

Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer

Ageing: major risk factor for cancer

Marcos Mendes da Silva*, Valquíria Helena da Silva**

Recebido: 21/9/04

Aprovado: 19/1/05

Resumo

O envelhecimento é um novo desafio para a saúde pública contemporânea, bem como um fator de risco para a oncogênese devido às alterações funcionais próprias do idoso. Assim, este trabalho visa analisar os principais fatores que permitem associar o envelhecimento ao processo oncogênico. Os danos ao DNA são condições básicas para a perda da homeostase tecidual, o crescimento celular desordenado e a desregulação da apoptose. As mutações no gene *p53* são as lesões genéticas mais comuns no câncer humano, presentes em mais de 50% de todos os casos da doença. Outras lesões afetam os genes *myc*, *ras*, *Rb*, entre outros, pois induzem a divisão celular ilimitada. No envelhecimento há uma importante queda imunológica que está aliada ao desenvolvimento de alterações morfológicas celulares incluindo também as células do sistema imune, determinantes de irregularidade nuclear como as modificações nos telômeros e na síntese de telomerase, considerados elementos de estabilização genética essenciais nas terminações cromossômicas, além de alterações na fosforilação oxidativa mitocondrial formando espécies reativas de oxigênio, que danificam as proteínas e o DNA. Há uma redução na síntese de ácidos nucleicos e alteração nas proteínas estruturais, sistemas enzimáticos, receptores celulares e fatores de transcrição que podem determinar a oncogênese. O envelhecimento está ligado ao aumento da incidência de câncer devido a diversas alterações fisiológicas relacionadas à idade, que determinam conjuntamente alterações moleculares que combinadas a fatores mitogênicos e associados à insuficiência e desregulação do sistema imunológico favorecem a proliferação celular podendo provocar o aparecimento de câncer em idosos.

Unitermos

Câncer; envelhecimento; imunidade; oncogenes; senescência.

Abstract

Ageing is a new challenge for contemporary public health, as well as a risk factor for oncogenesis because of the characteristic functional alterations of the elderly. Hence, this work intends to analyze the major factors allowing the association of ageing

to the oncogenic process. DNA damage is a basic condition for the loss of tissue homeostasis, disorganized cell growth and apoptosis dysregulation. Mutations of *p53* gene are the most frequent genetic lesions in human cancer, being found in more than 50% of all cases of the disease. Other lesions include genes such as *myc*, *Rb*, *ras*, among others, promoting unlimited cell division. During ageing there is a significant drop of the immunological defenses, besides the development of morphological cell alterations, also including cells from immune system, that determine nuclear irregularity such as modifications in telomeres and in telomerase synthesis, essential elements of genetical stabilization of chromosome terminals, in addition to changes in mitochondrial oxidative phosphorylation generating reactive oxygen species that are able to damage proteins and DNA. Nucleic acid synthesis is reduced in addition to changes in structural proteins, enzymatic systems, cell receptors and transcription factors that lead to oncogenesis. Ageing is associated to a higher cancer incidence because of several age-related physiological changes, that collectively generate molecular changes that combined to mitogenic factors and the insufficiency and dysregulation of immunological system favor cell proliferation and may result in the development of cancer in the elderly.

Keywords

Cancer; ageing; immunity; oncogenes; senescence.

Introdução

O processo de envelhecimento vem sendo visto como um dos maiores desafios da saúde pública contemporânea, uma vez que em países desenvolvidos representa uma parcela significativa da população e em países em desenvolvimento, como o Brasil, o aumento da população idosa tem índices de crescimento muito maiores que os da população em geral¹. Paralelamente a isso se constatou que um importante fator de risco para o câncer é o envelhecimento².

Com base nesses fatos, este trabalho tem como objetivo analisar os principais fatores que permitem associar o envelhecimento ao processo oncogênico, identificando as

Faculdade de Medicina do ABC.

* Professor Auxiliar de Ensino da Disciplina de Fisiologia e Patofisiologia da FMABC. Professor Instrutor da Disciplina de Fisiologia da FCMSCSP.

