

Genes da instabilidade de microssatélites no câncer colorretal: papel na inflamação e estresse oxidativo

Microsatellite instability genes in colorectal cancer: role in inflammation and oxidative stress

Edina Cassiane Padilha¹, Carolina Panis²

Resumo

A instabilidade de microssatélites é um fenômeno genético caracterizado pela alteração na repetição de sequências de nucleotídeos conhecidas como microssatélites. Esta instabilidade pode ocorrer devido a defeitos nos genes reparadores de DNA, como os genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. A inflamação crônica tem sido associada ao desenvolvimento do câncer colorretal. Os genes da instabilidade de microssatélites estão envolvidos na regulação da resposta inflamatória, podendo influenciar a progressão tumoral. Estudos demonstraram que a presença de instabilidade de microssatélites em tumores colorretais está relacionada a uma maior infiltração de células imunes, como linfócitos T, macrófagos e neutrófilos, que podem modular a resposta inflamatória no microambiente tumoral. O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade antioxidante do organismo e desempenha um papel importante na carcinogênese. Os genes da instabilidade de microssatélites podem influenciar a resposta ao estresse oxidativo, afetando a capacidade das células tumorais de lidar com o dano oxidativo e promovendo a sobrevivência celular. O objetivo deste trabalho consiste na compreensão dos genes envolvidos na instabilidade de microssatélites no câncer colorretal e como eles contribuem para o desenvolvimento da doença, relacionando com processos inflamatórios e estresse oxidativo nas células tumorais. Justifica-se pela necessidade de compreensão das interconexões entre a instabilidade de microssatélites, inflamação e o estresse oxidativo em pacientes com câncer colorretal.

Palavras-chave: Instabilidade de microssatélites; Câncer colorretal; Inflamação; Estresse oxidativo.

Abstract

Microsatellite instability is a genetic phenomenon characterized by changes in the repetition of nucleotide sequences known as microsatellites. This instability may occur due to defects in DNA repair genes, such as the MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 genes. Chronic inflammation has been linked to the development of colorectal cancer. Microsatellite instability genes are involved in regulating the inflammatory response and may influence tumor progression. Studies have shown that the presence of microsatellite instability in colorectal tumors is related to a greater infiltration of immune cells, such as T lymphocytes, macrophages and neutrophils, which can modulate the inflammatory response in the tumor microenvironment. Oxidative stress is characterized by the imbalance between the

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), Francisco Beltrão, Paraná, Brasil. *E-mail:* edinap19@gmail.com

² Doutora em Patologia Experimental pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil. Professora da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), Francisco Beltrão, Paraná, Brasil. *E-mail:* carolpanis@hotmail.com

production of reactive oxygen species and the body's antioxidant capacity and plays an important role in carcinogenesis. Microsatellite instability genes can influence the response to oxidative stress, affecting the ability of tumor cells to deal with oxidative damage and promoting cell survival. The objective of this work is to understand the genes involved in microsatellite instability in colorectal cancer and how they contribute to the development of the disease, relating it to inflammatory processes and oxidative stress in tumor cells. It is justified by the need to understand the interconnections between microsatellite instability, inflammation and oxidative stress in patients with colorectal cancer.

Keywords: Microsatellite instability; Colorectal câncer; Inflammation; Oxidative stress.

Introdução

O câncer colorretal é uma neoplasia maligna que se desenvolve no cólon ou no reto, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer em todo o mundo. É estimado que em 2020, tenham ocorrido cerca de 1,9 milhão de novos casos e 935 mil mortes por câncer colorretal globalmente.⁽¹⁾ No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estima 45.630 novos casos de câncer de cólon e reto, para cada ano do triênio 2023-2025, ou seja, aproximadamente 21,10 casos por 100 mil habitantes.⁽²⁾

A instabilidade de microssatélites (MSI) é um fenômeno genético observado em aproximadamente 15% dos cânceres colorretais, caracterizado por alterações no número de repetições de sequências de ácido desoxirribonucleico (DNA) curtas, conhecidas como microssatélites. A MSI pode ser classificada como de alta ou baixa frequência, dependendo do número de locais afetados e da presença de mutações em genes de reparo de pareamento errado, como *MutL Homolog 1* (MLH1), *MutS Homolog 2* (MSH2), *MutS Homolog 6* (MSH6) e gene de reparo de incompatibilidade (PMS2).⁽³⁾

