

MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA CARCINOGENESE MAMÁRIA - O PAPEL DAS SIRTUÍNAS

Epigenetic mechanisms in breast carcinogenesis - the role of sirtuins

Juliano Sartori¹ - Antonio Luiz Frasson²

¹ Médico, Especialização em Medicina Interna e Oncologia Clínica, Mestre em Saúde e Gestão do Trabalho (Saúde da Família) UNIVALI-SC, Doutorando em Gerontologia Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Professor da URI Câmpus de Erechim. E-mail: jsartori@uricer.edu.br

² Médico, Especialização em Mastologia, Pós-Graduação em Mastologia no Instituto Nacional de Tumores de Milão, Itália, Doutorado em Medicina (Radiologia) pela UFRJ, Coordenador do Centro de Mama da PUCRS, Professor Titular no Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Data do recebimento: 18/10/2014 - Data do aceite: 20/01/2015

RESUMO: O câncer de mama é uma doença heterogênea e molecular complexa com diferentes desfechos clínicos sendo um desafio à compreensão dos mecanismos epigenéticos envolvidos na carcinogênese e sua interação com novas moléculas. O objetivo deste artigo é apresentar uma revisão sobre o papel das sirtuínas na carcinogênese mamária. Foi utilizado o método analítico descritivo através da técnica de pesquisa bibliográfica de artigos originais e de revisão, publicados no período de 2003 a 2014. Sirtuínas (SIRT1-7) são uma família de proteínas intracelulares que, através da desacetilação das histonas exercem diversas funções enzimáticas para a transcrição gênica e manutenção da integridade do genoma. A perda da regulação epigenética por alterações na expressão destas proteínas tem implicação na carcinogênese mamária. As alterações na expressão da SIRT1 estão relacionados com a carcinogênese de forma ambígua tendo efeito de supressão tumoral em alguns casos e a hiperexpressão de SIRT1 relaciona-se à maior proliferação celular por diversos mecanismos e, conseqüentemente, maior agressividade biológica. A compreensão das vias epigenéticas moduladas pelas sirtuínas envolvidas na oncogênese contribui para a correlação de fenótipos moleculares do câncer de mama com seus prognósticos específicos e, o bloqueio farmacológico dessas moléculas, poderá se constituir em potenciais alvo terapêuticos.

Palavras-chave: Sirtuínas. Epigenética. Carcinogênese. Câncer de Mama.

ABSTRACT: Breast cancer is a complex heterogeneous disease with different molecular and clinical outcomes remaining a challenge to the understanding of the epigenetic mechanisms involved in carcinogenesis and its interaction with new molecules. The aim of this article was to present a review on the role of sirtuins in mammary carcinogenesis. A descriptive analytical method was used through technical literature research of original and revised articles published from 2003 to 2014. Sirtuins (SIRT1-7) are a family of intracellular proteins which through histone deacetylation perform various enzymatic functions for gene transcription and maintenance of the genome integrity. The loss of epigenetic regulation by changes in the expression of these proteins has implication in mammary carcinogenesis. Changes in the expression of SIRT1 are ambiguously related to carcinogenesis with tumor suppression effect in some cases and hyper-expression of SIRT1 is related to increased cell proliferation by different mechanisms and consequently increased biological aggressiveness. The understanding of the epigenetic modulated pathways by sirtuins involved in oncogenesis contribute to the correlation of molecular phenotypes of breast cancer with their specific prognoses. The pharmacological block of these molecules may constitute potential therapeutic target.

Keywords: Sirtuins. Epigenetics. Carcinogenesis. Breast Cancer.

Introdução

Nos últimos anos, as alterações epigenéticas ganharam espaço e maior interesse dos pesquisadores para a compreensão da complexidade dos processos de iniciação, perpetuação e progressão das diversas neoplasias malignas, dentre elas do câncer de mama. Epigenética são eventos fisiológicos que ocorrem no núcleo e citoplasma tendo como alvo a cromatina que, sem alterar a sequência do DNA, regulam a transcrição gênica. A programação epigenética é vital para o desenvolvimento e crescimento normal das células e está relacionada com diversos processos embriogênicos, expressão de genes tecido-específicos e silenciamento gênico (PRESEGUÉ-BOSCH; VAQUERO, 2011; WILTING; DANNENBERG, 2012). Vários são os mecanismos de regulação epigenética, porém as alterações na expressão gênica devido a modificações na acetilação da histona e a metilação do DNA na região promotora dos genes são as que tem sido

relacionadas com diversas doenças crônicas em humanos (HALL et al., 2013). As alterações epigenéticas não alteram a sequência de nucleotídeos no gene, o que as diferencia das mutações genéticas (WILTING; DANNENBERG, 2012).