** Acadêmica do 3º ano de Medicina da FMABC.

alterações moleculares associadas a oncogênese provenientes do envelhecimento, tais como: os mecanismos regulatórios da proliferação e apoptose celular, expressão dos genes supressores de tumor e oncogenes, a ação das espécies reativas de oxigênio (radicais livres) e a resposta imune associada ao envelhecimento³.

Oncogênese

As neoplasias malignas (ou câncer) provêm de alterações no processo apoptótico e/ou proliferação celular gerando um desequilíbrio (heterostase), favorecendo acúmulos desordenados de células, que vão dar origem a um neoplasma (tumor) capaz de gerar sinais e sintomas que se caracterizam como câncer⁴.

O dano ao DNA é a condição básica para a perda da homeostase tecidual e conseqüente crescimento desordenado das células³. Os genes que regulam a proliferação de células normais ocorrem diante de mecanismos que contribuem com o aumento no número celular e àqueles que o inibem. Paralelamente, há duas vias de mutação, uma em direção à proliferação descontrolada da célula e outra na capacidade de invasão dessas células. A primeira via trata-se de um gene estimulatório hiperativo, em que essa mutação possui efeito dominante, mas somente uma das duas cópias desse gene sofre mudança, e o gene alterado é chamado de oncogene e o alelo normal, proto-oncogene. E a segunda é determinar um gene inibitório inativo cuja mutação tem efeito recessivo, isto é, ambas as cópias do gene devem ser inativadas ou deletadas para liberar a célula do mecanismo inibitório e o gene deletado é chamado de gene supressor de tumor⁵. Até o momento, mais de 50 proto-oncogenes foram descobertos e cada um deles pode-se converter em um oncogene que vai exercer papel dominante nos cânceres de um tipo ou outro. Existem três formas de um proto-oncogene ser convertido num oncogene: deleção ou mutação de ponto nas seqüências codificadas, amplificação da expressão gênica e rearranjo cromossômico. Um único oncogene não é suficiente para transformar uma célula normal em uma célula cancerosa, mas uma ação sinérgica de dois ou mais oncogenes específicos podem tornar uma célula normal em cancerosa⁶.

A disfunção de alguns genes supressores como *p53* e *Rb* ou proto-oncogenes: *myc* e *ras*, que se relacionam com a perda de controle da atividade replicativa celular, podendo aumentar a chance de mutação genética e conseqüente surgimento do câncer⁶. As mutações no gene *p53* são as lesões genéticas mais comuns no câncer humano, presentes em mais de 50% de todos os casos da doença e 75% nos casos de câncer colorretal. Foi observado que o aumento artificial da proteína *p53* normal em cultura de células inibe a proliferação celular. A proteína *p53* se liga ao DNA e induz a transcrição de outro gene regulador, cujo produto é uma proteína de 21 kDa que se liga ao complexo da ciclina G_1 com a proteína Cdk-2 que normalmente serve para dirigir a célula na passagem do ponto de parada do ciclo

celular G_1 , impedindo a célula de progredir para a fase S e replicar o DNA, resultando num atraso em G_1 ou morte por apoptose^{7,8}. As células que não apresentam o gene *p53* falham em mostrar essa resposta, pois continuam se dividindo e replicando o DNA, sem pausa para reparo de quebras ou outras lesões do DNA causadas por irradiação danificadora, resultando para a célula em morte ou, pior, em sobrevivência e proliferação, que com um genoma danificado pode gerar o câncer. Em condições de normalidade há geralmente pouca proteína *p53* nas células⁶.

O gene *Rb* é normalmente expresso em quase todas as células do corpo e seus produtos parecem atuar como um dos principais freios da progressão do ciclo da divisão celular. A proteína *Rb* se altera entre um estado fosforilado e não-fosforilado em todo o ciclo, e em células que foram removidas do ciclo são mantidas não-fosforiladas. À medida que permanece não-fosforilada, *Rb* se liga fortemente a certos genes de proteínas reguladoras, e, dessa forma, impede-as de atuar no núcleo a fim de promover a replicação do DNA e a perda do gene mantém a célula livre desse impedimento⁶.