A relação entre MSI e câncer colorretal está bem estabelecida, sendo a instabilidade de microssatélites alta frequência (MSI-H) frequentemente associada a tumores com características distintas, como localização no cólon direito, padrão histológico de mucinosidade e resposta diferenciada à quimioterapia. Por outro lado, a instabilidade de microssatélites de baixa frequência (MSI-L) também desempenha um papel importante na carcinogênese colorretal, embora com características clínicas e moleculares diferentes.⁽⁴⁾

A conexão entre MSI, inflamação e estresse oxidativo no câncer colorretal é complexa e multifacetada. A MSI pode influenciar a resposta imune, promovendo a inflamação crônica no microambiente tumoral por meio da ativação de vias de sinalização inflamatória e da produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a instabilidade genômica associada à MSI pode levar a um aumento na geração de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para o estresse oxidativo e danos celulares no câncer colorretal.⁽⁵⁾

A MSI no câncer colorretal está intimamente relacionada à inflamação e ao estresse oxidativo, desempenhando um papel crucial na progressão tumoral e na resposta ao tratamento. Mutações em genes de reparo de pareamento errado, como MLH1 e MSH2, podem levar à ativação de vias de sinalização inflamatória, como fator nuclear kappa B (NF-κB) e transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT3), que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias.⁽⁶⁾

A presença de MSI-H está associada a uma maior infiltração de células imunes no tumor, incluindo linfócitos T, macrófagos e neutrófilos, que contribuem para o ambiente inflamatório e a progressão do câncer colorretal.⁽⁶⁾

A MSI pode aumentar a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) nas células tumorais, levando ao estresse oxidativo e danos celulares. As mutações em genes de reparo de DNA afetam a integridade genômica e a capacidade das células de neutralizar os danos oxidativos, resultando em um acúmulo de EROs e instabilidade genômica. O estresse oxidativo induzido pela MSI pode ativar vias de sinalização pró-sobrevivência, como as proteínas PI3K e Akt e proteínas quinases ativadas

por mitógeno (MAPK), que promovem a resistência à apoptose e a progressão tumoral no câncer colorretal.⁽⁷⁾

A inflamação crônica estimulada pela MSI pode amplificar o estresse oxidativo, enquanto o estresse oxidativo pode modular a resposta inflamatória, criando um ambiente propício para o crescimento e disseminação das células cancerígenas.⁽⁸⁾

O objetivo deste trabalho consiste na compreensão dos genes envolvidos na instabilidade de microssatélites no câncer colorretal e como eles contribuem para o desenvolvimento da doença, relacionando com processos inflamatórios e estresse oxidativo nas células tumorais. Justifica-se pela necessidade de compreensão das interconexões entre a instabilidade de microssatélites, inflamação e o estresse oxidativo em pacientes com câncer colorretal.

Metodologia

Trata-se de um artigo de revisão integrativa pautada na investigação da relação dos genes da instabilidade de microssatélites no câncer colorretal e sua influência na inflamação e estresse oxidativo.

A busca ocorreu nas bases de dados Medical Literature and Retrieval System onLine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Portal de Periódicos da CAPES e Revistas, utilizando as palavras-chave “instabilidade microssatélites”, “câncer colorretal”, “marcadores tumorais”, “inflamação”, “estresse oxidativo”.

Como critério de inclusão, optou-se por estudos transversais, ensaios clínicos randomizados, nos idiomas inglês e português, datados de 2000 a 2024, adequados ao assunto investigado. Foram excluídos artigos indisponíveis e os que não estavam atrelados ao objeto da pesquisa, através da leitura do título e resumo. A busca bibliográfica ocorreu durante os meses de abril e maio de 2024.

Resultados

Nesta revisão, foram analisados 7 trabalhos científicos de estudos variados, onde foram consideradas informações pautadas à instabilidade de microssatélites, marcadores tumorais, inflamação, estresse oxidativo, relacionadas ao câncer colorretal.

