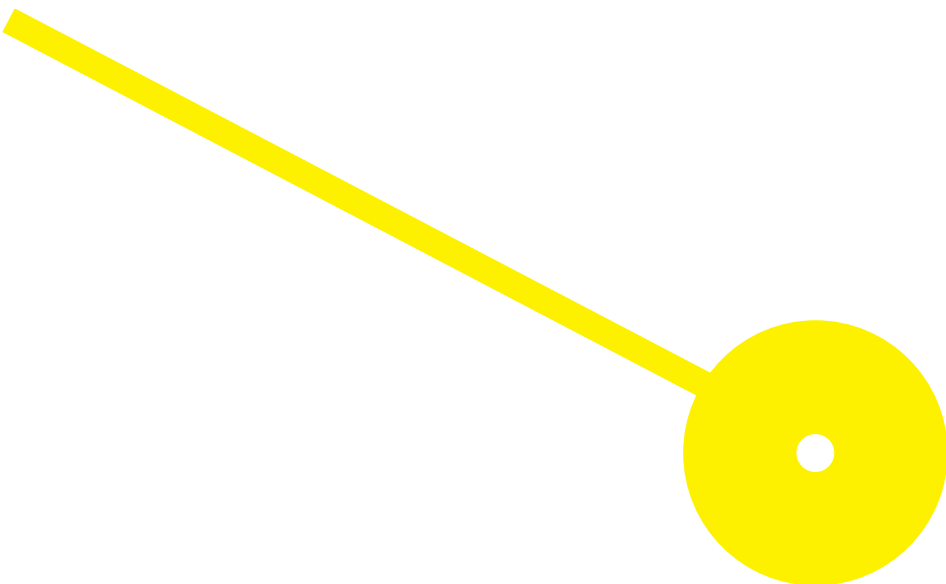




# Envelhecimento e Cancro: Revisão sistemática

Sónia Daniela Oliveira Carvalho

07/2021





**ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE**

## **Envelhecimento e Cancro**

**Autor**

Sónia Daniela Oliveira Carvalho

**Orientador**

Professor Doutor José Pedro Castro/ICS, ESS IPP, Harvard Medical School

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Análises Clínicas e Saúde Pública** – Área de Especialização em **Microbiologia e Saúde Pública** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

## **Agradecimentos**

O meu profundo e sentido agradecimento ao Professor Doutor José Pedro Castro pela aprendizagem enriquecedora que me proporcionou. Queria também agradecer pelo carinho com que me recebeu, o apoio que me deu e a disponibilidade que sempre teve para as minhas dúvidas e questões. O meu muito obrigada.

Também a todos os professores, em particular à professora Manuela Amorim pela paciência, disponibilidade e carinho que demonstrou desde o início do mestrado até agora.

Aos meus colegas e amigos, por todo o companheirismo, amizade e boa disposição que permitiram que esta etapa fosse mais fácil e agradável.

Em especial, à minha família, principalmente aos meus pais e irmãos, e ao meu namorado por todo o amor, pelo apoio incondicional nos momentos menos bons e por acreditarem sempre em mim.

Enfim, o meu agradecimento, a todos aqueles que, de um modo ou de outro, tornaram possível a realização da presente dissertação.

**Muito obrigada!**

## **Resumo**

O envelhecimento é um processo dinâmico e progressivo comum a todos os seres vivos e principalmente caracterizado pela involução funcional das células, tecidos e órgãos que resulta no aumento da probabilidade do aparecimento de doenças crônicas, tais como doença de Alzheimer, Diabetes Tipo II ou Cancro, contribuindo por isso para um aumento da mortalidade.

Das supracitadas doenças crônicas, destaca-se o cancro por se manter um dos maiores problemas dos países desenvolvidos devido ao crescente envelhecimento ao longo das últimas décadas. O cancro é caracterizado por uma proliferação descontrolada de células com capacidade invasora a outros tecidos. A incidência de cancro aumenta de forma considerável com a idade e assim torna-se crucial a compreensão dos mecanismos básicos envolvidos no processo de envelhecimento de forma a permitir um adiamento putativo ou mesmo uma eficaz eliminação do aparecimento de doenças como o cancro. Além disso, a compreensão dos mecanismos moleculares e as suas etapas podem auxiliar no apoio no diagnóstico precoce e auxílio no desenvolvimento de futuras terapias.

Tendo isto em conta, foi realizada uma revisão sistemática de artigos selecionados no *PubMed* (n=23), a fim de encontrar evidências sobre os aspetos moleculares que são subjacentes ao processo de envelhecimento e comuns a cancros relacionados com a idade.

Os resultados obtidos neste trabalho demonstraram que a senescência celular e as alterações epigenéticas são as modificações mais frequentemente encontradas em cada um dos processos.

Relativamente às outras alterações moleculares pesquisadas como fazendo parte dos "hallmarks of aging", a perda de proteostasia e exaustão das células estaminais, não demonstraram nestes artigos uma relação de proximidade molecular causadora de cancros associados à idade. Este resultado pode porém, ser justificado pela limitação dos critérios de elegibilidade utilizados neste trabalho.

Por último, foram evidenciados tratamentos eficazes, incluindo, antioxidantes, anti-inflamatórios e a restrição calórica que têm a capacidade de minimizar a probabilidade do aparecimento cancro em indivíduos envelhecidos.

**Palavras-chave:** envelhecimento; cancro; alterações moleculares;

## **Abstract**

Aging is a dynamic progressive process, common to all living organisms and mainly characterized by the functional involution of cells, tissues and organs that result in an increased risk for the development of chronic diseases such as Alzheimer's disease, Type II Diabetes and Cancer, thus, aging due to chronic diseases increases mortality risk too.

Within chronic diseases, cancer should be emphasized since it remains a problem in the developed countries and their increasingly aged population. Cancer is characterized by an uncontrolled proliferation of cells that develop the ability to invade other tissues disrupting organismal homeostasis. An increase in cancer increases in a configurable manner with age, thus, it is of utmost importance to unravel the basic mechanisms involved in the aging process in order to delay or even eliminate the rise of chronic diseases such as cancer. Furthermore, the understanding of molecular mechanisms can help support early diagnosis and aid in the development of efficient therapies.

Therefore, taking all of this into account we decided to perform a systematic review that home articles selected in *PubMed* (n=23) in order to find evidence regarding the molecular aspects common to cancer and age-related cancer.

According to the results obtained here, cellular senescence and epigenetic alterations showed to be amongst all modifications the top hallmarks shared between aging and cancer. Nevertheless, it was not possible confidently conclude about other molecular Hallmarks alterations such as, loss of proteostasis and exhaustion of stem cells, since no evidence was found on their relationship with both processes. This result can, in part, be justified by the limitation of the eligibility criteria used.

Lastly, effective treatments are shown, including antioxidants, anti-inflammatory and caloric restriction who have the ability to minimize the likelihood of cancer onset in aged individuals.

**Keywords:** aging; cancer; molecular changes;

## Índice

Índice de abreviaturas e acrónimos .....	VI
Índice de Figuras e Tabela .....	VII
<b>1. Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. O Envelhecimento .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.1 Frequentes modificações do envelhecimento.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.1.1 Marcas indutoras de danos do envelhecimento: .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.1.2 Marcas antagónicas na resposta ao dano: .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1.1.3 Marcas integrativas .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1.2 Patologias associadas ao envelhecimento.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1.3 Síndromes do Envelhecimento Precoce (Progeróides).....</b>	<b>11</b>
<b>1.2. Cancro .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.1 Tipos de cancros associados à idade.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.2 Modificações moleculares mais frequentes no cancro.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Metodologia.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1. Recolha de dados.....</b>	<b>17</b>
<b>3.2. Seleção dos estudos.....</b>	<b>17</b>
<b>4. Resultados.....</b>	<b>20</b>
<b>5. Discussão.....</b>	<b>27</b>
<b>6. Conclusão .....</b>	<b>34</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>36</b>

## Índice de abreviaturas e acrónimos

ATP	Adenosina trifosfato
BS	Síndrome bloom
DNA	Ácido desoxirribinonucleico, do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>
FA	anemia de Fanconi
GH	Hormona do crescimento, do inglês <i>growth hormone</i>
HGPS	Síndrome de Hutchison–Gilford
IGF-1	Fator de crescimento semelhante insulina tipo 1, do inglês <i>insulin-like Growth Factor</i>
IL	Interleucina
mtDNA	DNA mitocondrial, do inglês <i>mitochondrial deoxyribonucleic acid</i>
NAD	Dinucleotídeo de nicotinamida adenina
NGPS	Síndrome de progeria de Nestor–Guillermo
PCR	Proteína C reativa
POT1	<i>Protection of telomeres protein 1</i>
pRb	Proteína do retinoblastoma
p53	Proteína p53
ROS	Espécies reativas de oxigénio, do inglês <i>reactive oxygen species</i>
SASP	Fenótipo secretor de células senescentes, do inglês <i>senescence-associated secretory phenotype</i>
SIRT1	Gene da sirtuina 1
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral
TRF1	<i>Telomeric repeat binding factor 1</i>
TRF2	<i>Telomeric repeat binding factor 2</i>
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular, do inglês <i>vascular endothelial growth factor</i>
WS	Síndrome de Werner

## Índice de Figuras e Tabela

<b>Figura 1:</b> Alterações da expectativa de vida ao longo dos anos (2).....	2
<b>Figura 2:</b> Marcas do Envelhecimento (7).....	3
<b>Figura 3:</b> Telómero. Encurtamento do telómero. Ação da Telomerase (2).....	5
<b>Figura 4:</b> Senescência Celular. <b>A)</b> Senescência Celular em organismos jovens; <b>B)</b> Senescência Celular em organismos velhos. Adaptado (7).....	9
<b>Figura 5:</b> Incidência do cancro com a idade (43).....	13
<b>Figura 6:</b> Fluxograma para seleção dos estudos.....	19
<b>Tabela 1:</b> Resumo da informação obtida na revisão sistemática.....	21
<b>Tabela 2:</b> Resumo dos estudos que se encontram mais relacionados com o envelhecimento e cancro. <b>A)</b> Senescência celular; <b>B)</b> Alterações epigenéticas.....	25

## 1. Introdução

O envelhecimento é o maior fator de risco para o aparecimento e desenvolvimento de doenças crónicas sendo descrito como um processo gradual com progressiva perda funcional da integridade fisiológica e biológica (1,2).

Nas doenças mais frequentes resultantes do processo de envelhecimento destaca-se o cancro. Nas suas variações, o cancro é uma doença debilitante caracterizada pelo crescimento descontrolado, por vezes rápido e invasivo de células com alterações moleculares, tais como mutações, e que dependendo da sua natureza etiológica pode resultar em elevadas taxas de mortalidade (3,4).

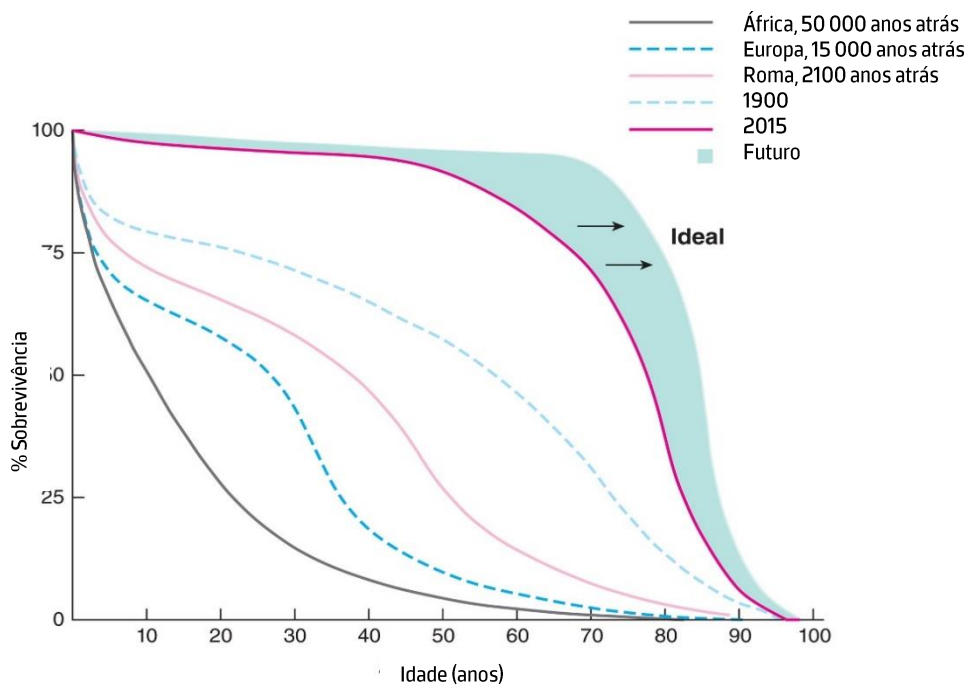
Dado que o envelhecimento é o maior fator de risco para o desenvolvimento de cancro não é portanto, de admirar que estes dois fenómenos partilhem alterações moleculares comuns. Como tal, atualmente a investigação biomédica dedicada à identificação dos mecanismos moleculares subjacentes ao processo de envelhecimento tem sido mais intensificada devido ao aumento da esperança média de vida que favorece, expectavelmente, um crescimento no número de pessoas suscetíveis ao aparecimento de neoplasias malignas (5).