Membros da família *myc* são proto-oncogenes freqüentemente muito expressos ou amplificados em cânceres. A proteína *myc* normalmente atua no núcleo como um sinal para proliferação celular; quantidades excessivas de *myc* induzem as células a continuarem no ciclo de divisão celular em circunstâncias em que uma célula normal pararia⁶. Assim como os membros da família *ras* que incluem o H-, K- e N-*ras*, codificam proteínas ligadas ao GTP que transduzem sinais mitogênicos que ativam receptores de tirosina quinase. A amplificação do proto-oncogene *ras* e mutações que ativam a produção de proteínas *ras* são freqüentemente observadas em células tumorais, assim como a ativação permanente da expressão do gene *ras* pode transformar células normais em linhagens de células imortais. Cerca de 30% de todos os tumores humanos e mais de 95% dos cânceres de pâncreas contêm mutações do K-*ras*⁹.

É importante ressaltar também que cerca de 15% dos cânceres humanos, no mundo, originam-se por mecanismos que envolvem vírus. Em humanos, principalmente, o vírus DNA e não o retrovírus⁶.

Envelhecimento

Atualmente o envelhecimento é visto como um fenômeno multifatorial, e os fatores fundamentais são de origem genética e ambiental¹⁰. Os mecanismos genéticos são modulados através da manutenção e reparação celular, pois o acúmulo de mutações ao acaso, combinadas com fatores genéticos e ambientais, como a expressão de "genes específicos do envelhecimento" relacionados com a idade, formam os fenótipos individuais para o envelhecimento¹¹.

Diversas funções celulares diminuem progressivamente com a idade. A fosforilação oxidativa mitocondrial torna-se reduzida, assim como a síntese de ácidos nucléicos e de proteínas estruturais e enzimáticas, receptores celulares e

fatores de transcrição. As células senescentes têm uma capacidade diminuída na captação de nutrientes e no reparo de lesão cromossômica. As alterações morfológicas nas células em envelhecimento incluem núcleos irregulares e com lobos anormais, mitocôndrias pleomórficas, retículo endoplasmático reduzido e aparelho de Golgi distorcido. Paralelamente, há um acúmulo constante do pigmento lipofuscina, que representa um produto da peroxidação lipídica e uma evidência de lesão oxidativa; produtos finais resultantes da glicosilação não-enzimática são capazes de realizar entrecruzamento de proteínas adjacentes, importantes não só no envelhecimento, mas também no diabetes, e seu acúmulo intracelular pode resultar no aparecimento de doenças¹².

A exposição ao oxigênio e o encurtamento do telômero dirige o processo normal de envelhecimento. Quando o organismo encontra condições alostáticas aparecem danos intracelulares em diversas macromoléculas, que aceleram o processo de envelhecimento. Por outro lado, os organismos possuem múltiplos sistemas de reparo e conseqüentemente se protegem contra a alostase (ou estresse) que induz senescência prematura. Além desses fatores ambientais, diversos traços genéticos predispõem individualmente ao envelhecimento prematuro ou ao natural aumento da longevidade. Enquanto as bases genéticas de síndromes de envelhecimento prematuro são bem conhecidas, como a síndrome de Werner, a identificação de genes específicos da longevidade ainda é muito pouco conhecida¹¹.

A senescência celular, também conhecida como a capacidade finita de replicação celular, ocorre na maioria das células do nosso organismo, exceto nas células germinativas, células progenitoras e certamente em muitos tipos de células cancerosas⁵. A telomerase – conhecida como TERT – é uma transcriptase reversa expressa em células germinativas, progenitoras e em muitos tipos de células cancerosas que catalisam a adição das seqüências TTAGGG no final dos cromossomos, formando o telômero¹¹. Devido à ausência da ação da telomerase em muitas células somáticas, o comprimento do telômero vai diminuindo a cada divisão celular, até atingir um nível crítico em que a célula entra em senescência^{11,13,14}. Embora a telomerase venha sendo foco de intensas pesquisas, alguns aspectos básicos da biologia dos telômeros ainda são desconhecidos, contudo seu melhor conhecimento permitirá o uso potencial de telomerase humana na construção de tecidos, podendo-se tratar grande variedade de doenças e dar melhores condições de tratamento às enfermidades decorrentes do envelhecimento¹¹.

