é mais alta na placenta e quando comparada em órgãos como a próstata, fígado, rins, pâncreas e cérebro fetal. Embora suas funções ainda não sejam totalmente

compreendidas, ela está relacionada à inibição do crescimento celular, à promoção da morte celular programada e ao aumento da invasividade de tumores.⁹ O *GDF15* também é gerado em resposta a estresses celulares, como a falta de oxigênio e inflamações, apresentando um efeito anti-inflamatório. No âmbito do câncer, seu papel é complexo: funciona como um inibidor nos primeiros estágios, mas posteriormente favorece a progressão, a invasão, a formação de vasos sanguíneos, a evasão do sistema imunológico e a metástase.¹⁰

No CaP a expressão do *GDF15* é controversa, está altamente expressa em lesões intraepiteliais e diminuída em tumores de estágios avançados.¹¹ Pesquisas indicam que há maior expressão em áreas de adenocarcinoma em comparação ao tecido benigno, além de níveis mais altos em tumores bem diferenciados.^{12,13} Concentrações elevadas de *GDF15* no sangue estão ligadas à progressão da doença e a outras condições, podendo auxiliar no diagnóstico e prognóstico, especialmente quando combinadas com a avaliação do PSA.^{6,14,15} Embora existam evidências de sua relação com a proliferação tumoral, a função no CaP ainda não é totalmente compreendida.^{10,12,14,15,16,17}

Desta forma, o objetivo deste estudo é explorar, por meio de uma revisão da literatura, o papel do *GDF15* no câncer de próstata, investigando sua conexão com o surgimento, a progressão tumoral e o potencial uso no diagnóstico e prognóstico da enfermidade.

MÉTODO

Este trabalho apresenta uma análise abrangente da literatura que examina o papel do *GDF15* no CaP. A pesquisa foi realizada consultando as bases de dados públicos como o PubMed, SciELO e Scopus, com os termos “*GDF15*”, “prostate cancer” e “biomarker”, utilizando operadores booleanos para a combinação “AND”.

Foram selecionados estudos publicados nos últimos 15 anos, que estivessem disponíveis na íntegra e que fossem pertinentes ao assunto. A busca inicial retornou 71 publicações destas, 46 publicações foram selecionadas para leitura completa e 6 foram analisados com base nos resumos. Depois de aplicar os critérios de inclusão e exclusão, 26 artigos foram eliminados, sem a identificação de duplicatas.

Ao todo, 20 artigos foram incluídos na revisão, dos quais 4 foram selecionados para a análise dos resultados, dado seu destaque em relevância. A síntese foi elaborada de forma descritiva, abordando temas como inflamação, avanço tumoral e a capacidade do *GDF15* como ferramenta de diagnóstico e prognóstico.

RESULTADOS

Pesquisas indicam que o GDF15 está elevado no CaP e está vinculado à evolução do tumor, à metástase e a um prognóstico desfavorável.¹⁸ Essa elevação se intensifica em estágios mais avançados ou metastáticos, especialmente em metástases ósseas.¹⁹

Funcionalmente, o *GDF15* estimula a proliferação, invasão e formação de tumores nas células, ao regular genes como *IL-6*, que codifica a interleucina-6, uma citocina que promove a inflamação, sendo uma proteína que atua como sinalizadora, fabricada tanto por células do sistema imunológico quanto por células cancerígenas. Além disso, o *GDF15* atua na diminuição da ação de supressores tumorais, favorecendo assim um fenótipo mais agressivo.⁹ Ainda, exerce um papel significativo no microambiente tumoral; fibroblastos associados ao câncer e osteócitos começam a produzir GDF15 em resposta ao tumor, intensificando o crescimento, a migração e a invasão celular.^{18,20}

Na metástase óssea, o *GDF15* participa da criação de um ambiente favorável ao tumor ao ativar osteoblastos e osteoclastos, elevando mediadores como CCL2 e RANKL e favorecendo a remodelação óssea e a multiplicação tumoral.¹⁹ Está também relacionado a mecanismos inflamatórios, especialmente mediante um ciclo de retroalimentação com IL-6, o que agrava a evolução da enfermidade.⁹