Como causas moleculares, podem destacar-se algumas como perdas de eficiência dos sistemas enzimáticos de reparação do genoma que fazem aumentar o número de mutações somáticas potenciamente perigosas para o desenvolvimento de células (pre)neoplásicas, diminuição da vigilância imunológica de tumores pelas células T que se tornam clonalmente esgotadas e senescentes entre outras. Estas são algumas das explicações que podem justificar o aumento da incidência de cancro com a idade (6).

Pelo facto da população envelhecida ser mais suscetível ao aparecimento de cancro, as neoplasias malignas nos indivíduos envelhecidos devem ser objeto de um entendimento mais aprofundado, de forma a adiar ou mesmo evitar o cancro associado à idade (cancros cujo aparecimento é mais notório no último terço de vida) (7).

## 1.1. O Envelhecimento

Com a redução das taxas de natalidade e o aumento da esperança média de vida no último século (Figura 1), o estudo do processo de envelhecimento tem ganho na última década uma importância crescente na medicina e nas mais diversificadas ciências (8). A principal razão pela qual a comunidade científica começou a dedicar atenção a este processo, prende-se com o facto de o envelhecimento ser o principal factor de risco para o aparecimento de doenças crónicas como doenças neurodegenerativas, metabólicas, neoplásicas, entre outras (2). É também interessante verificar que com o avanço da idade humana, parece haver um limite na esperança média de vida de cerca de 100 anos (9) o que motiva a comunidade científica tentar entender o envelhecimento para que se consiga evitar ou adiar o aparecimento das patologias associadas ao envelhecimento.



**Figura 1:** Alterações da expectativa de vida ao longo dos anos (2).

O envelhecimento é praticamente transversal a todos os organismos. É um processo complexo, sendo modelado por fatores genéticos, ambientais e estocásticos (10). Como resultado da ação destas variáveis ao longo do tempo, surge um declínio funcional das células, tecidos e órgãos (11), com perda da integridade fisiológica e consequente aumento da suscetibilidade para várias patologias e aumentando assim, o risco de mortalidade (12).

Com o decorrer da idade, tem-se comprovado ocorrer uma diminuição da capacidade funcional dos tecidos e órgãos (13). Como tal, no envelhecimento para além do já referido aumento da suscetibilidade para as várias doenças não transmissíveis verifica-se igualmente um aumento da gordura corporal e atrofia de alguns órgãos, tais como cérebro, músculo e rins (2,8-10).

Desta forma, a base fisiológica do processo de envelhecimento envolve uma acumulação de lesões, causadas por agressões bioquímicas e celulares devido, em parte, à progressiva perda da eficiência dos mecanismos de manutenção e reparação celulares (14-16).

### 1.1.1 Frequentes modificações do envelhecimento

O envelhecimento é um fenómeno natural que provoca várias alterações no organismo (17). O processo de envelhecimento resulta das constantes agressões de origem intrínseca e extrínseca que se manifestam em alterações moleculares no DNA, em lípidos e em proteínas (11,18)

Recentemente, foram descritos alguns dos processos moleculares que envolvem com o avanço da idade e estão diretamente associados a fenótipos de envelhecimento celular, tendo sido designados como “marcas do envelhecimento” (19).

As marcas descritas são nove (Figura 2) e podem ser agrupadas em três categorias: marcas que causam danos às funções celulares, marcas antagónicas na resposta ao dano e marcas integrativas que contribuem para os efeitos clínicos do envelhecimento (9).



Figura 2: Marcas do Envelhecimento (7)

#### 1.1.1.1 Marcas indutoras de danos do envelhecimento:

A instabilidade genómica, encurtamento dos telómeros, alterações epigenéticas e perda da proteostasia integram as marcas que levam ao declínio da função das células e consequentemente dos tecidos e que

por sua vez conduzem ao desenvolvimento de doenças como cancro, diabetes tipo II, doenças neurodegenerativas e doenças cardiovasculares (9).

#### ➤ **Instabilidade genómica**

Um dos principais eventos que levam à iniciação e progressão do processo de envelhecimento é a acumulação de danos genéticos. Para o normal funcionamento do organismo é necessário que o genoma, entre outros aspetos, seja alvo de uma coordenada regulação e manutenção a fim de evitar a acumulação de erros que possam levar ao aparecimento de mutações, por exemplo, mutações somáticas em oncogenes, que levem a um aumento da sua expressão, ou em genes supressores tumorais, que levem a uma diminuição da sua expressão (20), resultando estas alterações, individualmente ou em simultâneo, em proliferação celular descontrolada. Os danos no DNA podem ser causados por fatores extrínsecos ou intrínsecos que prejudicam a replicação e função do DNA. Os fatores intrínsecos incluem erros de replicação, e produtos resultantes da continuada ação do metabolismo, nomeadamente a nível da respiração mitocondrial, como as espécies reativas de oxigénio (ROS, do acrónimo em inglês Reactive Oxygen Species). As ROS, das quais se destaca o ião superóxido ( $O_2^-$ ) e o peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ) por serem altamente reativos podem causar danos irreversíveis em macromoléculas como nos ácidos nucleicos, proteínas e lipídios, contribuindo para a involução celular e tecidual.

No entanto, as células evoluíram com a ajuda de sistemas capazes de minimizar esse tipo de lesão. Podem-se destacar algumas das enzimas envolvidas nos mecanismos de reparação do DNA e de defesa antioxidante como, por exemplo, glicosilases e superóxido dismutase, respetivamente (21,22). Porém, quando a taxa de acumulação de erros é superior à capacidade de remoção ou à sua correção, pode-se isto traduzir em danos que comprometerão a funcionalidade biomolecular ou mesmo celular (3,16,17).

Em humanos, com o avanço da idade, os mecanismos de proteção parecem perder a eficiência necessária, e adicionando a isto fatores estocásticos inerentes aos sistemas biológicos, as mutações somáticas aumentam nos mais variados tecidos (23).

Posto isto, estratégias ou intervenções que ajudem na manutenção funcional destes mecanismos, irão promover a estabilidade do DNA, sendo de esperar que haja uma redução da incidência de cancro e de outras doenças relacionadas com a idade (9). Por exemplo, a restrição calórica é atualmente descrita como uma intervenção que aumenta a qualidade e tempo de vida em vários modelos de estudo, como ratinhos, *Drosophila* e vermes, possivelmente por atenuar processos de dano ao DNA genómico (24).

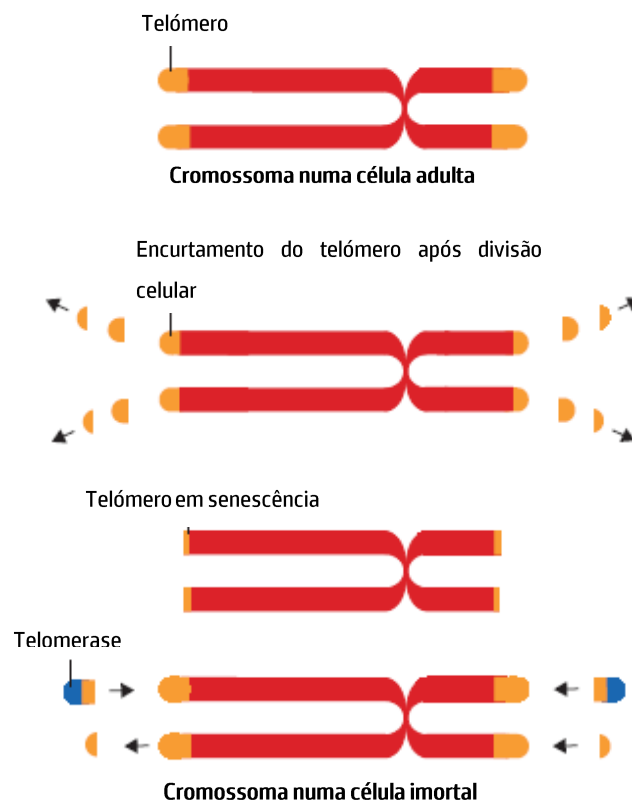
#### ➤ **Encurtamento do telómero**

Os telómeros são estruturas de sequência nucleotídica repetitiva e que se localizam nas extremidades dos cromossomas, tendo um papel crucial de proteção contra deterioração ou fusão com cromossomas vizinhos, evitando assim instabilidade cromossómica (25). Das proteínas específicas associadas ao telómeros, pode-se, por exemplo, destacar a TRF1, a TRF2 e a POT1. Se as duas primeiras têm um papel importante na regulação do comprimento dos telómeros, a terceira para estar associada à estabilidade

cromossômica. A TRF1, por exemplo, protege a integridade dos telômeros, enquanto a TRF2 detecta danos no DNA e promove a sua reparação. Uma terceira proteína, POT1 encontra-se na terminação dos telômeros e tem a capacidade de controlar o acesso da telomerase ao substrato, limitando assim o alongamento dos telômeros. Assim, qualquer alteração ou falha nos genes que codificam estas proteínas pode conduzir a sérias transtornos e, desta forma, contribuir para o processo de envelhecimento e, conseqüentemente, para as doenças associadas (26).

A cada divisão celular, ocorre um encurtamento dos telômeros (Figura 3), um fenômeno que contribui para uma das manifestações mais frequentes durante o envelhecimento, a senescência celular que será descrita mais à frente. Interessantemente, e como prova da importância dos telômeros, síndromes de envelhecimento precoce estão frequentemente associadas com o encurtamento dos telômeros (9,26).

Este problema poderia ser evitado caso a atividade da telomerase (Figura 3) se mantivesse durante a vida. A telomerase é uma enzima que tem a função de adicionar seqüências de repetição (5' TTAGGG 3') à extremidade dos cromossomas, ou seja, inverte o encurtamento dos telômeros, no entanto a maioria das células somáticas deixam de expressar, o que pode contribuir para o aparecimento de diversas doenças (1).



**Figura 3:** Telômero. Encurtamento do telômero. Ação da Telomerase (2).

Hayflick demonstrou que as células têm uma capacidade proliferativa limitada e mais tarde foi verificado que quando os telómeros atingem comprimentos excessivamente curtos, perdem a sua habilidade protetora, propiciando paragens irreversíveis no ciclo celular, instabilidade genómica, senescência celular, ou apoptose, e que está associado frequentemente ao aparecimento de envelhecimento precoce e desenvolvimento de neoplasias (1,7).

#### ➤ **Alterações Epigenéticas**

A epigenética refere-se a um número de modificações herdáveis do genoma, que ocorrem sem mudanças na sequência primária de DNA, e que têm um papel crucial na regulação e controlo da expressão génica (9).

Os dois mecanismos principais envolvidos na regulação epigenética da expressão génica são modificações químicas nas histonas e no DNA, como por exemplo, acetilação nas histonas ou metilação tanto nas histonas como no DNA. As alterações nestes dois fatores epigenéticos determinam diferentes conformações da cromatina que ditarão a forma como o genoma é ou não transcripto, podendo ser ativado ou reprimido, respetivamente. Quando a cromatina está condensada (por exemplo, DNA hipermetilado) os genes encontram-se reprimidos, quando se encontra descondensada (DNA hipometilado) os genes podem ser ativamente expressos. Diversos estudos demonstraram que a acumulação de erros nestes eventos epigenéticos tendem a levar ao aparecimento de doenças autoimunes, cancro e serem parte integral do próprio processo de envelhecimento (16,26-28)

Por fim, contrariamente às mutações de DNA, as alterações epigenéticas são reversíveis oferecendo oportunidades para possíveis tratamentos (1).

#### ➤ **Perda da Proteostasia**

As células de forma a estarem num estado de homeostasia proteica (proteostasia) dependem dum compromisso altamente regulado entre a sua síntese e degradação.

Um claro exemplo de disrupção da proteostasia é a presença de agregados proteicos que podem comprometer a vitalidade da célula. Os agregados proteicos são uma característica comum do envelhecimento de alguns tecidos pós-mitóticos e de algumas doenças relacionadas como doenças neurodegenerativas (29).

A estabilidade e funcionalidade das proteínas são mantidas através de uma rede que dirige a síntese de proteína, dobramento, desagregação e degradação. No entanto, a atividade desta rede pode alterar-se com o avanço da idade, com alterações na fisiologia ou exposições ambientais proporcionando uma acumulação de proteínas mal dobradas e danificadas com consequente agregação e progressão de doença (3,28).

Os sistemas proteolíticos incluindo autofagia-lisossomal e o sistema ubiquitina-proteossoma, têm um papel crucial no controlo da qualidade das proteínas, embora essa atividade diminua com o

envelhecimento, apoiando a ideia que uma falência da proteostasia aumenta a suscetibilidade para o acumular de agregados e envelhecimento (1).