Neste complexo cenário da oncogênese e suas vias de sinalização, e sob o olhar da carcinogênese mamária, um grupo de moléculas protéicas, conhecidas como sirtuínas, tem demonstrado importantes implicações epigenéticas nos processos oncogênicos (HAIGIS; GUARENTE, 2006; POLYAK, 2007; PRESEGUÉ-BOSCH; VAQUERO, 2011; LOCKE; CLARK, 2012). O Câncer de mama tem se apresentado como uma doença heterogênea e complexa com elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Apesar de inúmeros avanços e estratégias terapêuticas, ainda é a principal causa de mortalidade por câncer em mulheres, em diversos países (MALVEZZI et al., 2014).

No Brasil, estimativas do INCA (Instituto Nacional de Câncer), indicam que a

doença será responsável por 57.120 novos casos até o fim de 2014, representando 156 diagnósticos por dia. A taxa de incidência para a região Sul é de 71 casos para 100 mil mulheres. Em relação ao ano de 2012, são 4.440 ocorrências a mais da doença. O aumento da incidência é justificado pela adoção de um estilo de vida que compreende: maternidade tardia (depois dos 30 anos), nuliparidade, consumo de bebida alcoólica, sedentarismo e má alimentação que podem ocasionar o sobrepeso e a obesidade. Além desses fatores de risco, as mulheres com história familiar de câncer de mama, especialmente se uma ou mais parentes de primeiro grau (mãe ou irmãs), foram acometidas antes dos 50 anos, apresentam mais chances de desenvolver a doença. Se detectado na fase inicial, as chances de cura são de 90% a 99%. Nos estágios mais avançados da doença, elas caem para 40% a 50%. De acordo com o INCA, a taxa de mortalidade continua elevada, muito provavelmente porque a doença é diagnosticada em fases avançadas. A OMS (Organização Mundial da Saúde) projeta 27 milhões de novos casos de câncer para o ano de 2030 em todo o mundo e 17 milhões de mortes pela doença, sendo que os países em desenvolvimento serão os mais afetados, entre eles o Brasil (INCA, 2014).

Muitos fatores envolvidos na gênese do carcinoma de mama ainda são desconhecidos. Portanto, entender a heterogeneidade tumoral a partir das interações morfo-fisiológicas, bioquímicas, genéticas e epigenéticas, enfim do microambiente celular, com a compreensão de novos atores moleculares, é fundamental para estabelecer estratégias eficazes de tratamento e prevenção do câncer de mama (POLYAK, 2007; KRAVCHENKO et al., 2011).

O objetivo deste artigo foi apresentar uma revisão descritiva sobre o papel das sirtuínas na carcinogênese mamária.

Material e Métodos

Artigo de revisão descritiva, estruturado através de pesquisa bibliográfica realizada em artigos científicos (localizados nas bases de dados SciELO e Medline/Pub Med), em dissertações e teses (localizadas no portal da Capes) e em livros. Para a busca do material bibliográfico, foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: câncer de mama, carcinogênese, oncogênese, epigenética e sirtuínas e suas correlatas em inglês, breast cancer, carcinogenesis, oncogenesis, epigenetics and sirtuins. Foram consideradas publicações originais e de revisão, do período de 2003 a agosto de 2014, envolvendo o papel das sirtuínas na carcinogênese mamária.

Carcinogênese Mamária

O câncer de mama tem sua origem a partir de uma alteração mutacional genética e epigenética em uma única célula da unidade ducto-tubular da mama. Essa célula tronco embrionária ou somática desenvolve um clone celular alterado que se desenvolve e prolifera de acordo com as características fenotípicas que adquire a partir da exposição a novos danos ao DNA, instabilidade do genoma e perda da integridade dos mecanismos de reparo dessas modificações (POLYAK, 2007; HARTWIG et al., 2014).