Além disso, o *GDF15* está associado à resistência ao tratamento e pode ajudar na adaptação das células tumorais, indicando um possível papel na evolução para CPRC (Câncer de Próstata Resistente à Castração), que se refere ao CaP que não responde ao tratamento. Esta é uma etapa da doença em que o câncer prossegue seu crescimento, mesmo quando os níveis de testosterona se encontram baixos, os quais são usualmente diminuídos por meio de tratamentos hormonais e cirúrgicos.¹⁸ Assim, do ponto de vista clínico, apresenta-se como um biomarcador promissor para diagnóstico e prognóstico, podendo ser utilizado junto ao PSA no acompanhamento da doença.^{18,19}

O *GDF15* evolui de marcador de estresse celular para mediador central da progressão do CaP. Seu papel na comunicação entre tumor e microambiente é fundamental, estabelecendo um ciclo de retroalimentação no qual células tumorais induzem a produção de GDF15 por células estromais, que por sua vez intensificam o crescimento tumoral.^{18,20}

Na metástase óssea, esse ciclo se torna mais evidente, com o *GDF15* modulando o microambiente ósseo e favorecendo a colonização tumoral, caracterizando um processo ativo e regulado.¹⁹ A interação com vias inflamatórias, especialmente IL-6, reforça seu papel na progressão tumoral e possivelmente na transição para estágios mais agressivos.⁹

Embora ainda existam limitações, como a predominância de estudos experimentais e lacunas em CPRC, o GDF15 se destaca como um biomarcador promissor e potencial alvo

terapêutico. Seu uso combinado ao PSA pode melhorar a avaliação clínica, e futuras pesquisas devem focar em sua validação e aplicação no diagnóstico do câncer de próstata.

CONCLUSÃO

O câncer de próstata constitui um significativo desafio de saúde pública, ressaltando a necessidade de métodos diagnósticos mais precisos e menos invasivos. Nesse contexto, o *GDF15* emerge como um biomarcador promissor, devido à sua participação em processos como apoptose, inflamação e avanço tumoral.

Embora pesquisas tenham indicado uma associação entre o *GDF15* e o desenvolvimento e a progressão do CaP, os resultados permanecem inconclusivos, especialmente relacionado aos níveis de sua expressão em diferentes estágios da doença. Ademais, a análise conjunta do *GDF15* e do PSA pode proporcionar maior precisão no diagnóstico diferencial. Portanto, apesar de seu potencial clínico significativo, são necessários mais estudos para elucidar seu papel e validar sua utilização no diagnóstico e prognóstico do câncer de próstata.

REFERÊNCIAS

1. NUNES, Renata, and Barros Rego. Perfil Clínico Epidemiológico Da População Atendida Num Programa de Rastreamento de Câncer de Próstata Epidemiological Clinical Profile of the Population Served in a Prostate Cancer Screening Program. No. ISSN 2359-4, 8 Julh2020, <https://doi.org/10.13037/ras.vol18n65.6647>.
2. AL-QATTAN, Mohammad M.; AL-QATTAN, Ahmed M. Fibromodulin: Structure, Physiological Functions, and an Emphasis on its Potential Clinical Applications in Various Diseases. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, v. 28, n. 10, p. 783-790, 2018
3. BERGENGREN, Oskar, et al. “2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—a Systematic Review.” European Urology, vol. 84, no. 2, Aug. 2023, pp. 191– 206, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.021>.
4. SEKHOACHA, Mamello et al. Prostate cancer review: Genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. Molecules, v. 27, n. 17, p. 5730, 2022.
5. Hammerich, Kai H., et al. “Anatomy of the Prostate Gland and Surgical Pathology of Prostate Cancer.” Prostate Cancer, 20 Nov. 2008, pp. 1–14, <https://doi.org/10.1017/cbo9780511551994.003>.
6. Brown DA, Lindmark F, Stattin P, Balter K, Adami HO, Zheng SL, Xu J, Isaacs WB, Gronberg H, Breit SN et al. 2009 Macrophage inhibitory cytokine 1: a new prognostic marker in prostate cancer. Clinical Cancer Research 15 6658–6664. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-08- 3126)
7. Bauskin, A. R., Zhang, H. P., Fairlie, W. D., He, X. Y., Russell, P. K., Moore, A. G., et al. (2000). The propeptide of macrophage inhibitory cytokine (MIC1), a TGF-beta superfamily member, acts as a quality control determinant for correctly folded MIC-1. EMBO J. 19, 2212–2220. doi: 10.1093/emboj/19.10.2212
8. JIANG, Wei-Wei et al. Emerging roles of growth differentiation factor-15 in brain disorders. Experimental and Therapeutic Medicine, v. 22, n. 5, p. 1-11, 2021.