### **1.1.1.2 Marcas antagônicas na resposta ao dano:**

Em oposição às marcas primárias, as marcas antagônicas dependendo da intensidade, têm efeitos opostos. Podem ter efeitos benéficos em níveis baixos, como é o exemplo da senescência, todavia em altos níveis têm efeitos negativos (1). A desregulação da detecção de nutrientes, a disfunção mitocondrial e a senescência celular pertencem a este tipo de marcas (9).

#### **➤ Desregulação da detecção de nutrientes**

Os nutrientes e os fluidos são importantes para o crescimento e manutenção das funções corporais ao longo da vida.

O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) é uma proteína produzida no fígado em resposta à hormona do crescimento (GH), por sua vez produzida na glandula da hipófise, que tem função de estimular as células ao crescimento na presença de nutrientes como a glicose (30). Curiosamente, mutações ou polimorfismos nestas vias parecem estar associadas a um aumento da longevidade, um paradoxo que permanece por resolver.

Desta forma, processos que limitem os nutrientes e energia podem prolongar a vida útil, porém o excesso destes propicia doenças associadas ao envelhecimento (2,16).

#### **➤ Disfunção mitocondrial**

As mitocôndrias têm diversas funções, desde a geração de ATP pelo ciclo de Krebs ou fosforilação oxidativa e biofatores enzimáticos até à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que podem ter o papel na mediação da sinalização celular e sobrevivência mas também, se desregulada, ter um papel na oxidação de várias biomoléculas com perda de função. A mitocôndria também participa na regulação do cálcio ou mesmo a produção de metabolitos como NAD<sup>+</sup>, molécula que intervém na manutenção celular. Posto isto, a disfunção mitocondrial é caracterizada por qualquer anormalidade num ou vários destes processos (31).

Inúmeros estudos demonstram que o envelhecimento celular está associado à redução da integridade funcional das mitocôndrias e, conseqüentemente, ao aumento das espécies reativas e oxigênio (ROS). Os níveis elevados de ROS produzidos neste organelo tornam o DNA mitocondrial extremamente suscetível a danos e mutações. Esta acumulação constante de mutações pode levar ao envelhecimento, e contribuir para transformação neoplásica (32).

#### **➤ Senescência celular**

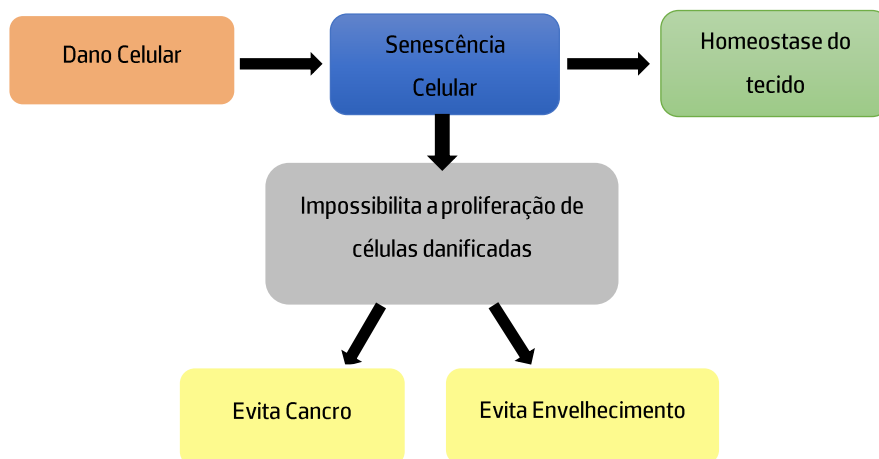
A senescência celular é, atualmente, reconhecida por uma paragem irreversível da proliferação celular, e um importante processo de supressão tumoral. A senescência é descrita como irreversível dado que, nenhum estímulo pode impulsionar as células senescentes a reentrar no ciclo celular e proliferar (33).

O encurtamento progressivo dos telómeros, tal como foi explicado anteriormente, leva à ativação de sinais, como por exemplo, a estimulação de vias de resposta ao dano no DNA. Todavia, esta pode ser induzida por outros vários fatores, nomeadamente, elevados níveis de espécies reativas de oxigénio (ROS), lesões no DNA, ativação de oncogenes ou inativação genética de supressores tumorais (34).

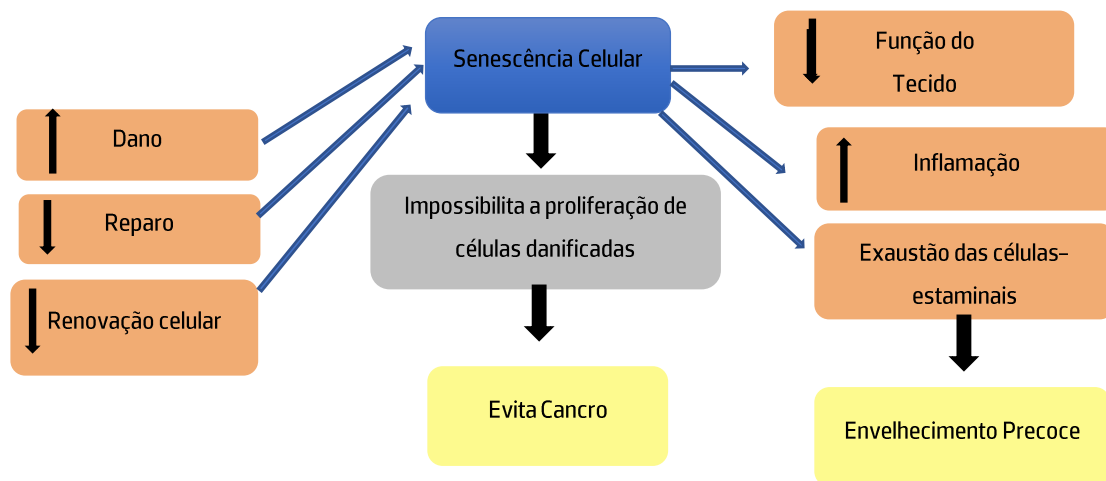
Estes fatores podem levar à alteração de várias vias celulares, de forma a travar a progressão do ciclo celular. As duas vias de supressão tumoral mais afetadas são as vias p53 e pRB sendo estas reconhecidas reguladoras da senescência (35). Nas células cancerígenas estas vias estão frequentemente interrompidas, sendo que a perda destes mecanismos é primordial para que as células atinjam a transformação oncogénica (36).

A senescência celular evita a propagação de células danificadas, de forma a prevenir o cancro e manter a homeostasia tecidual (Figura 4A); porém, com o avanço da idade, a renovação das células senescentes pode tornar-se ineficiente conduzindo à sua acumulação (Figura 4B). Assim, as células senescentes aumentam de quantidade à medida que a idade avança, devido ao facto dos tecidos esgotarem a capacidade regenerativa, apoiando a ideia que a senescência contribui para o envelhecimento (1).

#### A: Célula Jovem



## B: Célula Envelhecida



**Figura 4: Senescência Celular. A) Senescência Celular em organismos jovens; B) Senescência Celular em organismos velhos. Adaptado (7)**

### 1.1.1.3 Marcas integrativas

A exaustão das células-estaminais e a comunicação intracelular alterada abrangem este tipo de marcas. A homeostasia e a função tecidual são afetadas pelas marcas integrativas.

#### ➤ Exaustão das células estaminais

À medida que as células envelhecem ocorre um declínio do potencial regenerativo dos tecidos (37).

Por exemplo, em ratinhos envelhecidos foi descrita uma diminuição da atividade das células-estaminais hematopoiéticas, que causa uma acumulação de danos de DNA e a uma sobreexpressão de proteínas inibitórias do ciclo celular, característica determinante do envelhecimento (38).

Apesar da diminuição do funcionamento das células-estaminais ser prejudicial, dado que estas têm uma função relevante na regulação da função tecidual, na regeneração dos sistemas sanguíneos e na homeostase, a proliferação excessiva também pode ter um efeito deletério, uma vez que pode levar ao esgotamento dessas mesmas células, conduzindo ao envelhecimento prematuro. As intervenções farmacológicas empregues para melhorar o funcionamento das células-estaminais são a rapamicina, que tem a função de inibir a via mTOR e, conseqüentemente, esta inibição reduz a síntese de algumas proteínas o que resulta na estimulação do processo de autofagia e o rejuvenescimento das células-estaminais através de mudanças epigenéticas (1).

#### ➤ Comunicação intracelular alterada

O envelhecimento é um processo que também ocorre devido a alterações a nível da comunicação celular endócrina, neuroendócrina ou neuronal (37).

A inflamação é a alteração mais evidente na comunicação intracelular associada ao envelhecimento (39). Este processo é uma resposta dos tecidos às agressões e conduz à orientação de meios eficientes para o local onde se iniciou a lesão. A ocorrência do processo de inflamação é vital, de forma a proteger o organismo de alguns agentes nocivos que atacam, uma vez que ela destrói e isola o agente tóxico e desencadeia uma série de eventos, de forma a tentar curar e eliminar tecidos danificados (1).

A inflamação pode ser mencionada como aguda ou crónica, a aguda dá uma resposta mais rápida à infeção, enquanto a crónica tem um curso mais lento e menos agressivo.

Com o aumento da idade, há uma maior dificuldade do indivíduo envelhecido em construir uma resposta inflamatória, que pode prejudicar na proteção sobre o desenvolvimento de doenças relacionadas com a idade e levar, desta forma, a um estado de inflamação crónica, como é o caso do cancro (37).

### **1.1.2 Patologias associadas ao envelhecimento**

As contínuas agressões externas e internas podem ocasionar uma acumulação de danos no DNA, lípidos e proteínas e prejudicar a homeostase tecidual, promovendo transtornos do envelhecimento, incluindo doenças degenerativas, diabetes tipo II, doenças cardiovasculares, sarcopenia, cancro e doença pulmonar obstrutiva (40).

#### **➤ Sarcopenia**

A sarcopenia é definida como um declínio da massa, força e função muscular esquelética que pode levar à incapacidade física, redução da qualidade de vida e morte (41). Na população envelhecida, também é verificado, normalmente, alterações musculares que afetam a potência e a força e que levam a um comprometimento da habilidade funcional, incluindo, movimentos lentos e fraqueza muscular (6).

#### **➤ Doenças Cardiovasculares**

Qualquer doença que afete o coração ou o sistema circulatório é denominada como doença cardiovascular (2). A função cardíaca diminui à medida que os seres humanos envelhecem (40), devido à perda de cardiomiócitos, diminuição da contratibilidade muscular, redução da resistência ao stress, hipertrofia cardíaca e fibrose (2). Para além disso, verifica-se uma função ventricular diminuída, rigidez arterial e disfunção endotelial (13).

Assim, a idade afeta a estabilidade cardiovascular, uma vez que compartilham mecanismos comuns, e estima-se que nos próximos anos indivíduos com mais de 65 anos irão ter um aumento da prevalência de doenças cardiovasculares (42).

#### **➤ Doenças neurodegenerativas**

As doenças neurodegenerativas têm uma correlação positiva com a idade e é reconhecida pela morte progressiva dos neurónios e uma perda das estruturas cerebrais (2). As doenças neurodegenerativas mais comuns são a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, em que se verifica um desenvolvimento

de sinais de demência, incluindo falhas na memória, problemas de orientação e dificuldade no desempenho de funções. Notavelmente, tanto a doença de Alzheimer como a de Parkinson manifestam-se em idades mais avançadas (6).

#### ➤ Cancro

O aumento de hiperplasias, da qual a mais grave o cancro, está associado, na maioria, ao avanço da idade (33).

O cancro é uma doença debilitante, com elevadas taxas de mortalidade e surge quando ocorre uma anormalidade no processo de renovação da célula no tecido saudável.

A diabetes, o alto índice de massa corporal, a obesidade e a idade aumentam a probabilidade do surgimento de cancro (43). No entanto, de todos estes a idade parece ser o fator mais estudado, visto que existem elevadas evidências da sua relação com o cancro (5).

O evolução do tumor e metástase é devido ao crescimento descontrolado de células anormais, com potencial disseminação para outros tecidos (2).

Existe algumas explicações das razões pelas quais a incidência de cancro aumenta com a idade, no entanto, ainda não são claras (40). A quantidade de evidências sugere que os indivíduos envelhecidos podem dispor de um ambiente permissivo para que ocorra danos no DNA, há probabilidade de igual forma de ser devido à duração do processo de carcinogénese, isto é, a elevada prevalência de cancro nos indivíduos envelhecidos reflete uma exposição mais prolongada aos carcinogénicos. Por fim, com o decorrer dos anos poderá haver uma acumulação de mutações somáticas e expansão clonal, com consequente evolução tumoral (6).

De forma a apoiar mais a hipótese de que os indivíduos envelhecidos são mais suscetíveis a cancro, sabe-se que muitas das síndromes do envelhecimento precoce e acelerado são caracterizadas pelo crescimento da frequência do aparecimento de doenças neoplásicas (44).