Os principais dados obtidos dos referenciais bibliográficos estão registrados no Quadro 1.

Quadro 1 - Principais dados utilizados neste estudo.

Autor/Ano	Título	Objetivos	Resultados
Losso <i>et al.</i> 2012 ⁽⁶⁾	“Instabilidade de microssatélite - MSI nos marcadores (BAT26, BAT25, D2S123, D5S346, D17S250) no câncer de reto”	Avaliar o perfil molecular dos tumores submetidos à microcirurgia endoscópica transanal (TEM) para tratamento do câncer de reto.	O microssatélite com maior frequência de amplificação foi o BAT26 (100%) e o menor D17S2720 (85,4%); 16 casos (42%) apresentaram instabilidade de microssatélite - MSI. 22 casos (58%) apresentaram microssatélites estáveis.
Oliveira <i>et al.</i> 2023 ⁽³⁾	“Câncer colorretal: perfil histopatológico e prevalência da deficiência do sistema de reparação do DNA em pacientes submetidos a tratamento	Descrever os aspectos epidemiológicos, histopatológicos e moleculares dos pacientes com câncer colorretal submetidos a tratamento	Foram registrados 122 casos de câncer colorretal, com instabilidade de microssatélites detectada em 8,2% da amostra.

Continua

Continuação

	cirúrgico em um hospital universitário”	cirúrgico em hospital de referência.	
De' Angelis <i>et al.</i> 2018 ⁽⁴⁾	“Instabilidade de microssatélites no câncer colorretal”	Caracterização da MSI como uma das principais vias carcinogênicas do câncer colorretal (CRC); representação molecular do câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC), também conhecido como síndrome de Lynch (LS).	A identificação do MSI CRC é importante, pois o MSI pode servir como uma ferramenta de triagem para detectar LS, um marcador prognóstico para o resultado do paciente e um marcador preditivo para resposta à quimioterapia e à imunoterapia.
Russo e Barbosa, 2020 ⁽⁹⁾	“Bloqueio do PD-1 como futuro tratamento do cancro colorretal com instabilidade de microssatélites”	Avaliar a resposta do câncer colorretal com microssatélites instáveis ao bloqueio do PD-1 e os mecanismos por trás dessa resposta.	A instabilidade de microssatélites resulta em uma alta carga de neoantígenos, levando a um microambiente imunológico altamente ativo do tumor, principalmente devido às células T. Para neutralizar isso, há uma maior expressão do PD-1, atuando como um “freio” para as células imunes, facilitando o crescimento do tumor e suas metástases.
Koi <i>et al.</i> 2018 ⁽¹⁰⁾	“Alterações de microssatélites associadas à inflamação: mecanismos e significado no prognóstico de pacientes com câncer colorretal”	Descrever os mecanismos e o significado das alterações de microssatélites associadas à inflamação, e propomos três áreas para explorar profundamente as consequências e a prevenção do efeito da inflamação sobre o sistema MMR do DNA.	MSI-L/EMAST é comum em cânceres humanos. MSI-L/EMAST é causado pelo deslocamento de MSH3 do núcleo para o citoplasma em células replicantes desencadeadas por estímulos inflamatórios e pode ser denominado Alterações de Microssatélites Associadas à Inflamatória (IAMAs). MSI-L/EMAST está associado à recorrência e/ou metástase em pacientes com CCR. MSI-L/EMAST CRC é um grupo heterogêneo e consiste em subgrupos com diferentes alterações genéticas e prognósticos.

Continua

Continuação

Carethers, Koi, Tseng-Rogenski, 2015 ⁽¹¹⁾	“EMAST é uma forma de instabilidade de microssatélites que é iniciada pela inflamação e modula a progressão do câncer colorretal”	Discutir o papel do EMAST (Expansão de Microssatélites Associada ao Estresse) na progressão do câncer colorretal, destacando como a instabilidade de microssatélites iniciada pela inflamação pode modular a carcinogênese colorretal.	A inflamação pode modular a função de reparo de DNA dentro do tumor por meio de sinalização de citocinas, hipóxia e estresse oxidativo, com evidências sugerindo que a interleucina-6 pode deslocar a proteína MSH3 de seu local nuclear para o citosol, levando à acumulação de mutações e quebras de dupla fita.
Vieira <i>et al.</i> 2021 ⁽¹²⁾	“O papel da epigenética e sua relação com estresse oxidativo e Inflamação no processo oncogênico”	Verificar como estresse oxidativo e inflamação destacam-se pela capacidade de causarem modificações epigenéticas e contribuir para alteração na expressão de genes essenciais.	A ativação ou inativação gênica indesejada é o principal fator que pode levar ao desenvolvimento de tumores.