A teoria do modelo hierárquico de carcinogênese tem o seu início a partir de células tronco ou progenitoras, independente de ser esporádico ou hereditário, sendo que a oncogênese ocorre devido à desregulação na sua função de autorenovação, e assim o tumor preservaria um nicho de células com as propriedades das células tronco (CARVALHO, 2007; HARTWIG et al., 2014).

Neste modelo, a célula tronco geneticamente modificada pode evoluir para uma das duas linhagens de células neoplásicas

mamárias: as células epiteliais luminais, que expressam receptores hormonais ou estrogênicos, e as células basais mioepiteliais, que formam tumores basaloides, sem expressão de receptores hormonais. Na medida em que eventos genéticos e epigenéticos ocorrem neste clone celular alterado, o tumor se diferencia em subtipos de fenótipos de acordo com a expressão de genes e perfis moleculares distintos. Assim, de acordo com a expressão de receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP) e expressão de proteínas HER-2 (proteínas receptoras trans-membrana da família tirosina-quinases) nas células tumorais, são classificados em cinco subtipos moleculares de câncer de mama: basal-like, luminal A, luminal B, HER2 + / ER, e normal breast-like (SOTIRIOU; PHIL; PUZSTAI, 2009).

Estas características moleculares representam fenótipos malignos diferentes e, conseqüentemente, desfechos clínicos e prognósticos distintos, requerendo estratégias de manuseio terapêutico específico (SOTIRIOU; PHIL; PUZSTAI, 2009). Em geral, os tumores basais, triplos negativos (expressão negativa de: RE, RP-, HER-2-) tem pior prognóstico enquanto que os luminais A, melhor prognóstico (LIEDTKE et al., 2013).

É importante salientar que o modelo estocástico de carcinogênese preconizava que o processo iniciador tinha origem em uma modificação genética em qualquer tipo de célula adulta, seja epitelial luminal ou mioepitelial. De qualquer forma a aceitação desse modelo de carcinogênese mamária, a partir de células tronco ou progenitoras, não implica que todos os cânceres tenham obrigatoriamente essa origem (BARROS, 2010; VERSCHUUR-MAES et al., 2012; HARTWIG et al., 2014).

Os estudos em carcinogênese mamária tem como alvo as células epiteliais tumorais enquanto que outras células (estroma) que

compõem o microambiente não foram talvez exploradas o suficiente, como as células mioepiteliais, endoteliais, fibroblastos, miofibroblastos, leucócitos, e outros tipos celulares. Estas células, classicamente não epiteliais, podem modular a especificidade do tecido normal da mama, bem como participar da diferenciação, crescimento, sobrevivência, polaridade e até comportamento invasivo de células tumorais (VERSCHUUR-MAES; DE BRUIN; VAN DIEST, 2012; ZARDAVAS; BASELGA; PICCART, 2013). Estas evidências instigam a perspectiva de desenvolvimento de novos modelos experimentais de carcinogênese mamária e permitem a concepção de alvos terapêuticos anticâncer dirigidos a outras subpopulações celulares e moleculares envolvidas na proliferação neoplásica da mama.

O carcinoma mamário pode ser classificado, de acordo com a origem do evento de iniciação genética, em hereditário (familiar) ou esporádico. Todo processo oncogênico tem origem genética e epigenética; entretanto, somente 5 a 10% são considerados hereditários com transmissão e herança de suscetibilidade familiar (BARROS, 2010). Alguns genes supressores herdados quando mutados estão relacionados com o carcinoma de mama. Dentre eles estão o BRCA 1 e 2 (breast cancer 1 ,2), TP53, PTEN, CDH1, STK1 e ATM (POLYAK, 2007). As mulheres com mutação nos genes BRCA 1 e 2 representam o grupo de maior importância epidemiológica na hereditariedade pois apresentam risco de desenvolvimento do carcinoma de mama ao longo da sua vida na ordem de 50 a 80%, além de risco cumulativo de câncer de ovário, em torno de 15 a 40% (GOMES et al., 2011).