### **1.1.3 Síndromes do Envelhecimento Precoce (Progeróides)**

As síndromes progeróides humanas são um grupo de doenças genéticas raras (45) que apresentam características do envelhecimento fisiológico, como queda de cabelo, baixa estatura, doenças cardiovasculares e osteoporose (44), no entanto o seu aparecimento é prematuro e mais agressivo.

Os transtornos progeróides aparecem em uma idade precoce devido a dois mecanismos moleculares: defeitos nos sistemas de reparação do DNA e alterações no envelope nuclear (12), sendo que estes dois mecanismos exibem uma associação profunda com o envelhecimento (45).

A síndrome progeróide Hutchinson-Gilford (HGPS), síndrome Néstor-Guillermo (NGPS), a dermatopatia restritiva letal, são exemplos de síndromes causadas por alterações em componentes do envelope nuclear. A síndrome de Werner (WS), síndrome de Bloom (BS), a anemia de Fanconi (FA) e a síndrome de

Rothmund-Thomson abrangem as síndrome progeróides induzidas por mutações em genes envolvidos nas vias de reparação do DNA (38,39).

A doença genética rara mais bem estudada é a síndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS) (46), que é causada por uma mutação no gene *LMNA* (47) e apesar da sua ligação com o envelhecimento, devido à presença de sintomas associados, incluindo queda de cabelo, anormalidades esqueléticas, doenças cardiovasculares, ela não tem uma correlação positiva com as doenças do envelhecimento, como é o caso do cancro (44).

As síndromes que afetam a reparação do DNA, síndrome de Werner, síndrome Bloom, anemia de fanconi e síndrome de Rothmund-Thomson são as que estão mais descritas por apresentarem sintomas e marcas do envelhecimento e, conseqüentemente, as suas doenças relacionadas (44,45), com mutações nos genes *WRN*, gene *BLM*, gene *BRCA2* ou *FANCA* e gene *RECGL4*, respetivamente (40,41).

Até ao momento, não existe nenhuma terapêutica específica para as síndromes do envelhecimento precoce (44), no entanto avanços na compreensão da biologia molecular e celular podem contribuir para a obtenção de novas terapêuticas e possibilitar uma melhor compreensão dos mecanismos do envelhecimento (12,45).

## **1.2. Cancro**

O cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo e a sua incidência tem vindo a aumentar todos os anos. Esta prevalência do cancro e a sua mortalidade poderá ser explicada devido ao aumento mundial de uma população envelhecida, havendo evidências de que 50% das neoplasias malignas surgem em pessoas com mais de 65 ou 70 anos com maior prevalência nos homens (Figura 5) (48,49), assim como poderá ser atribuído a hábitos comportamentais, integrando o sedentarismo, álcool e tabaco ou devido a fatores ambientais, como a exposição a toxinas, poluição e a um aumento da temperatura média ambiental (43).

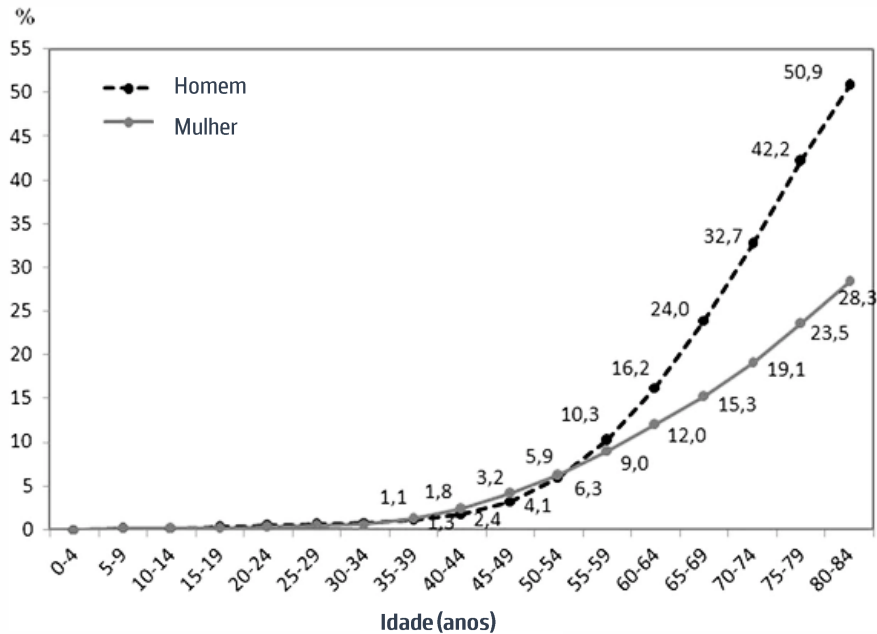


Figura 5: Incidência do cancro com a idade (43).

O cancro é uma doença debilitante, caracterizada por um crescimento descontrolado e excessivo das células e com capacidade de invadir tecidos adjacentes devido à acumulação de mutações (4). Os mecanismos de resposta a danos no DNA, como defesa contra a transformação maligna, encontram-se ineficientes na maioria das neoplasias (5). Estas neoplasias podem ser divididas em benignas (sem capacidade de metastização) ou malignas (com capacidade invasiva e desenvolvimento de cancro) (49).

A nível genético, existem duas classes de genes envolvidos no aparecimento de cancro, e são classificados como: i) oncogenes, resultam da mutação de protooncogenes e estimulam a divisão celular e ii) genes supressores tumorais, atuam como protetores ou bloqueadores do ciclo celular.

Os oncogenes podem induzir a desregulação do ciclo celular, conferindo às células mutadas, vantagens na metastização e proliferação em relação às restantes células normais (50).

Os genes supressores tumorais geralmente são reguladores negativos do crescimento e potencial metastização do tumor, ou seja, de alguma forma regulam a diferenciação celular e induzem apoptose quando há erros mutacionais, sendo denominados como "cuidadores" e podem ser divididos em *caretakers* e *gatekeepers*.

Os primeiros, atuam diretamente na regulação do crescimento de tumores, de forma a prevenir o seu aparecimento. O gene *P53* é, um exemplo, de um gene *gatekeeper* (guardião do genoma) que aparece frequentemente mutado nos cancros humanos (51). Os genes *caretakers* (reparação do DNA), agem de forma a evitar mutações e danos no genoma, uma vez que estão implicados na reparação do DNA (50).

### **1.2.1 Tipos de cancros associados à idade**

As alterações moleculares e celulares do envelhecimento celular, descritas acima, podem resultar no risco acrescido no desenvolvimento de cancro em indivíduos envelhecidos (2). Todavia, a vulnerabilidade da população envelhecida varia de acordo com o tipo de cancro em causa. De facto, dentro da doença denominada por cancro, existem neoplasias mais prevalentes em dependência da idade.

Assim, em homens parece verificar-se uma prevalência significativa do cancro gástrico, do pulmonar de não pequenas células, hepatocarcinoma, cancro colorretal e da próstata com o avanço da idade. Nas mulheres, o cancro gástrico, colorretal, cervical e o pulmonar de não pequenas células aparenta revelar ter uma taxa incidente significativa com a idade, contudo o cancro da mama e da tiróide apesar de serem muito prevalentes nas mulheres, parecem atenuar após os 40 anos (52,53)

### **1.2.2 Modificações moleculares mais frequentes no cancro**

As células cancerígenas durante a sua iniciação e desenvolvimento adquirem alterações essenciais na fisiologia celular, de forma, a albergarem uma maior capacidade de disseminação, proliferação e sobrevivência (54). A estas alterações que permitem o crescimento do tumor e disseminação metastática designa-se como "marcas do cancro".

Existem descritas 6 marcas, como: **1) Manutenção da sinalização proliferativa; 2) Resistência à morte celular; 3) Capacidade de escapar aos supressores de crescimento; 4) Imortalidade replicativa; 5) Indução da angiogénese; 6) Ativação da invasão e metástase (54-56)**

#### **1) Manutenção da sinalização proliferativa:**

Uma das características das células cancerígenas é a capacidade de proliferar repetidamente sem a necessidade de estímulos exteriores. De forma a alcançar a proliferação contínua as células adquirem vários mecanismos, tais como, produção dos próprios fatores de crescimento e recetores (normalmente são proteínas), estimulação células normais de sinais parácrinos, produção de vários fatores de crescimento, aumento dos níveis do recetor do fator de crescimento, tornando as células hiperresponsivas e por último, independência de fatores de crescimento exógenos (56).

#### **2) Resistência à morte celular:**

A apoptose, também conhecida por morte celular programada, ocorre diariamente no organismo e atua de modo a eliminar células do corpo que não são necessárias ou que se encontrem danificadas, no sentido de evitar o surgimento de neoplasias malignas (57).

Falhas neste mecanismo pode desencadear o desenvolvimento de tumor, sendo que as células cancerígenas exibem uma capacidade de suprimir a sinalização de apoptose. O gene *P53* é, um exemplo

de um gene supressor tumoral que funciona como regulador e controlador da integridade do genoma face a danos celulares. Lesões no DNA ou anormalidades cromossômicas irreparáveis induzem a expressão de proteínas pró-apoptóticas, que conseqüentemente desencadeiam a apoptose, promovendo a morte celular. Este gene encontra-se mutado ou inexistente em cerca de metade dos cânceros humanos, e por isso um frequente alvo de estudo (55,56)

### **3) Capacidade de escapar aos supressores de crescimento:**

De forma a complementar a continuidade proliferativa, as células neoplásicas têm a habilidade de inibir os genes supressores tumorais (58). Na presença de um estímulo, interno ou externo, há uma ativação dos genes supressores tumorais, incluindo *TP53* e *RB*, de modo a conter o crescimento e proliferação celular. Estes atuam promovendo a paragem do ciclo celular ou da indução de senescência e/ou apoptose (59). Nas células cancerígenas, estes genes estão frequentemente reprimidos ou mutados, sendo assim uma causa comum encontrada em tumores humanos (58).

### **4) Imortalidade replicativa:**

Como referido anteriormente, a divisão das células possui um limite, denominado por Limite de Hayflick, isto é, quando as células atingem um limite replicativo podem entrar em senescência. Por sua vez, se conseguirem escapar à senescência entram num estado de crise, que pode resultar em morte celular. No caso das células cancerígenas, estas são caracterizadas pela sua capacidade de divisão ilimitada, ou seja, atingem uma proliferação crónica, um passo essencial na progressão do tumor (51-53).

### **5) Indução de angiogénese**

A angiogénese é o processo de formação e crescimento de novos vasos sanguíneos e é um fator determinante no crescimento de neoplasias malignas (59,60). Assim, para além de possibilitar a nutrição e oxigenação de células malignas, bem como a eliminação dos seus metabolitos, a angiogénese induzida proporciona expansão clonal com conseqüente crescimento do tumor (61).

As células neoplásicas têm a capacidade de produzir fatores angiogénicos, podendo inativar, posteriormente, a capacidade anti-angiogénica de algumas células do sistema imunológico. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), tem a capacidade de induzir um aumento de permeabilidade vascular, sendo que a sua expressão pode ser induzida ou reprimida conforme a oxigenação de um tecido é uma das moléculas indutoras de angiogénese mais relevantes no cancro (59).

### **6) Ativação da invasão e metástase:**

As células neoplásicas possuem a capacidade de invadir tecidos adjacentes ou distantes, através da migração para vasos sanguíneos ou linfáticos e, assim, disseminar para outros locais do organismo, a isto chama-se, metastização primária (56).

Envolvidas neste processo, estão proteínas denominadas caderinas. As caderinas são moléculas que promovem a adesão célula-célula, e como tal, um aumento de expressão está associada à inibição de

invasão e metastização, enquanto a sua redução potencia invasão e disseminação pela perda de adesão entre as células (54).

Para além destas seis marcas, recentemente foram inseridas duas marcas de importância capital para o desenvolvimento de cancro:

#### **7) Metabolismo alterado da célula:**

O metabolismo celular consiste num conjunto de reações que ocorrem com o propósito de sintetizar ou degradar biomoléculas, consoante as necessidades da célula e com consequente consumo de ATP. Em contraste com as células normais, a maior parte das células tumorais produz elevados níveis de lactato, através da fermentação láctica, mesmo na presença de condições aérobicas, sendo o seu metabolismo frequentemente designado de glicólise anaeróbica. Este fenómeno foi descrito pela primeira vez por Otto Warburg e ficou conhecido como o Efeito de Warburg (62). Assim, constata-se que as células neoplásicas efetuam alterações no metabolismo celular a fim de sustentar o crescimento e divisão celular (63).

#### **8) Evasão da destruição pelo sistema imunológico:**

O sistema imunitário humano tem a capacidade, através de respostas inatas ou adaptativas, de reconhecer e destruir os clones malignos, por meio de mecanismos de vigilância imunológica, tais como através dos linfócitos T citotóxicos (CD8+) que vão atrair as células *natural killer* e linfócitos B de modo a combater a célula alterada por meio dos antígenos expressos na superfície destas. No entanto, as células neoplásicas têm a competência de evitar a deteção e/ou eliminação por parte do sistema imunológico, provocando o crescimento do tumor, como por exemplo através da diminuição da expressão das moléculas de MHC classe I, uma vez que, assim as células neoplásicas conseguem escapar aos linfócitos CD8+, ficando suscetíveis à ação das *natural killer* (NK) (64). A imunoterapia é um exemplo de uma abordagem terapêutica poderosa pela sua capacidade de gerar memória imunológica e estimular o sistema imunológico a detetar e eliminar células tumorais (65).