Fonte: elaborado pelas autoras.

Discussão

Genes da instabilidade de microssatélites no câncer colorretal

A MSI é um fenômeno genético comum no câncer e está associada a defeitos na reparação de erros de pareamento do DNA. Os principais genes envolvidos nesse processo são MLH1, MSH2, MSH6. O gene MLH1 codifica uma proteína que também está envolvida na reparação de erros de pareamento do DNA. Mutações nesse gene estão associadas a vários tipos de câncer, incluindo câncer colorretal. A perda da expressão deste gene causa instabilidade de microssatélites e o subsequente desenvolvimento de tumores. No mesmo sentido, os genes MSH2 e MSH6 codificam proteínas que fazem parte do complexo de reparo de pareamento errado. Mutações nesses dois genes também estão associadas à MSI.⁽⁶⁾

Outro gene envolvido é o PMS2. A disfunção do PMS2 compromete a capacidade das células

de corrigir erros de replicação, contribuindo para a instabilidade de microssatélites e para a carcinogênese. A detecção da perda de expressão de PMS2 também é utilizada na identificação de MSI em amostras tumorais.⁽⁷⁾

No estudo de Losso *et al.*,⁽⁶⁾ que avaliou o perfil molecular dos tumores submetidos à microcirurgia endoscópica transanal para tratamento do câncer de reto, objetivando avaliar a MSI nos marcadores BAT26, BAT25, D2S123, D5S346, D17S250 no câncer de reto, obteve resultados que revelaram que o microssatélite BAT26 foi amplificado em 100% dos casos, enquanto o D17S2720 apresentou uma amplificação de 85,4%. No estudo, 16 pacientes demonstraram MSI, dos quais 10 eram carcinomas, 2 eram adenomas de baixo grau e 4 eram adenomas de alto grau. Por outro lado, 22 casos exibiram microssatélites estáveis. Esses achados destacam a relevância da identificação da MSI, especialmente no microssatélite BAT26, para a avaliação molecular dos tumores colorretais.⁽⁶⁾

Na concepção de De' Angelis *et al.*,⁽⁴⁾ a MSI no câncer colorretal está principalmente associada a mutações em genes envolvidos no sistema de reparo de incompatibilidade (MMR) de DNA. Os principais genes relacionados ao MSI no câncer colorretal incluem MLH1, gene crucial no sistema MMR e que desempenha um papel na reparação de incompatibilidades de DNA. Mutações em MLH1 são comumente associadas ao câncer colorretal com alto índice de MSI. O MSH2, junto com o MLH1 forma um complexo para detectar e reparar incompatibilidades de DNA. O MSH6 é componente do sistema MMR que funciona em conjunto com MSH2 para reconhecer os erros de DNA e também importante via de MMR.⁽⁴⁾

Estes genes são importantes para manter a estabilidade genômica, reparando erros e incompatibilidades de replicação do DNA. Mutações ou inativação desses genes MMR podem resultar em MSI, que são indícios de certos tipos de câncer colorretal.⁽¹³⁾

Inflamação e estresse oxidativo no câncer colorretal

O estudo de Koi, Tseng-Rogenski, Carethers apresenta a relação entre inflamação e estresse oxidativo no câncer colorretal, destacando que fatores inflamatórios principais, como estresse oxidativo, interleucina 6 e prostaglandina E2, podem induzir o deslocamento da proteína *MutS Homolog 3* (MSH3) do núcleo para o citoplasma em mutações de sentido errado e instabilidade em repetições mononucleotídicas. Além disso, a perda funcional de MSH3 pode resultar em instabilidade em repetições. A ausência de MSH3 pode levar à instabilidade, com repetições de dois ou mais nucleotídeos, resultando em altos níveis de mutação. Estes mecanismos estão associados a tumores intestinais e à modulação do microambiente imunológico tumoral.⁽¹⁰⁾