As mulheres que expressam mutação no gene BRCA 1 apresentam carcinomas caracterizados por comportamento biológico de alto grau, expressão negativa de receptores de estrogênio e progesterona, e expressão negativa de HER-2 conhecidos como triplo

negativos. Os perfis fenótipo basal-like e triplo negativos, correspondem a um grupo de neoplasias mamárias de pior prognóstico com maior probabilidade de gerarem metástases a distância maior predominância de metástases viscerais do que ósseas (SOTIRIOU; PHIL; PUZSTAI, 2009; LIEDTKE et al., 2013). Já as mulheres que expressam mutações conjuntas em BRCA 1 e BRCA 2 desenvolvem neoplasias do tipo carcinoma ductal invasivos ou infiltrativos que apresentam características clínicas e biológicas semelhantes aos cânceres esporádicos (BARROS, 2010).

Atualmente, identificar grupo de mulheres na população em geral que apresentam mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, é uma importante estratégia para rastreamento da suscetibilidade adquirida do câncer de mama. Um estudo populacional aleatório realizado no Rio de Janeiro para identificar a prevalência de mutações BRCA1 e BRCA2 em mulheres portadoras de câncer de mama, observou que as mutações não são incomuns, e sugere que seja estimulada a testagem genética para rastreamento em mulheres brasileiras (GOMES et al., 2011).

A mutação BRCA1, além de proporcionar um risco cumulativo significativo de desenvolvimento de carcinoma mamário, está relacionado com o fenótipo basal-like, que epidemiologicamente, acomete principalmente as mulheres jovens e, além disto, este subtipo molecular apresenta maior dificuldade de ser diagnosticado precocemente por mamografia, devendo ser incluídas outras estratégias de rastreamento como a ressonância nuclear magnética das mamas (BARROS, 2010).

Epigenética – Sirtuínas

O interesse no estudo da epigenética e sua relação com a oncogênese mamária evoluíram rapidamente nos últimos anos pela

compreensão de que as modificações na expressão de genes reguladores da proliferação celular são também motivadas por mecanismos moleculares epigenéticos complexos. Acredita-se que as alterações epigenéticas podem estar envolvidas inclusive em processos de variação da heterogeneidade tumoral (LOCKE; CLARK, 2012).

As alterações fenotípicas que ocorrem na estrutura do DNA e da cromatina sem alterar a sequência de nucleotídeos podem ocasionar a instabilidade do genoma (LOCKE; CLARK, 2012). A expressão gênica é controlada por vários mecanismos epigenéticos e, dentre estes, a metilação do DNA e a acetilação das histonas são os mais importantes no processo de regulação da transcrição gênica (WILTING; DANNENBERG, 2012).

Sirtuínas (SIRT) são uma família de proteínas que tem como alvo a desacetilação das histonas (HDAC) e, para exercer sua função enzimática, requerem um co-fator enzimático, o NAD⁺. Fisiologicamente catalisam a remoção de grupos acetil, levando a condensação da cromatina e repressão transcricional, mantendo a regulação da expressão gênica (PRESEGUÉ-BOSCH; VAQUERO, 2011; YUAN; SU; CHEN, 2013). Estas moléculas estão relacionadas com a regulação do processo de silenciamento celular e implicadas em diversos mecanismos vitais da célula, como apoptose, inflamação, diferenciação e crescimento, envelhecimento, angiogênese, reparo do DNA, stress e balanço energético (CHACKRABARTY; BALARAM; CHANDRASEKARAN, 2011; PRESEGUÉ-BOSCH; VAQUERO, 2011; HALL et al., 2013).

As sirtuínas desempenham um importante papel para a manutenção da integridade do genoma, pois tem a capacidade de detectar mudanças no metabolismo e homeostase energética, além de coordenar respostas para

a manutenção desse equilíbrio. A regulação epigenética, modulada pelas sirtuínas, é fundamental para a regulação da cromatina em resposta às agressões ambientais (PRESEGUÉ-BOSCH; VAQUERO, 2011; HALL et al., 2013).