De forma a que ocorra a aquisição destas marcas, é preciso a existência de duas características de habilitação: **9) Instabilidade genómica;** **10) Inflamação.** Dois processos relacionados com o envelhecimento e, anteriormente descritos (54).

## **2. Objetivos**

O objetivo desta dissertação visa sistematizar, de acordo com o que está disponível na literatura científica mais recente, evidências sobre os aspetos moleculares subjacentes ao envelhecimento e que são partilhados com cancros associados ao envelhecimento.

## **3. Metodologia**

A metodologia desta investigação baseia-se numa revisão sistemática da literatura sobre a relação entre os processos de envelhecimento e o cancro a fim de se perceber de que forma é que o fator idade é de facto relevante para o desenvolvimento de cancro.

De modo a obter resposta aos objetivos propostos formulou-se a seguinte questão: Dentro as alterações moleculares mais frequentemente estudadas e observadas no processo de envelhecimento, quais as estritamente relacionadas com o desenvolvimento de cancro?

Será descrito nas subsecções seguintes o processo realizado para esta revisão.

### **3.1. Recolha de dados**

Os artigos utilizados foram obtidos através de uma pesquisa avançada, recorrendo à base dados *PubMed* e *Web of Science* com a introdução das seguintes palavras-chave: “aging and cancer” e “cellular senescence in aging and cancer” e “mitochondrial dysfunction in aging and cancer” e “genomic instability in aging and cancer” e “epigenetic in aging and cancer” e “telomere attrition in aging and cancer” e “inflammaging in aging and cancer” e “proteostasis in aging and cancer” e “stem cell exhaustion in aging and cancer” e “intercellular communication in aging and cancer” e “desregulated nutrient sensing in aging and cancer” o que retribuiu um total de 56 artigos. As pesquisas foram realizadas a 18 de maio.

### **3.2. Seleção dos estudos**

Dos 56 artigos identificados na base de dados *PubMed*, na pesquisa inicial também foi incluída a base de dados *Web of Science*, tendo-se obtidos os mesmos artigos. Foram lidos todos os *abstract* e aplicados os critérios de inclusão e exclusão abaixo detalhados.

Definiram-se os seguintes critérios de inclusão, de forma a selecionar os estudos que podem participar neste trabalho:

- artigos com arbitragem científica (*Peer-review*);
- artigos publicados em revistas com fator de impacto (IF) > 5;
- estudos que envolvam as duas variáveis (envelhecimento e cancro) e as comparem;
- estudos com gradiente de idade;

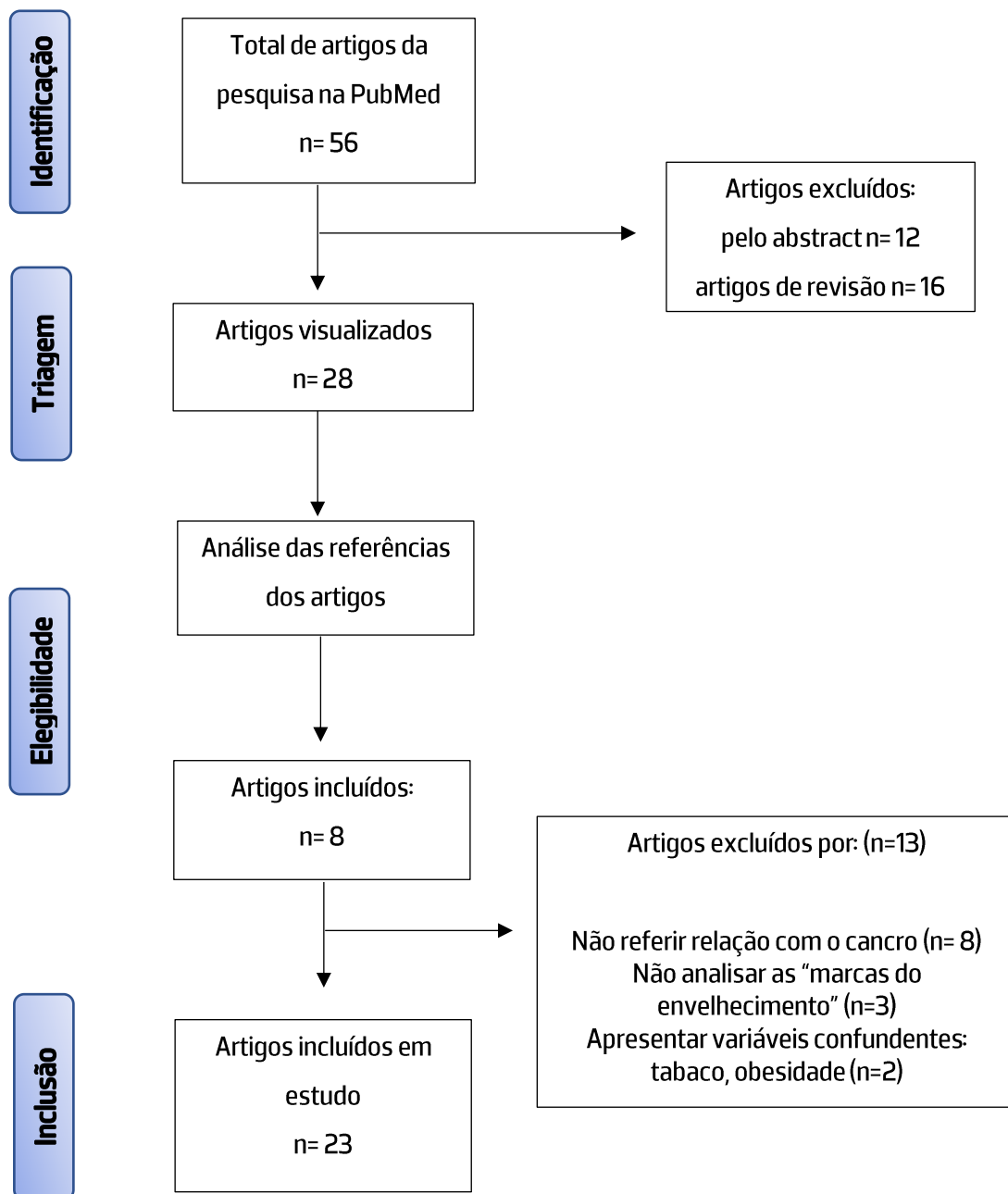
- estudos que abordem pelo menos uma das “marcas do envelhecimento”;

A fim de garantir os propósitos da pesquisa, estabeleceram-se os seguintes critérios de exclusão:

- estudos com ênfase em apenas um dos processos, ex: apenas envelhecimento;
- artigos anteriores ao ano de 2005;
- artigos com as variáveis confundentes: tabaco, obesidade;
- artigos de revisão.

Uma vez que durante a pesquisa foram encontrados 16 artigos de revisão, foram analisadas as suas referências de forma a encontrar possíveis artigos relevantes que não foram selecionados na pesquisa inicial. Assim, e aplicando os critérios anteriormente referidos, foram selecionados adicionalmente 8 artigos.

Foram incluídos na revisão uma totalidade de 23 artigos unicamente em língua inglesa (Figura 6).



*Figura 6: Fluxograma para seleção dos estudos*

#### **4. Resultados**

De seguida serão apresentados os resultados obtidos da análise mais detalhada dos 23 artigos (Tabela 1). A data de publicação dos artigos é posterior ao ano de 2005.

Foi efetuada a separação entre envelhecimento e cancro de maneira a ser mais objetivo e perceptível a observação das marcas presentes num processo e no outro, isto é, os mecanismos mais específicos entre o envelhecimento e cancro. Em alguns estudos foram observadas várias marcas em simultâneo, no entanto alguns artigos apenas mencionam um mecanismo, o mais evidente por ser comum entre envelhecimento e cancro.

**Tabela 1: Resumo da informação sobre as variáveis em estudo obtida na revisão sistemática**

<b>Autor(es)</b>	<b>Senescência celular</b>	<b>Disfunção mitocondrial</b>	<b>Alterações epigenéticas</b>	<b>Inflamação</b>	<b>Desregulação da detecção de nutrientes</b>	<b>Perda da proteostasia</b>	<b>Encurtamento do telômero</b>	<b>Exaustão das células estaminais</b>	<b>Instabilidade genômica</b>
Biran <i>et al.</i> , 2017 (66)	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Baker <i>et al.</i> , 2011 (67)	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Xia <i>et al.</i> , 2017 (68)	-	-	X	-	-	-	-	-	-
Maegawa <i>et al.</i> , 2017 (69)	-	-	X	-	-	-	-	-	-
Balliet <i>et al.</i> , 2011 (70)	-	X	-	-	-	-	-	-	-
Chatsirisupachai <i>et al.</i> , 2019 (71)	X	-	-	-	-	-	-	-	-

<b>Autor(es)</b>	<b>Senescência celular</b>	<b>Disfunção mitocondrial</b>	<b>Alterações epigenéticas</b>	<b>Inflamação</b>	<b>Desregulação da detecção de nutrientes</b>	<b>Perda da proteostasia</b>	<b>Encurtamento do telómero</b>	<b>Exaustão das células estaminais</b>	<b>Instabilidade genómica</b>
<i>Avela et al., 2020 (72)</i>	X	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Ambatipudi et al., 2017 (73)</i>	-	-	X	-	-	-	-	-	-
<i>Hofstatter et al., 2018 (74)</i>	-	-	X	-	-	-	-	-	-
<i>Galamb et al., 2016 (75)</i>	-	-	X	-	-	-	-	-	-
<i>Li et al., 2020 (76)</i>	X	-	-	-	-	-	X	-	-
<i>Rajaraman et al., 2007 (77)</i>	-	-	-	-	-	-	X	-	-

<b>Autor(es)</b>	<b>Senescência celular</b>	<b>Disfunção mitocondrial</b>	<b>Alterações epigenéticas</b>	<b>Inflamação</b>	<b>Desregulação da detecção de nutrientes</b>	<b>Perda da proteostasia</b>	<b>Encurtamento do telómero</b>	<b>Exaustão das células estaminais</b>	<b>Instabilidade genómica</b>
Kim <i>et al.</i> , 2016 (78)	-	-	-	-	-	-	X	-	-
Sykiotis e Bohmann., 2008 (79)	-	X	-	-	-	-	-	-	-
Pérez <i>et al.</i> , 2018 (80)	-	-	X	-	-	-	-	-	-
Grants <i>et al.</i> , 2020 (81)	-	-	-	X	-	-	-	-	-
Saini <i>et al.</i> , 2016 (82)	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Saini <i>et al.</i> , 2021 (83)	-	-	-	-	-	-	-	-	X

Autor(es)	Senescência celular	Disfunção mitocondrial	Alterações epigenéticas	Inflamação	Desregulação da detecção de nutrientes	Perda da proteostasia	Encurtamento do telômero	Exaustão das células estaminais	Instabilidade genômica
Matteo <i>et al.</i> , 2019 (84)	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Franco <i>et al.</i> , 2019 (85)	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Parrinelo, 2016 (86)	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Wiley <i>et al.</i> , 2016 (87)	X	X	-	-	-	-	-	-	-
Lewis <i>et al.</i> , 2010 (88)	-	-	-	-	X	-	-	-	-

sinal (-) : descreve ausência de informação

**Tabela 2: Resumo dos estudos que se encontram mais relacionados com o envelhecimento e cancro. A) Senescência celular; B) Alterações epigenéticas**

**A) Senescência celular**

Senescência celular	Gene estudado	Modelo estudado
Biran <i>et al.</i> , 2017 (66)	-	Fibroblastos embrionários de ratinhos
Baker <i>et al.</i> , 2011 (67)	-	Linha de ratinhos transgênicos INK-ATTAC
Chatsirisupachai <i>et al.</i> , 2019 (71)	-	-
Avela <i>et al.</i> , 2020 (72)	26 genes em que apenas <i>C9ORF40</i> , <i>CDC25A</i> , <i>CDCA4</i> , <i>CKAP2</i> , <i>GTF3C4</i> , <i>HAUS4</i> , <i>IMMT</i> , <i>MCM7</i> , <i>MTHFD2</i> , <i>MYBL2</i> , <i>NEK2</i> , <i>NIPA2</i> E <i>TCEB3</i> induzem o fenótipo senescente	Fibroblastos
Li <i>et al.</i> , 2020 (76)	<i>MIR-185</i>	Fibroblastos humanos
Parrinelo, 2016 (86)	<i>Mmp3</i>	Fibroblastos humanos
Wiley <i>et al.</i> , 2016 (87)	-	Fibroblastos humanos IMR-90

**B) Alterações epigenéticas**

Alterações epigenéticas	Gene estudado	Modelo estudado
Xia <i>et al.</i> , 2017 (68)	<i>Cdh4</i> , <i>Cdh1</i> , <i>Wif1</i> , <i>Timp2</i> , <i>Timp3</i> , <i>Mlh1</i> , <i>Cdkn2a</i> e <i>Sfrp4</i>	Ratinhos BALB/C nude/nude
Maegawa <i>et al.</i> , 2017 (69)	-	Macacos rhesus ( <i>macaca mulatta</i> ), ratinhos ( <i>Mus musculus</i> ) e células sanguíneas humanas ( <i>Homo sapiens</i> )
Ambatipudi <i>et al.</i> , 2017 (73)	-	<i>Homo sapiens</i>

Hofstatter <i>et al.</i> , 2018 (74)	-	<i>Homo sapiens</i>
Galamb <i>et al.</i> , 2016 (75)	<i>SYNE1, CLEC3B, LTBP3, SFRP2, MGP, PIPOX, ERG, LTK, SPATA18, DKK3, SDC2, AKT, DDR1, CEMIP, MCAM</i>	Fibroblastos humanos
Pérez <i>et al.</i> , 2018 (80)	-	-

sinal (-): descreve ausência de informação

## 5. Discussão

Com o crescente envelhecimento da população, tem-se verificado um aumento da prevalência de doenças crónicas como por exemplo doenças metabólicas, neurodegenerativa ou doenças proliferativas como cancro. Apesar da noção antiga de que os processos do cancro, incluindo, hiperproliferação e aumento da sobrevivência celular, são opostos ao processo de envelhecimento, onde por vezes se verifica a perda de capacidade proliferativa como na senescência celular, vários estudos destacam mais recentemente que muitos dos mecanismos moleculares subjacentes ao cancro são compartilhados pelo próprio processo de envelhecimento (5). Como tal, pelo aumento da incidência de cancro com a idade, sugere que é o próprio processo de envelhecimento que estará na origem de formação de tumores.