Além disso, o estudo menciona que a presença de prostaglandina E2 (PGE2) e o seu receptor, são necessários para a formação de câncer de cólon em ambientes inflamatórios. A ativação do

ciclo-oxigenase-2- Prostaglandina E2-receptor- fator nuclear kappa B (COX-2-PGE2-EP2-NF-κB) pode levar à produção de citocinas pró-inflamatórias, como fatores de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interleucina 6 (IL6), contribuindo para a formação tumoral. Por outro lado, a ativação de células T de memória citotóxica desempenha um papel importante na atividade antitumoral, prevenindo a recorrência e/ou metástase no câncer colorretal.⁽¹⁰⁾

A inflamação crônica tem sido reconhecida como um fator importante no desenvolvimento do câncer colorretal. Fatores como dieta rica em gordura saturada, microbiota intestinal alterada, tabagismo e obesidade podem desencadear respostas inflamatórias no intestino, promovendo a neoplasias.⁽¹⁴⁾ Citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-6 e interleucina -1 beta (IL-1β), secretadas por células imunes e tumorais, contribuem para a proliferação celular, angiogênese, invasão e metástase no câncer colorretal.⁽¹²⁾

Estudos relevantes apontam que o estresse oxidativo é resultante do desequilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade antioxidante das células. No câncer colorretal, o aumento da produção destas espécies pode causar danos a DNA, proteínas e lipídios, promovendo mutações genéticas e instabilidade genômica.⁽¹³⁾ Enzimas antioxidantes, como catalase e glutatona peroxidase, atuam na neutralização dos EROs, mas sua expressão e atividade podem estar comprometidas nas células tumorais.⁽¹⁵⁾

No mesmo sentido, observa-se que o estresse oxidativo também está envolvido na regulação de vias de sinalização celular, como PI3K/Akt e MAPK, que promovem a sobrevivência e proliferação das células cancerígenas.⁽⁹⁾

No contexto do câncer colorretal, os processos de inflamação e estresse oxidativo desempenham papéis fundamentais na carcinogênese e progressão tumoral.

Interseção entre MSI, inflamação e estresse oxidativo

A MSI no câncer colorretal pode influenciar a geração de inflamação e estresse oxidativo por

meio de diversas vias moleculares interconectadas, como, por exemplo, a ativação de vias de sinalização inflamatória. Essa ativação pode levar à acumulação de mutações em genes-chave, como as células apresentadoras de antígenos (APC) e proteína citoplasmática (TP53), que desempenham papéis importantes na regulação do ciclo celular e na supressão tumoral.⁽¹⁶⁾

Estas mutações podem resultar na ativação de vias de sinalização inflamatória, promovendo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e interleucinas 6 e 8. A inflamação crônica associada à MSI pode criar um microambiente tumoral favorável ao crescimento e invasão das células neoplásicas.⁽¹⁷⁾

A MSI também está relacionada à disfunção mitocondrial e ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio nas células tumorais. Além disso, a MSI pode afetar a expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase e a glutathione peroxidase, comprometendo a capacidade das células de neutralizar os danos oxidativos.⁽⁷⁾ A presença de MSI pode alterar a apresentação de antígenos tumorais pelas células cancerígenas, interferindo na resposta imune antitumoral. A ativação anormal de vias de sinalização, juntamente com a expressão de antígenos mutacionais, pode levar à eliminação seletiva de linfócitos T infiltrantes no tumor, favorecendo a evasão imunológica e o crescimento tumoral. Neste sentido, essas vias moleculares delineiam a complexa interação entre MSI, inflamação e estresse oxidativo no contexto do câncer colorretal.⁽¹⁸⁾

Conclusão

Conclui-se, portanto, que os genes da MSI desempenham um papel fundamental na carcinogênese colorretal, influenciando não apenas a instabilidade genômica, mas também modulando processos biológicos como inflamação e estresse oxidativo. Observa-se que, por um lado, a instabilidade de microssatélites pode ser induzida por processos inflamatórios crônicos e estresse oxidativo, resultando em danos ao DNA e mutações em

genes-chave associados ao câncer colorretal. Por outro lado, as mutações nos genes da MSI podem contribuir para a perpetuação da inflamação e estresse oxidativo no microambiente tumoral, criando um ciclo pró-carcinogênico.