Existem 7 sirtuínas identificadas nos humanos (SIRT1-7), que são diferentes na sua estrutura entre si e classificadas de acordo com seus domínios ligados ao NAD⁺ e ao Zinco (RAJENDRAN et al., 2011; HALL et al., 2013). Apesar das semelhanças estruturais, as sirtuínas (SIRT1-7) estão localizadas em pontos diferentes e estratégicos no ambiente celular. As evidências experimentais demonstraram que as funções fisiológicas e metabólicas de cada grupo de sirtuínas, também são diferentes entre si e dependem dos substratos envolvidos (YUAN; SU; CHEN, 2013).

Quanto à localização intracelular predominante das sirtuínas, tem-se a seguinte disposição: SIRT1 no núcleo e citoplasma, SIRT 2 no citoplasma, SIRT 3 no núcleo e mitocôndria, SIRT 4 e SIRT 5 na mitocôndria, SIRT 6 no núcleo e, SIRT 7 no nucléolo (RAJENDRAN et al., 2011).

No processo fisiológico de transcrição gênica, as sirtuínas são acetiladas e regulam o fluxo metabólico e o reparo do DNA. Portanto, estas proteínas estariam em estado de desacetilação nas células. Estados de estresse celular ou jejum podem induzir desacetilação seletiva de proteínas, evidenciando aumento da atividade das sirtuínas. Evidências mostram forte relação dessas moléculas com o estresse oxidativo e envelhecimento (RAJENDRAN et al., 2011; HALL et al., 2013).

A perda da regulação epigenética na expressão das sirtuínas, tem sido relacionada com diversos processos inflamatórios influenciadores na patogênese de doenças

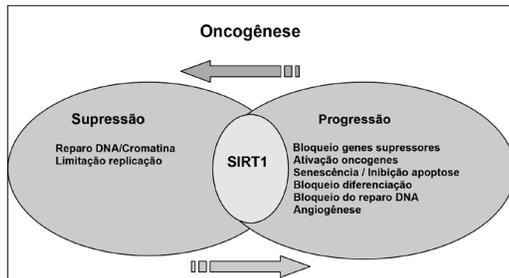
crônicas dos sistemas cardiovascular, neurológico, reumatológico e na gênese das malignidades, dentre elas do câncer de mama (FORD; JIANG; MILNER, 2005; HAIGIS; GUARENTE, 2006; HELTWEG et al., 2006; PRESEGUÉ-BOSCH; VAQUERO, 2011; HARJES; BENSAAAD; HARRIS, 2012; MOORE; DAI; FALLER, 2012).

Todas as sirtuínas de mamíferos, exceto a SIRT5, foram descritas no envolvimento da tumorigênese. As funções das sirtuínas na carcinogênese são complexas e podem contribuir em ambas as situações: na proliferação e promoção tumoral ou estar envolvidas na supressão tumoral, de acordo com o substrato do contexto celular e molecular (YUAN; SU; CHEN, 2013).

A SIRT1 tem despertado maior interesse investigativo devido à sua relação com a oncogênese dos tumores sólidos, dentre eles do câncer de mama. Na maquinaria intracelular mediada por diversas moléculas, a SIRT1 atua de forma ambígua, tendo uma associação com forças supressivas nos processos tumorais e evidências demonstram íntima relação com a carcinogênese estimulando a proliferação celular (PRESEGUÉ-BOSCH; VAQUERO, 2011; HALL et al., 2013).

A função de supressão tumoral exercida pela ação da SIRT1, relaciona-se à capacidade de aumentar a estabilidade do genoma, através de reparo do DNA e da cromatina e, pela inibição da replicação livre das células. Já a oncogênese é estimulada pela inibição da apoptose celular, senescência, bloqueio da diferenciação celular e de genes supressores, ativação de oncogenes, promoção do crescimento e expansão clonal, estimulação da angiogênese e vasodilatação (PRESEGUÉ-BOSCH; VAQUERO, 2011; YUAN; SU; CHEN, 2013). A figura 1 apresenta a descrição dos mecanismos de ação da SIRT1 na carcinogênese.

Figura 1 - Descrição dos mecanismos de ação da SIRT1 na carcinogênese.