Assim, neste trabalho decidiu-se pesquisar e selecionar estudos que apresentassem processos moleculares dos dois processos com o objetivo de aferir se há mecanismos moleculares equivalentes entre o envelhecimento e cancro e quais os mais frequentes. Essencialmente neste trabalho de pesquisa encontrou-se maioritariamente dois processos que são mais frequentes, sendo eles a senescência celular e as alterações epigenéticas. É importante ressaltar que a escolha dos artigos pode influenciar o resultado obtido, sendo no entanto inegável, que tanto a senescência celular e as alterações epigenéticas tem sido amplamente associadas aos dois processos (37,89-91) e portanto, é de esperar que sejam atores chave no processo de envelhecimento que leva a cancro.

Relativamente aos restantes estudos, as alterações mencionadas têm certamente também importância. Contudo, os estudos selecionados estão de acordo com os critérios de inclusão e exclusão aplicados de forma a garantir qualidade na revisão, isto é, os resultados poderiam variar conforme os critérios estabelecidos.

Assim, de acordo com os estudos apresentados a instabilidade genómica, a disfunção mitocondrial, o encurtamento do telómero, a inflamação e a desregulação da deteção de nutrientes, são alterações que se encontram menos descritas nos trabalhos escrutinados. Relativamente à exaustão das células estaminais e perda da proteostasia, nos artigos estudados, não foram encontradas evidências relativas à associação da idade e o aparecimento de neoplasias.

### *Senescência Celular*

A senescência celular é a alteração que se encontra mais bem descrita por apresentar relação com os dois processos estudados. Nos 7 estudos (66,67,71,72,76,86,87) verificou-se uma acumulação de células senescentes com a idade, através da utilização de ensaios com base na beta-galactosidase e p16<sup>INK4a</sup>, marcadores de senescência amplamente utilizados. Estes resultados encontram-se coerentes entre si e com a teoria. A acumulação de células senescentes tem um impacto negativo substancial sobre o condicionamento físico e a saúde, contribuindo para o envelhecimento através da perturbação da integridade, função e/ou homeostase dos tecidos à medida que estas se acumulam. Para além disso, a acumulação de células senescentes promove uma inflamação crónica localizada, condição reconhecida

como promotora de cancro (1). Contudo, em relação ao seu papel na tumorigénese existe alguma controvérsia. Em alguns estudos foi verificado que a senescência funciona como um mecanismo supressor tumoral, inibindo a proliferação das células e com efeito oncosupressor (71,72). Este conceito foi baseado no facto que alguns genes que induzem a senescência, tendem a ser genes supressores tumorais e como tal, terem um papel na paragem do ciclo celular. Em contrapartida, genes que inibem a senescência celular tendem a ser oncogenes (91).

Os restantes estudos referentes a esta alteração, estão em desacordo com o papel deste processo na proteção da transformação maligna (66,67,86). No entanto, eles são consistentes com a teoria evolutiva da pleiotropia antagónica, que refere que alguns genes são selecionados para melhorar a aptidão de organismos jovens, porém em organismos envelhecidos pode ter efeitos deletérios. Assim, é evidente que a senescência celular apesar de proteger contra o cancro em jovens, pode promover a progressão de neoplasias em organismos envelhecidos.

Além disso, de forma a sustentar a hipótese de que a senescência celular tem efeitos tumorigénicos com a idade, foi demonstrado num estudo (67) a indução de SASP associado a células senescentes, um fenótipo relacionado com a mudança na expressão genética e epigenética, pelo qual as células aumentam a secreção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento. A estimulação de SASP levou a que as suas citocinas pró-inflamatórias, alterassem o seu microambiente tecidual, através da interrupção das estruturas e das funções normais dos tecidos, para favorecer o desenvolvimento de cancro.

A senescência celular é uma alteração que está associada a outros processos, nomeadamente, disfunção mitocondrial e encurtamento do telómero (76,87), alterações que também se encontram bem descritas por apresentarem uma correlação com o envelhecimento e cancro. Esta forte relação é uma possível explicação para o facto de a senescência celular ser a alteração mais evidenciada e estudada no processo de envelhecimento e cancro.

Assim, apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos moleculares da senescência, a sua definição ainda não tem uma resposta satisfatória, necessitando do preenchimento de algumas lacunas a nível do conhecimento molecular. Além do mais, seria benéfico ter obtido alguns estudos referentes às vias moleculares que levam à senescência, nomeadamente, p53-p21 e p16-pRb. Uma melhor percepção e aprofundamento destas vias iria proporcionar uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares e das ferramentas necessárias para possíveis terapêuticas.

#### *Alterações Epigenéticas*

Nos estudos relativos às alterações epigenéticas (68,69,73-75,80) verificou-se que em ambos os processos, existem componentes epigenéticos ativos de metilação e desmetilação que levam à ativação ou repressão inapropriada de genes.

De forma a apoiar e sustentar a noção de que as alterações epigenéticas têm uma correlação com o envelhecimento e cancro, foi constatado que a metilação do DNA acelera de forma proporcional com a idade, sugerindo que a epigenética poderá ser um bom biomarcador da idade biológica e estados da doença. Para além disso, as alterações de metilação do DNA com a idade intensificaram-se no processo de tumorigénese, isto é, a epigenética também pode ser preditiva da iniciação e formação de cancro.

Num estudo de Xia *et al.*, (68), verificaram elevados níveis de Cdh4 em ratinhos envelhecidos, uma proteína que tem um papel fundamental em iniciar e manter o silenciamento epigenético, característica comum em praticamente todos os tumores. Assim, seria crucial o desenvolvimento de inibidores de Cdh4 a fim de impedir a sua função em indivíduos envelhecidos.

Foi avaliado os efeitos da restrição calórica na metilação relacionada com a idade, e concluíram que a restrição calórica teve um efeito preventivo contra as alterações no padrão de metilação do DNA com consequente aumento da longevidade e diminuição da probabilidade do surgimento de cancro (69).

Noutros dois estudos (73,75), foi observado que no envelhecimento e cancro para além de ocorrer uma hipometilação global do DNA, também se verifica uma hipermetilação nas ilhas CpGs nos promotores génicos. No entanto, num outro estudo (80), verificaram que apesar da hipometilação ocorrer nos dois processos, no envelhecimento a perda de metilação foi enriquecida na região genómica H3K4me1, enquanto no cancro a hipometilação do DNA foi enriquecida na região genómica H3K9me3.

Desta forma, os dados encontram-se de acordo com a teoria (91), de que as alterações epigenéticas, nomeadamente, metilação do DNA provocam eventos de metilação defeituosos que se acumulam com a idade e, eventualmente, induzem a formação de tumores.

Aprofundar sobre os mecanismos atrás referenciados, especialmente, a caracterização das regiões de metilação no cancro e no envelhecimento, poderá ser uma mais valia e um potencial alvo para possíveis opções terapêuticas. Para além disso, uma das vantagens das alterações epigenéticas, comparativamente às mutações de DNA, é que estas são reversíveis, oferecendo oportunidades para possíveis tratamentos.

#### *Instabilidade Genómica*

Relativamente à instabilidade genómica, são quatro os estudos referentes a esta alteração (82-85). Contudo, esta alteração tem uma determinada importância no sentido em que é frequentemente observado que a instabilidade genómica é uma consequência de outros processos moleculares, tais como, encurtamento do telómero, alterações epigenéticas e disfunção mitocondrial.

Esta alteração é caracterizada pela acumulação de mutações no DNA ao longo do tempo. Assim, nos quatro estudos foi avaliada e quantificada a “carga de mutação” em diferentes idades e se essas mutações aumentavam a suscetibilidade para neoplasias malignas.

Em dois estudos (82,83) utilizando células da pele, os resultados revelaram-se coerentes com o descrito na literatura. No primeiro estudo verificou-se que danos induzidos pela radiação ultra-violeta (UV),

originou um impacto na carga de mutação e que a frequência de mutação aumentou com a idade. Em pacientes com cancro também foi observado uma carga mutacional relativamente elevada. No segundo estudo, constatou-se uma acumulação de mutações induzidas por danos endógenos com a idade, porém a carga de mutação induzida pela radiação UV foi independente da idade, um desfecho que não se encontra coerente com o primeiro estudo. Esta incoerência poderá ser devido a diferenças na acumulação geral de exposição UV ao longo da vida dos diferentes doadores.

Nos restantes estudos, coerentemente aos anteriores, observou-se que a carga de mutação foi diretamente proporcional ao envelhecimento e que essas mutações surgiram também acumuladas e incidentes em cancros humanos associados à idade. Num específico de Matteo *et al.*, (84), avaliou-se as mutações somáticas em células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs), sendo que um aprofundamento acerca do conhecimento da carga mutacional destas células poderia aumentar a sua utilidade como um modelo para doenças humanas.

Muitas das terapias atuais anti-cancro envolvem geralmente agentes que danificam o DNA, podendo por isso também danificar tecidos saudáveis. Nesse sentido, novos tratamentos que visam aprofundar a instabilidade genómica, podem minimizar essa toxicidade.

O encurtamento do telómero e a disfunção mitocondrial são duas alterações que também se encontram bem descritas e evidenciadas na sua relação com envelhecimento e cancro. Tanto o encurtamento dos telómeros como a disfunção mitocondrial referem, uma conexão com a senescência celular, esta última a alteração que parece estar mais relacionada com o envelhecimento e cancro, de acordo com a minha pesquisa.

#### *Encurtamento do Telómero*

Nos três estudos relativos ao papel dos telómeros (76-78), é comprovado que os telómeros com comprimentos reduzidos, devido, por exemplo, a falhas em genes que codificam as proteínas de proteção, reparação e manutenção dos telómeros, são um fator de risco para o envelhecimento e desenvolvimento de cancro. Estes resultados encontram-se assim congruentes com a teoria de que o comprimento do telómero correlaciona-se inversamente, ao invés de diretamente, com a expectativa de vida e o aparecimento de cancro (92).

Em um estudo de Li *et al.*, 2020 (76), analisou-se a expressão de miR-185, um gene que codifica um microRNA que tem a capacidade de reduzir os níveis de uma proteína que protege o telómero-POT1. Verificou-se níveis elevados de miR-185 em células cancerígenas e células de indivíduos envelhecidos, o que levou à inibição da POT1 e conseqüente desregulação do comprimento dos telómeros. Também averiguaram que o miR-185 acelerou o processo da senescência celular. Assim, o miR-185 poderá ser um potencial alvo na aplicação terapêutica no envelhecimento e cancro.

Nos restantes dois estudos, é dada importância à enzima telomerase. Foi observado em ambos que a atividade da telomerase, uma enzima que tem a função de alongar os telómeros e que se encontra inativa

na maioria das células somáticas, apresenta-se elevada na maior parte das células cancerígenas. Por outro lado, em linhagens somáticas não-cancerígenas não se detetou a presença da telomerase. Assim, é sugerido que esta enzima pode tornar-se ativa após os mecanismos de controlo da replicação celular estarem comprometidos no processo de formação neoplásica.

Posto isto, é constatado que com o envelhecimento ocorre um encurtamento progressivo dos telómeros e que no cancro para além de telómeros curtos ocorre também a ativação da telomerase.