9. Tsui, Ke-Hung, et al. "Growth Differentiation Factor-15 Upregulates Interleukin-6 to Promote Tumorigenesis of Prostate Carcinoma PC-3 Cells." *Journal of Molecular Endocrinology*, vol. 49, no. 2, 7 Aug. 2012, pp. 153–163, <https://doi.org/10.1530/jme-11-0149>. Wang, Wenchu, et al. "Prostate Cancer Promotes a Vicious Cycle
10. Rochette, Luc, et al. "Insights into Mechanisms of GDF15 and Receptor GFRAL: Therapeutic Targets." *Trends in Endocrinology & Metabolism*, vol. 31, no. 12, Dec. 2020, pp. 939–951, <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.10.004>.
11. Iczkowski KA e Pantazis CG 2003 Superexpressão de AINEs ativados produto genético no câncer de próstata. *Revista Internacional de Patologia Cirúrgica* 11 159–166.
12. Karan D, Chen SJ, Johansson SL, Singh AP, Paralkar VM, Lin MF & Batra SK 2003 Dysregulated expression of MIC-1/PDF in human prostate tumor cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 305 598–604. (doi:10.1016/S0006-291X(03)00823-4)
13. Kawahara T, Ishiguro H, Hoshino K, Teranishi J, Miyoshi Y, Kubota Y & Uemura H 2010 Analysis of NSAID-activated gene 1 expression in prostate cancer. *Urologia Internationalis* 84 198–202. (doi:10.1159/000277599)
14. CHEN, Siu-Ju et al. Prostate-derived factor as a paracrine and autocrine factor for the proliferation of androgen receptor-positive human prostate cancer cells. *The Prostate*, v. 67, n. 5, p. 557–571, 2007. BAUSKIN, Asne R. et al. The propeptide of macrophage inhibitory cytokine (MIC-1), a TGF- β superfamily member, acts as a quality control determinant for correctly folded MIC-1. *The EMBO journal*, 2000.
15. Emmerson, Paul J., et al. "GDF15 and Growth Control." *Frontiers in Physiology*, vol. 9, 27 Nov. 2018, <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01712>.
16. PARALKAR, Vishwas M. et al. Cloning and characterization of a novel member of the transforming growth factor- β /bone morphogenetic protein family. *Journal of Biological Chemistry*, v. 273, n. 22, p. 13760–13767, 1998.
17. SENAPATI, S. et al. Overexpression of macrophage inhibitory cytokine-1 induces metastasis of human prostate cancer cells through the FAK–RhoA signaling pathway. *Oncogene*, v. 29, n. 9, p. 1293–1302, 2010
18. Bruzzese1, Francesca, et al. *Efeitos Protumorigênicos Locais E Sistêmicos Do GDF15 Derivado de Fibroblastos Associados Ao Câncer*. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2259>.
19. Siddiqui, Jawed Akhtar, et al. "Pathophysiological Role of Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) in Obesity, Cancer, and Cachexia." *Cytokine & Growth Factor Reviews*, vol. 64, Abr. 2022, pp. 71–83, <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.002>.
20. Wang, Wenchu, et al. "Prostate Cancer Promotes a Vicious Cycle of Bone Metastasis Progression through Inducing Osteocytes to Secrete GDF15 That Stimulates Prostate Cancer Growth and Invasion." *Oncogene*, vol. 38, no. 23, 12 Feb. 2019, pp. 4540–4559, <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0736-3>.