Evidências apontam que a SIRT1 é fundamental para a sinalização ou modulação da ação do estrógeno na ligação com o receptor do estrógeno no câncer de mama. Os receptores de estrógenos desempenham papel fundamental na regulação do desenvolvimento e nas funções da glândula mamária. A relação do estrogênio no processo de iniciação e progressão tumoral é bem conhecida e estima-se que em torno de 70% dos carcinomas mamários expressem positividade para estes receptores (SELVAKUMAR et al., 2011). Desta forma, a hiper-expressão da SIRT1, pode estar relacionada com o comportamento biológico do câncer de mama por desestabilização da regulação dos receptores de estrogênio ou através da ativação em outros substratos como o P53 (ASHRAF et al., 2011).

Outras pesquisas, no entanto, indicam um papel supressor de tumor para a SIRT1. O câncer de mama com mutação em BRCA1 apresentou significativamente níveis mais baixos de expressão de SIRT1 nas células mutadas e o restabelecimento dos níveis de SIRT1 nestas células resultou na inibição de crescimento do tumor, possivelmente por regulação epigenética (YUAN; SU; CHEN, 2013).

A SIRT1 desempenha um papel importante na regulação celular e resposta ao stress em células de mamíferos, promovendo a

sobrevivência celular através da inibição da apoptose e da senescência celular. Inúmeros substratos de ação para a SIRT1 tem sido identificados, entre eles, P53, Fatores de transcrição FOXO, receptor gama de peroxissomo e Ku-70. Em um estudo que utilizou um inibidor específico de SIRT1, o sirtinol, em um modelo de carcinoma mamário humano, MCF-7, observou-se inibição da proliferação e crescimento celular mediada por uma via de sinalização Ras-MAPK(OTA et al., 2006).

Evidências clínicas consistentes identificaram que a modificação na expressão da SIRT1, em pacientes com câncer de mama, especificamente a hiperexpressão da SIRT1, foi associada à maior proliferação de células neoplásicas, menor diferenciação celular e, conseqüentemente, maior taxa de recorrência do tumor e menor sobrevida global câncer-específica (DERR et al., 2014).

Perspectivas Futuras- Drogas Alvo Moleculares

A compreensão do amplo espectro de alterações genômicas e epigenômicas que atuam na carcinogênese mamária bem como da complexidade hierárquica das células e do estroma envolvidos, mudou a maneira e a lógica de desenvolvimento de novas drogas alvo específicas. É neste cenário que emergem as sirtuínas como potenciais alvos para o tratamento clínico do câncer (HALL et al., 2013; YUAN; SU; CHEN, 2013).

Há aproximadamente 10 anos, estudos têm demonstrado algumas formas e mecanismos através dos quais o bloqueio ou inibição da desacetilação das histonas podem regredir a proliferação das células neoplásicas, constituindo-se em importantes agentes alvo terapêuticos (JOHNSTONE; LICHT, 2003). A inibição da desacetilação

das histonas pode ocorrer através de três mecanismos básicos: inibição da proliferação celular, indução de apoptose e alteração na sinalização angiogênica. O bloqueio da proliferação celular pode ocorrer por aumento do receptor nuclear responsável pela diferenciação celular, reversão da repressão por fusão de fatores de transcrição ou hiperexpressão de repressores, indução de P21 e diferenciação celular, reativação do silenciamento de genes de supressão tumoral em combinação com a inibição da metilação do DNA transferase e supressão do gene da expressão da telomerase (JOHNSTONE; LICHT, 2003; YUAN; SU; CHEN, 2013; ZARDAVAS; BASELGA; PICCART, 2013).

Os inibidores da desacetilação das histonas (HDAC) atuam para reativar a expressão do gene ERS1PGR em carcinomas mamários que não expressam positividade para receptores de estrogênio. A via de super-expressão de CDH1 que codifica a E-caderina também é ativada com a inibição da desacetilação das histonas (HDAC). O perfil molecular de carcinoma mamário com fenótipo triplo negativo tem sido alvo de experimentos com inibidores de HDAC. Outra atuação farmacológica destas moléculas inibidoras de HDAC é melhorar a sensibilidade das células ao trastuzumab, um potente inibidor da via Her-2 (ZARDAVAS; BASELGA; PICCART, 2013).

Além disto, a atuação dos inibidores seletivos da SIRT1 em combinação com quimioterapia, foram recentemente descritos em experimentos com camundongos. Observou-se um sinergismo na eficácia quando estes inibidores foram combinados, ao fluorouracil (5-Fu) e temozolamida (TMZ) e, aplicados em células do câncer mamário ocasionando uma redução da proliferação e viabilidade das células neoplásicas. Tais evidências apontam um modelo lógico que poderá ser utilizado na

terapêutica do carcinoma de mama (HWANG et al., 2014).