Do ponto de vista clínico, seria útil a necessidade de confirmar alguns pontos, nomeadamente, se a estabilização dos telómeros em doenças pré-malignas poderá inibir a evolução da instabilidade dos cromossomas ou transformação neoplásica.

Além disso, noutros estudos tem sido comprovada que a proliferação descontrolada de células malignas pode ser evitada através da inibição da telomerase (93). Sendo assim, seria favorável a criação de novas estratégias terapêuticas mais seletivas e menos tóxicas, baseadas em inibidores da atividade da telomerase.

#### *Disfunção Mitocondrial*

No que diz respeito à disfunção mitocondrial, são três os artigos referentes a esta alteração (70,79,87), sendo que os diferentes resultados extraídos encontram-se coerentes entres eles, bem como com a teoria. Em todos os estudos há algumas evidências da teoria do envelhecimento pelo stress oxidativo, proposta em 1956 por Denham Harman e atualizada, posteriormente, pelo mesmo autor em 1972, que propõe que o stress oxidativo conduz a mutações no DNA mitocondrial (94). No que diz respeito ao cancro, verificou-se que as células neoplásicas são capazes de regular a dinâmica mitocondrial, a fim de sustentar a proliferação e crescimento celular.

Um estudo específico (70), explora os níveis de um fator de transcrição mitocondrial A (TFAM), importante na manutenção funcional da cadeia respiratória mitocondrial. Fibroblastos com níveis limitados de TFAM provocaram níveis elevados de ROS, produção de peróxido e secreção de L-Lactato e consequente indução de disfunção mitocondrial e stress oxidativo. Níveis baixos de TFAM também promoveram o crescimento de neoplasias malignas em indivíduos envelhecidos. Assim, este estudo apresenta implicações que a disfunção mitocondrial poderá criar um ambiente permissivo para o crescimento tumoral durante o envelhecimento. Estes dados apoiam a ideia de que a prevenção do cancro e os tratamentos de quimioterapia devem-se centralizar no desenvolvimento de antioxidantes de forma a minimizar o stress oxidativo e consequente evolução do tumor.

Outro estudo (79), assenta na via de sinalização Keap1/Nrf2, uma via que protege os organismos contra danos provocados por stress oxidativo. Foi verificada a presença de mutações nesta via de sinalização em células neoplásicas, sendo que provocou também uma aceleração no processo de carcinogénese. Em ratinhos envelhecidos a atividade transcricional de Nrf2 diminuiu significativamente. Assim, o Nrf2 tem um papel significativo na prevenção do cancro e na regulação da longevidade, reforçando o papel do stress

oxidativo no envelhecimento e cancro. Para além disso, seria crucial aprofundar o conhecimento acerca das propriedades antioxidantes e protetoras de Nrf2, de forma a definir estratégias e medicamentos que reduzam a incidência de cancro em indivíduos envelhecidos.

O último estudo (87), para além de relacionar a disfunção mitocondrial com envelhecimento e cancro, também faz uma associação com a senescência celular. Foi demonstrado que manipulações que alteram a função mitocondrial induzem senescência com SASP modificado. Assim pode-se afirmar que uma das consequências da disfunção mitocondrial é a senescência celular, o que reforça a importância da senescência e da disfunção mitocondrial no envelhecimento e cancro.

### *Inflamação*

A inflamação é uma marca muito associada a cancro, mas que nos últimos anos também tem sido fortemente associada ao processo de envelhecimento, tendo até sido designada como “inflammaging”. Este estado revela que a resposta inflamatória vai aumentando com a idade e parece promover o aparecimento de cancro (14).

De acordo com os resultados, apenas obteve-se um estudo que relaciona o envelhecimento com o cancro (81).

A partir dos resultados obtidos do estudo, verificou-se que os marcadores de inflamação, tais como, PCR IL-6 e TNF- $\alpha$ , aumentaram significativamente com a idade e em células neoplásicas, o que se encontra de acordo com o que está descrito na literatura.

A inflamação e o stress oxidativo estão intimamente associados a alterações do miR-146a. Foi verificado que os níveis reduzidos deste microRNA estavam associados a um aumento da inflamação mediada pela IL-6 e TNF- $\alpha$ . Para além disso, a expressão de miR-146a foi reduzida em ratinhos envelhecidos e contribuiu para o desenvolvimento de malignidades. Assim, este microRNA propicia o envelhecimento e cancro por meio da inflamação.

Este estudo fornece evidências de que terapias anti-inflamatórias podem ser vantajosas para neoplasias malignas em indivíduos envelhecidos, como é o caso de terapias já existentes, por exemplo, o uso de aspirina ou AINES (95).

De acordo com a literatura, o processo de inflamação também parece apresentar uma conexão com a senescência, uma vez que foi observado que à medida que as células envelhecem, há acumulação de células senescentes. Foi sugerido que essa acumulação possa ser devido à diminuição da capacidade funcional do sistema imunológico, uma evidência que poderá ser interessante e relevante receber uma maior ênfase para possíveis estratégias futuras (96).

### *Desregulação da deteção de nutrientes*

Relativamente à desregulação da deteção de nutrientes, apenas um estudo foi selecionado por apresentar uma conexão com o envelhecimento e cancro (88). Esta alteração refere-se a anomalias nas cascatas de

sinalização, sendo que no estudo em questão a via de sinalização explorada foi a IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1).

Assim, verificou-se que os fibroblastos envelhecidos da pele exibem uma produção insuficiente de IGF-1, comparativamente aos fibroblastos jovens. Essa diminuição de IGF-1 em indivíduos envelhecidos resultou numa ausência da atividade de IGF-1R, assim as células com danos do DNA não alcançaram senescência celular induzida pelo stress e, desta forma, houve um aumento da probabilidade de surgir cancro da pele em pacientes geriátricos.

Estes resultados não estão coerentes com a teoria, na medida em que é relatado em outros estudos que a população envelhecida que apresenta níveis mais baixos de IGF-1, tem uma menor incidência de neoplasias malignas. Este paradoxo é verificado nos outros estudos, sendo que esta via deverá ser mais bem caracterizada (97).

Uma vez que a IGF-1 apresenta relevância no contexto da doença neoplásica, têm sido desenvolvidos fármacos que atuam na função desta via e que têm apresentado bom resultados pré-clínicos (98).

Em relação à perda da proteostasia e exaustão das células estaminais, não foram encontradas evidências em estudos relativos à sua relação com o envelhecimento e cancro. Futuramente, seria relevante ajustar os critérios de seleção dos estudos, de forma a verificar se os resultados alteravam e se a senescência celular e as alterações epigenéticas deixavam de ser as alterações mais relacionadas com ambos os processos.

## 6. Conclusão

O aumento da esperança média de vida, acarreta consequências significativas a nível de saúde pública, já que fez despoletar o aparecimento de patologias relacionadas com a progressiva involução das células e tecidos característicos do próprio processo do envelhecimento.

Ao longo da progressão da vida, são várias as alterações que ocorrem que se tornam importantes fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias. Não é, portanto, surpreendente que estes dois processos compartilhem vias e modificações moleculares.

Como tal nesta revisão identificou-se mecanismos moleculares que são comuns ao processo de envelhecimento e cancro.

Obteve-se assim, resultados interessantes como por exemplo, no que diz respeito à senescência celular e às alterações epigenéticas, marcas amplamente reconhecidas do envelhecimento, que se revelaram ser as alterações mais frequentes no favorecimento e no desenvolvimento de cancros associados à idade (cancros cujo aparecimento é mais notório no último terço de vida). Contudo, as restantes podem também ter uma considerável importância na sua relação com o envelhecimento e cancro, pois, por exemplo, observou-se que as alterações menos descritas, como, o encurtamento de telómeros, danos no DNA e o papel das ROS são indutores de senescência celular, o que demonstra uma interconexão entre as ditas "marcas do envelhecimento".

No geral, os dados sugerem que as alterações decorrentes do envelhecimento, umas mais que outras, podem impulsionar a progressão de células tumorais de um estado inicial para doenças altamente agressivas de pior prognóstico.

Além disso, verifica-se que os modelos de ratinhos são os modelos mais estudados nos variados estudos. Esses modelos podem ajudar na compreensão dos mecanismos celulares e moleculares e fornecer diretrizes no tratamento de distúrbios relacionados, elucidando o envelhecimento e os processos de cancro.

Também percebe-se, de acordo com os resultados, que ao aprofundar sobre os mecanismos moleculares que são subjacentes ao processo de envelhecimento e cancro são destacadas possíveis estratégias que podem reduzir a incidência de cancro em indivíduos envelhecidos. São exemplos os antioxidantes, que têm um papel significativo na redução do stress oxidativo causado pelo ROS, os anti-inflamatórios com um efeito quimiopreventivo no desenvolvimento de cancro em indivíduos com risco aumentado e a restrição calórica, uma estratégia terapêutica nutricional, com efeitos benéficos na longevidade e no risco de cancro.

No entanto, mais investigação nesta área é necessária para clarificar e explicar os mecanismos subjacentes ao envelhecimento e cancro associado à idade, de forma a formular estratégias eficazes na prevenção ou tratamento.

Ao ter uma melhor percepção e intervenção sobre os processos de envelhecimento, não só há a facilidade de tratar o cancro como outro tipo de doenças, nomeadamente, doenças metabólicas ou degenerativas. Em suma, os estudos realizados até ao momento ainda não são completamente satisfatórios, muito ainda é desconhecido sobre a relação envelhecimento e doença, apesar dos avanços significativos no campo ao longo da última década. Perspetiva-se que os estudos em curso revelem novos dados relevantes sobre potenciais alvos de intervenção farmacoterapêutica.

## Referências Bibliográficas

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194.
2. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol* [Internet]. 2012;22(17):R741–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.024>
3. Anisimov VN, Sikora E, Pawelec G. Relationships between cancer and aging: A multilevel approach. *Biogerontology*. 2009;10(4):323–338.
4. Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science* (80- ). 2015;349(6255):1483–1489.
5. Zinger A, Cho WC, Ben-Yehuda A. Cancer and aging – the inflammatory connection. *Aging Dis*. 2017;8(5):611–627.
6. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, et al. The continuum of aging and age-related diseases: Common mechanisms but different rates. *Front Med*. 2018;5(MAR).
7. Bottazzi B, Riboli E, Mantovani A. Aging, inflammation and cancer. *Semin Immunol*. 2018;40:74–82.
8. Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature* [Internet]. 2018;561(7721):45–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0457-8>
9. Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, Søreide K. Molecular and biological hallmarks of ageing. *Br J Surg*. 2016;103(2):e29–46.
10. Gladyshev T V., Gladyshev VN. A Disease or Not a Disease? Aging As a Pathology. *Trends Mol Med* [Internet]. 2016;22(12):995–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.009>
11. Mahmoudi S, Brunet A. Aging and reprogramming: A two-way street. *Curr Opin Cell Biol* [Internet]. 2012;24(6):744–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2012.10.004>
12. Soria-Valles C, López-Otín C. iPSCs: On the Road to Reprogramming Aging. *Trends Mol Med* [Internet]. 2016;22(8):713–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.05.010>
13. Muhandiramge J, Orchard S, Haydon A, Zalberg J. The acceleration of ageing in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.09.010>
14. Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. Biomarkers of aging: From function to molecular biology. *Nutrients*. 2016;8(6):8–10.
15. Müller MJ, Langemann D, Gehrke I, Later W, Heller M, Glüer CC, et al. Effect of constitution on mass of individual organs and their association with metabolic rate in Humans—A detailed view on allometric scaling. *PLoS One*. 2011;6(7):1–9.
16. Ele, Q., Heshka, S., Albu, J., Boxt, L., Krasnow, N., Elia, M., & Gallagher D. Smaller organ mass with greater age, except for heart. 2009;106(6):1780–1784.