Entretanto, são necessários estudos sobre a relação entre os genes da instabilidade de microssatélites, inflamação e estresse oxidativo no câncer colorretal, visando melhorar a compreensão da fisiopatologia da doença.

Referências

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):313.
- 2 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025 [Internet]. 2022. [citado 2024 maio 5]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
- 3 Oliveira JW, Moraes RA, Mehanna SH, Linhares JC. Câncer colorretal: perfil histopatológico e prevalência da deficiência de reparação do DNA em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico em um hospital universitário. 2012. *ABCD, Arq Bras Cir Dig.* 2023;36. doi: 10.1590/0102-672020230053e1771.
- 4 De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De' Angelis N, Leandro G, Di Mario F, Gaiani F, Negri F. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed.* 2018;89(9-S):97-101. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7960.
- 5 Silva CT, Jasiulionis MG. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. *Ciênc Cult.* 2014;66(1):38-42. doi: 10.21800/S0009-67252014000100015.
- 6 Losso GM, Moraes RS, Gentili AC, Messias-Reason IT. Instabilidade de microssatélite - MSI nos marcadores (BAT26, BAT25, D2S123, D5S346, D17S250) no câncer de reto. *ABCD,*

- Arq Bras Cir Dig. 2012;25(4). doi: 10.1590/S0102-67202012000400006.
- 7 Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr.* 2010;23(4). doi: 10.1590/S1415-52732010000400013.
 - 8 Carethers JM. Microsatellite Instability Pathway and EMT in Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2017;13(1):73-80. doi: 10.1007/s11888-017-0352-y.
 - 9 Russo DML, Barbosa LER. Bloqueio do PD-1 como futuro tratamento do cancro colorretal com instabilidade de microssatélites. 2012. *J Coloproctol.* 2020;40(4). doi: 10.1016/j.jcol.2020.06.00.
 - 10 Koi M, Tseng-Rogenski SS, Carethers JM. Inflammation-associated microsatellite alterations: Mechanisms and significance in the prognosis of patients with colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10(1):1-14. doi: 10.4251/wjgo.v10.i1.1.
 - 11 Carethers, John M *et al.* EMT is a form of microsatellite instability that is initiated by inflammation and modulates colorectal cancer progression. *Genes* 2015;6(2). doi: 10.3390/genes6020185.
 - 12 Vieira TFB, de Carvalho PR, Costa YCM, Santana FA. O papel da epigenética e sua relação com estresse oxidativo e Inflamação no processo oncogênico [Internet]. 2021 [citado em 2024 maio 8]. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/25212>
 - 13 Carethers JM. Clinical and genetic factors to inform reducing colorectal cancer disparities in African americans. *Front Oncol.* 2018;8: 531. doi: 10.3389/fonc.2018.00531.
 - 14 Lobo FLR, Del Giglio A, Aguiar PC. Perfil epidemiológico do câncer colorretal. *Clin Onc Let.* 2020;4(1). doi: 10.4322/col.2019.005.
 - 15 Huber PC, Almeida WP, Fátima A. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. 2008;31 (5). doi: 10.1590/S0100-40422008000500046.
 - 16 Hargan AAI, Daghestani MH, Harrath AH. Alterações nos níveis de expressão gênica APC, BECN1 e TP53 em células de câncer de cólon causadas por glutamato monossódico. *Braz. J.* 2023;83. doi: 10.1590/1519-6984.246970.
 - 17 Figueiredo CRLV. O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. *J Bras Patol Med Lab.* 2019;55(3):321-32. doi: 10.5935/1676-2444.20190029.
 - 18 Torrezini T, Athanzio DA. Imunovigilância e Imunoedição de Neoplasias: Implicações Clínicas e Potencial Terapêutico. *Rev Bras Cancerol.* 2008;54(1):63-77. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2008v54n1.1762.

Recebido em: 24 maio 2024

Aceito em: 25 jul. 2024