Considerações Finais

Os avanços no campo bio-molecular permitiram, nos últimos anos, através da incorporação de novas técnicas biológicas, a identificação e compreensão das vias específicas de sinalização celulares e seus substratos moleculares implicados na carcinogênese mamária. Estudar diretamente o genoma e epigenoma possibilitou uma melhor compreensão da patogênese do câncer nas suas diversas dimensões moleculares. Com estes conhecimentos é possível entender a correlação entre o perfil molecular do carcinoma de mama e seus desfechos clínicos, proporcionando, na prática clínica, diagnósticos mais precisos com perspectivas de tratamento alvo-dirigidos em diversos pontos críticos da carcinogênese.

A compreensão das interações moleculares na oncogênese, além de permitir a identificação de novos biomarcadores e seus fenótipos malignos correspondentes, poderá propiciar o desenho racional de alvos terapêuticos mais eficazes e possíveis estratégias mais eficientes para a prevenção e diagnóstico precoce dessa complexa e heterogênea neoplasia, que é o câncer de mama.

Nesse contexto, as sirtuínas são moléculas emergentes que despertam profundo interesse de pesquisadores para desvendar seu real papel na carcinogênese mamária. Além de explorar suas funções com objetivo prático de melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida de pacientes portadoras de câncer de mama, poderá contribuir para a identificação de populações de maior risco que deverão ser submetidas a medidas de rastreamento mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- ASHRAF, N. et al. Altered sirtuin expression is associated with node-positive breast cancer. **British Journal of Cancer** [2006];v. 95, p.1056–1061 doi:10.1038/sj.bjc.6603384.
- BARROS, A.C.S.D. Bases moleculares para a prevenção do câncer de mama. In: ANTUNES RCP; Perdicas AAM. **Prevenção do Câncer**. Barueri, São Paulo: Manole, 2010, p.255 - 277.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2012.
- CARVALHO F.M. Histopatologia. In: BARROS ACSD; BUZAID AC. **Câncer de Mama: tratamento multidisciplinar**. São Paulo: Dendrix, 2007, p.3-25.
- CHACKRABARTY, S.P.; BALARAM, H.; CHANDRASEKARAN, S. **Sirtuins**: multifaceted drug targets. *Current Molecular Medicine*. 1875-5666, 2011 Dec 1, v.11, Issue 9. Database: MEDLINE. Acesso em: 18 dez 2012.
- DERR, R.S. et al. High nuclear expression levels of histone-modifying enzymes LSD1, HDAC2 and SIRT1 in tumor cells correlate with decreased survival and increased relapse in breast cancer patients. **BMC Cancer** [2014]; v.14, n.604. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/604>>. Acesso em: 15 out 2014.
- FORD, J.; JIANG, M.; MILNER, J. Cancer-specific functions of sirt1 enable human epithelial cancer cell growth and survival. **Cancer Res.** [15 nov 2005]; v.65, n. 22, p. 10457-10463. Disponível em: <<http://www.sbec.org.br>>. Acesso em: 05 out 2012.
- GOMES, M.C.B. et al. Prevalência da mutação BRCA 1 e BRAC 2 em pacientes com câncer de mama em uma população do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, 2011; v. 8, n. 27, p.24-28.
- HAIGIS, M.C; GUARENTE, L. Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging and calorie restriction. **Genes & Development**. [2006]; v. 20, p.2913-2921. Disponível em: <<http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.1467506>>. Acesso em: 10 nov. 2012.
- HALL et al. The sirtuin family's role in aging and age-associated pathologies. **J Clin Invest**. 2013; v.123, n.3, p.973–979. doi:10.1172/JCI64094.
- HARJES, U.; BENSAD, K.; HARRIS, A.L. Endothelial cell metabolism and implications for cancer therapy. **British Journal of Cancer**. [2012];v.107, p,1207-1212. Disponível em: <<http://www.sbec.org.br>>. Acesso em: 11 out 2012.
- HARTWIG, F.P. et al. Oncogenic somatic events in tissue-specific stem cells: A role in cancer recurrence?. **Ageing Research Reviews**,13 (2014) p.100–106. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2013.12.004>>. Acesso em: 04 dez 2013.
- HELTWEG, B. et al. Antitumor activity of a small-molecule inhibitor of human silent information regulator 2 enzymes. **Cancer Res.** [15 apr 2006];v. 66, n. 8, p.4368-4377. Disponível em: <<http://www.sbec.org.br>>. Acesso em: 10 set 2012.
- HWANG, B-J. et al. Histone/protein deacetylase SIRT1 is an anticancer therapeutic target. **Am J Cancer Res.** [2014]; v.4, n.3, p.211-221.
- JOHNSTONE, R.W.; LICHT, J.D. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: Is transcription the primary target?.**Cancer Cell**. 2003, v. 4, p.13-18.