17. Kourtis N, Tavernarakis N. Cellular stress response pathways and ageing: Intricate molecular relationships. *EMBO J* [Internet]. 2011;30(13):2520–2531. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/emboj.2011.162>
18. Tigges J, Krutmann J, Fritsche E, Haendeler J, Schaal H, Fischer JW, et al. The hallmarks of fibroblast ageing. *Mech Ageing Dev*. 2014;138(1):26–44.
19. Grammatikakis I, Panda AC, Abdelmohsen K, Gorospe M. Long noncoding RNAs (lncRNAs) and the molecular hallmarks of aging. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(12):992–1009.
20. Qing T, Mohsen H, Marczyk M, Ye Y, O'Meara T, Zhao H, et al. Germline variant burden in cancer genes correlates with age at diagnosis and somatic mutation burden. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16293-7>
21. Boesch P, Weber-Lotfi F, Ibrahim N, Tarasenko V, Cosset A, Paulus F, et al. DNA repair in organelles: Pathways, organization, regulation, relevance in disease and aging. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2011;1813(1):186–200.
22. Rizvi SI, Maurya PK. Alterations in antioxidant enzymes during aging in humans. *Mol Biotechnol*. 2007;37(1):58–61.
23. Risques RA, Kennedy SR. Aging and the rise of somatic cancer-associated mutations in normal tissues. *PLoS Genet*. 2018;14(1):1–12.
24. da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2016;29:90–112. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.005>
25. Wang RC, Smogorzewska A, De Lange T. Homologous Recombination Generates T-Loop-Sized Deletions at Human Telomeres (Marciniak et al we document that HR can delete large segments of telomeric DNA in human and mouse cells meric segments resulting in rapid shortening of telo-2 Present address: D. Cell [Internet]. 2004;119:355–368.
26. Li H, Wei C, Zhou R, Wang B, Zhang Y, Shao C, et al. Mouse models in modeling aging and cancer. *Exp Gerontol* [Internet]. 2019;120(January):88–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.03.002>
27. Saldanha SN, Watanabe LP. Epigenetics and Aging. *Epigenetics and Dermatology*. 2015;4(July):379–406.
28. Lardenoije R, Iatrou A, Kenis G, Kompotis K, Harry WM, Mastroeni D, et al. The epigenetics of aging and neurodegeneration *Roy*. 2015;131:21–64.
29. Johnathan L. The Biology of Proteostasis in Aging and Disease. *HHS Public Access* [Internet]. 2013;(1):435–464. Available from: <https://blog.twitter.com/2013/celebrating-twitter7>
30. López-Otín C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic Control of Longevity. *Cell*. 2016;166(4):802–821.

31. Brand MD, Nicholls DG. Assessing mitochondrial dysfunction in cells. *Biochem J.* 2011;435(2):297–312.
32. Prakash YS, Pabelick CM, Sieck GC. Mitochondrial Dysfunction in Airway Disease. *Chest* [Internet]. 2017;152(3):618–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.020>
33. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:685–705.
34. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: Good citizens, bad neighbors. *Cell.* 2005;120(4):513–522.
35. Adams PD. Remodeling chromatin senescence. 2009;397:84–93.
36. Artandi SE, Attardi LD. Pathways connecting telomeres and p53 in senescence, apoptosis, and cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331(3):881–890.
37. Del Río LF, Gutiérrez-Casado E, Varela-López A, Villalba JM. Olive oil and the hallmarks of aging. *Molecules.* 2016;21(2):1–30.
38. Revuelta M, Matheu A. Autophagy in stem cell aging. *Aging Cell.* 2017;16(5):912–5.
39. Joseph R. Tran, Haiyang Chen, Xiaobin Zheng and YZ. Lamin in inflammation and aging. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–148.
40. Hoorn EJ. SIRT3 regulates progression and development of diseases of aging. *Physiol Behav.* 2017;176(1):100–106.
41. Naseeb MA, Volpe SL. Protein and exercise in the prevention of sarcopenia and aging. *Nutr Res* [Internet]. 2017;40:1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2017.01.001>
42. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol.* 2016;594(8):2061–2073.
43. Bandyopadhyaya S, Bundel R, Tyagi S, Pandey A, Mandal CC. Can the aging influence cold environment mediated cancer risk in the USA female population? *J Therm Biol* [Internet]. 2020;92(May):102676. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2020.102676>
44. Carrero D, Soria-Valles C, López-Otín C. Hallmarks of progeroid syndromes: Lessons from mice and reprogrammed cells. *DMM Dis Model Mech.* 2016;9(7):719–735.
45. Burla R, Torre M La, Merigliano C, Vernì F, Saggio I. Genomic instability and DNA replication defects in progeroid syndromes. *Nucleus* [Internet]. 2018;9(1):368–79. Available from: <https://doi.org/10.1080/19491034.2018.1476793>
46. Gordon LB, Rothman FG, López-Otín C, Misteli T. Progeria: A paradigm for translational medicine. *Cell.* 2014;156(3):400–407.
47. Freitas AA, De Magalhães JP. A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing. *Mutat Res – Rev Mutat Res.* 2011;728(1–2):12–22.
48. Anisimov VN. The relationship between aging and carcinogenesis: A critical appraisal. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;45(3):277–304.

49. Soto A. Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms. HHS Public Access. 2017;122(1):70–76.
50. Deininger P. Genetic instability in cancer: caretaker and gatekeeper genes. *Ochsner J* [Internet]. 1999;1(4):206–209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21845140><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3145442>
51. Zhao Y, Epstein RJ. Programmed genetic instability: A tumor-permissive mechanism for maintaining the evolvability of higher species through methylation-dependent mutation of DNA repair genes in the male germ line. *Mol Biol Evol*. 2008;25(8):1737–1749.
52. Pan R, Zhu M, Yu C, Lv J, Guo Y, Bian Z, et al. Cancer incidence and mortality: A cohort study in China, 2008–2013. *Int J Cancer*. 2017;141(7):1315–1323.
53. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2018. *Cancer Res Treat*. 2018;50(2):317–323.
54. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646–674. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
55. Nudelman KNH, McDonald BC, Lahiri DK, Saykin AJ. Biological Hallmarks of Cancer in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2019;56(10):7173–7187.
56. Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: A long non-coding RNA point of view. *RNA Biol*. 2012;9(6):703–719.
57. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep*. 2019;39(1):1–17.
58. Talib WH. Melatonin and cancer hallmarks. *Molecules*. 2018;23(3).
59. Stucchi G, Battevi N, Cairoli S, Consonni D. The prevalence of musculoskeletal disorders in the retail sector: an Italian cross sectional study on 3380 workers. *Med Lav*. 2016;107(4):251–262.
60. Sajib S, Zahra FT, Lionakis MS, German NA, Mikelis CM. Mechanisms of angiogenesis in microbe-regulated inflammatory and neoplastic conditions. *Angiogenesis*. 2018;21(1):1–14.
61. Sun W. Angiogenesis in metastatic colorectal cancer and the benefits of targeted therapy. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2012;5(1):1. Available from: *Journal of Hematology & Oncology*
62. Courtney R, Ngo DC, Malik N, Ververis K, Tortorella SM, Karagiannis TC. Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K. *Mol Biol Rep*. 2015;42(4):841–851.
63. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles' Heel. *Cancer Cell*. 2008;13(6):472–482.
64. Ostroumov D, Fekete-Drimusz N, Saborowski M, Kühnel F, Woller N. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(4):689–713.
65. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer:

- Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2015;35:S185–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004>
66. Biran A, Zada L, Abou Karam P, Vadai E, Roitman L, Ovadya Y, et al. Quantitative identification of senescent cells in aging and disease. *Aging Cell*. 2017;16(4):661–671.
  67. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, Lebrasseur NK, Childs BG, Van De Sluis B, et al. Clearance of p16 Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. 2011;479(7372):232–236.
  68. Xia L, Huang W, Bellani M, M.Seideman M, et al. CHD4 Has Oncogenic Functions in Initiating and Maintaining Epigenetic Suppression of Multiple Tumor Suppressor Genes. *Cancer Cell*. 2017;82(1):34–44.
  69. Maegawa S, Lu Y, Tahara T, Lee JT, Madzo J, Liang S, et al. Caloric restriction delays age-related methylation drift. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-00607-3>
  70. Balliet RM, Capparelli C, Guido C, Pestell TG, Martinez–Otschoorn UE, Lin Z, et al. Mitochondrial oxidative stress in cancer-associated fibroblasts drives lactate production, promoting breast cancer tumor growth: Understanding the aging and cancer connection. *Cell Cycle*. 2011;10(23):4065–4073.
  71. Chatsirisupachai K, Palmer D, Ferreira S, de Magalhães JP. A human tissue-specific transcriptomic analysis reveals a complex relationship between aging, cancer, and cellular senescence. *Aging Cell*. 2019;18(6):1–5.
  72. Avelar R, Ortega JG, Tacutu R, Tyler E, Bennett D, Binetti P, et al. A Multidimensional Systems Biology Analysis of Cellular Senescence in Ageing and Disease. *Genome Biol*. 2020;21(91):1–22.
  73. Ambatipudi S, Horvath S, et al. DNA methylome analysis identifies accelerated epigenetic ageing associated with postmenopausal breast cancer susceptibility. *Eur J Cancer*. 2017;75:299–307.
  74. Hofstatter EW, Horvath S, Dalela D, Gupta P, Chagpar AB, Wali VB, et al. Increased epigenetic age in normal breast tissue from luminal breast cancer patients. *Clin Epigenetics*. 2018;10(112):1–11.
  75. Galamb O, Kalmár A, Barták BK, Patai Á V., Leiszter K, Péterfia B, et al. Aging related methylation influences the gene expression of key control genes in colorectal cancer and adenoma. *World J Gastroenterol*. 2016;22(47):10325–10340.
  76. Li T, Luo Z, Lin S, Li C, Dai S, Wang H, et al. MiR-185 targets POT1 to induce telomere dysfunction and cellular senescence. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(14):14791–14807.
  77. Rajaraman S, Choi J, Cheung P, Beaudry V, Moore H, Artandi SE. Telomere uncapping in progenitor cells with critical telomere shortening is coupled to S-phase progression in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(45):17747–17752.
  78. Kim W, Ludlow AT, Min J, Robin JD, Stadler G, Mender I, et al. Regulation of the Human Telomerase

- Gene TERT by Telomere Position Effect—Over Long Distances (TPE-OLD): Implications for Aging and Cancer. *PLoS Biol.* 2016;14(12):1–25.
79. P. Sykiotis G, Bohmann D. Keap1/Nrf2 signaling regulates oxidative stress tolerance and lifespan in *Drosophila*. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;14(1):76–85.
  80. Pérez RF, Tejedor JR, Bayón GF, Fernández AF, Fraga MF. Distinct chromatin signatures of DNA hypomethylation in aging and cancer. *Aging Cell.* 2018;17(3).
  81. Grants J, Hui T, et al. Altered microRNA expression links IL6 and TNF-induced inflammaging with myeloid malignancy malignancy Department of Microbiology and Immunology , Michael Smith Laboratories , University of Department of Molecular and Cellular Biology , Beckman Research In. 2020;1–29.
  82. Saini N, Roberts SA, Klimczak LJ, Chan K, Grimm SA, Dai S, et al. The Impact of Environmental and Endogenous Damage on Somatic Mutation Load in Human Skin Fibroblasts. *PLoS Genet.* 2016;12(10):1–25.
  83. Saini N, Giacobone CK, Klimczak LJ, Papas BN, Burkholder AB, Li JL, et al. UV-exposure, endogenous DNA damage, and DNA replication errors shape the spectra of genome changes in human skin. *PLoS Genet* [Internet]. 2021;17(1):1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1009302>
  84. Matteo A, Benaglio P, et al. Insights into the mutational burden of human induced pluripotent stem cells from an integrative omics approach Matteo. *Cell.* 2019;24(4):883–894.
  85. Franco I, Helgadottir HT, Moggio A, Larsson M, Vrtačnik P, Johansson A, et al. Whole genome DNA sequencing provides an atlas of somatic mutagenesis in healthy human cells and identifies a tumor-prone cell type. *Genome Biol.* 2019;20(1):1–22.
  86. Parrinello S. Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation. *Cell.* 2016;118(3):485–496.
  87. D.Wiley C, Velarde M, et al. Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. *Cell.* 2016;23(2):303–314.
  88. Lewis DA, Travers JB, Somani A, Spandau DF. The IGF-1/IGF-1R signaling axis in the skin: a new role for the dermis in aging-associated skin cancer. 2010;29(10):1475–1485.
  89. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular Senescence in Cancer and Aging. *Cell.* 2007;130(2):223–33.
  90. Brunet A, Berger SL. Epigenetics of aging and aging-related disease. *Journals Gerontol – Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(SUPPL. 1):17–20.
  91. Yu M, Hazelton WD, Luebeck GE, Grady WM, Hutchinson F, Hutchinson F, et al. Epigenetic aging: more than just a clock when it comes to cancer. 2020;80(3):367–374.
  92. Shawi M, Autexier C. Telomerase, senescence and ageing. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(1–2):3–10.

93. Gilley D, Tanaka H, Herbert BS. Telomere dysfunction in aging and cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(5 SPEC. ISS.):1000–10013.
94. Harman D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: A brief personal history, 1954–2009. *Biogerontology.* 2009;10(6):773–781.
95. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, Bocchetti M, Ferraro GA, Nicoletti GF, et al. Anti-inflammatory drugs as anticancer agents. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):1–29.
96. Ahmad A, Banerjee S, Wang Z, Kong D, Majumdar A, Sarkar F. Aging and Inflammation: Etiological Culprits of Cancer. *Curr Aging Sci.* 2010;2(3):174–186.
97. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, Travis RC, Tipper SJ, et al. Europe PMC Funders Group Insulin-like Growth Factor-I Concentration and Risk of Prostate Cancer: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur PMC Funders Gr.* 2018;21(9):1531–1541.
98. Mulvihill MJ, Cooke A, Rosenfeld-Franklin M, Buck E, Foreman K, Landfair D, et al. Discovery of OSI-906: A selective and orally efficacious dual inhibitor of the IGF-1 receptor and insulin receptor. *Future Med Chem.* 2009;1(6):1153–1171.