- KRAVCHENKO, J. et al. Breast cancer as heterogeneous disease: contributing factors and carcinogenesis mechanisms. **Breast Cancer Res Treat** [2011]; v. 128, p.483-493. DOI 10.1007/s10549-011-1347-z.
- LIEDTKE, C. et al. The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** [2013];v. 138, p.591-599, DOI 10.1007/s10549-013-2461-x.
- LOCKE, W.J.; CLARK, S.J. Epigenome remodeling in breast cancer: insights from an early model of carcinogenesis. **Breast cancer Research**, 2012, v. 14, n.215.
- MALVEZZI, M. et al. European cancer mortality predictions of the year 2014. **Annals of Oncology**, 2014;25:1650-1656.
- MOORE, R.L.; DAI, Y.; FALLER, D.V. Sirtuin1 (SIRT1) and steroid hormone receptor activity in cancer. **GJournal Of Endocrinology**. [2012]; 213:37-48. Disponível em: <http://www.endocrinology-journals.org/doi/10.530/joe-11-0217>. Acesso em: 10 nov 2012.
- OTA, H. et al. Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells. **Oncogene** [2006];25, 176-185. DOI:10.1038/sj.onc.1209049; published online 19 September 2005.
- POLYAK, K. Breast cancer: origins and evolution 2007. **J Clin Invest**, 117:3155-3163.
- PRESEGUÉ-BOSCH, L.; VAQUERO, A. The dual role of sirtuins in cancer. **Genes & Cancer**. [2011];2(6)648-662. Disponível em: <http://www.sboc.org.br>. Acesso em: 10 nov 2012.
- RAJENDRAN, R. et al. Sirtuins: Molecular Traffic Lights in the Crossroad of Oxidative Stress, Chromatin Remodeling, and Transcription. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**,[2011];1-17. ID 368276 doi:10.1155/2011/368276.
- SELVAKUMAR, E. et al. SIRT1 Is Essential for Oncogenic Signaling by Estrogen/ Estrogen Receptor a in Breast Cancer. **Cancer Res**, [2011]; v.17, n.21, p.6654-64.
- SOTIRIOU, C.; PHIL, D.; PUZSTAI, L. Gene-expression Signatures in Breast Cancer. **N Engl J Med**. [2009]; 360:790-800. Disponível em: www.nejm.org-AMRIGS Erechim. Acesso em: 19 fev 2009.
- VERSCHUUR-MAES, A.H.J.; DE BRUIN, P.C.; VAN DIEST, P.J .Epigenetic progression of columnar cell lesions of the breast to invasive breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, [2012]; 136:705-715 DOI 10.1007/s10549-012-2301-4.
- WILTING, R.H.; DANNENBERG, J.-H. Epigenetic mechanisms in tumorigenesis, tumor cell heterogeneity and drug resistance. **Drug Resistance Updates**, [2012]; v.15, p.21-38. Disponível em: <http://www.sboc.org.br>. Acesso em: 10 nov 2012.
- YUAN, H.; SU, L.; CHEN, W.Y. The emerging and diverse roles of sirtuins in cancer: a clinical perspective. **OncoTargets and Therapy**. 2013, v.6, p.1399-1416.
- ZARDAVAS, D.; BASELGA, J.; PICCART, M. Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. **Nat. Rev. Clin. Oncol**. 2013, v.10, p.191-210.