Atualmente surgem estudos indicativos de que a diminuição do telômero é fortemente modulada pela taxa de estresse oxidativo e pela defesa antioxidante. Baseia-se no fato de que os telômeros possuem regiões de fita simples de DNA e, de acordo com teorias presentemente aceitas, fitas simples de DNA são particularmente vulneráveis ao ataque das espécies reativas de oxigênio (ROS),

antigamente chamado de radicais livres, que podem explicar as altas taxas de telômeros diminuídos em células que sofreram estresse oxidativo. Assim, segundo alguns pesquisadores, telômeros podem ser células “sentinelas” contra o estresse oxidativo que induz dano ao DNA e risco de mutação, dirigindo a senescência primariamente como uma resposta à carga alostática, ao invés do simples mecanismo de contagem na multiplicação celular. Essa perspectiva poderia significar o bloqueio do crescimento de células que têm alto risco de mutações ou aquelas que foram expostas a agentes que lesam o DNA¹¹⁻¹³.

Outro fator importante é o denominado “ruído de fundo” estabelecido entre o estímulo e sua resposta, isto é, entre as instruções recebidas e a reação determinada. Quanto maior é o ruído de fundo, menor a resposta em relação ao estímulo. Esse fenômeno está sempre presente em qualquer resposta fisiológica, mas exagera-se com o envelhecimento. Há a transformação dos sistemas de regulação de *feedback* negativo para *feedback* positivo, intensificando a instabilidade nos limiares de excitabilidade dos sistemas biológicos, e assim determinando fenômenos biológicos não programados que favorecem a oncogênese. Portanto, fatores ambientais e neuroendócrinos que favorecem o envelhecimento determinam aumento do ruído de fundo, que por sua vez aumenta a incidência de oncogênese¹⁰.

Os fatores ambientais são evidências científicas sugestivas de que o processo de senescência replicativa pode prematuramente ser induzido por agentes nocivos, como hiperóxia ou irradiação ultravioleta, que provavelmente envolvem a síntese intracelular de ROS. Esse complexo nocivo induz lesão celular em macromoléculas, tais como: DNA, lipídios e proteínas. Uma proporção dessas lesões em macromoléculas pode ser removida, no entanto se as suas concentrações aumentarem, a célula não consegue removê-las. A esse acúmulo de lesões em macromoléculas determina-se uma limitação à atividade do sistema de reparação celular, criando assim um *feedback* positivo, que é causa primária no envelhecimento celular¹¹.

Diversos estudos têm demonstrado que proteínas, DNA e telômeros são lesados na presença das ROS durante o envelhecimento, induzindo morte celular por apoptose, necrose ou outros mecanismos, a menos que o sistema reparador possa limitar a lesão em níveis toleráveis. Algumas pesquisas que visam avaliar o papel das ROS e da dieta em neurodegeneração relacionada com o envelhecimento confirmam essa hipótese, que é precedida por elevados níveis intracelulares das ROS induzindo morte celular por apoptose em neurônios envelhecidos, e conseqüentemente contribuem para o envelhecimento do cérebro e para a etiologia de diversas demências associadas com o envelhecimento¹¹.

As espécies reativas de oxigênio são geradas pela mitocôndria e têm a capacidade de danificar proteínas e DNA. Sistemas de limpeza são, por outro lado, capazes de competir até certo grau com esses agentes lesivos, por exemplo: superóxido dismutase converte superóxido

(um tipo de ROS) em hidroxilperóxido, o qual pode ser convertido em água e oxigênio, neutralizando sua ação. Além disso, logo que componentes celulares, como proteínas, são lesadas podem ser removidas e substituídas por novas proteínas sintetizadas. Essa remodelação molecular na cadeia respiratória é possível se o DNA mitocondrial (mtDNA) estiver funcional. Porém, durante o envelhecimento discretas mutações no mtDNA e grande quantidade de rearranjos no mtDNA se acumulam. Mutações pontuais podem ser reparadas pelo sistema de reparo da mitocôndria. Se o dano funcional na mitocôndria for muito importante, ocorre uma resposta retrógrada para o núcleo e induz a expressão de genes adicionais que podem recuperar as funções perdidas. Esse resgate pode, pelo menos em alguns sistemas, ocorrer através da substituição da oxidase lesada por uma oxidase alternativa na cadeia respiratória, ou por uma mudança mais geral no metabolismo. A lesão pode, contudo, também induzir à apoptose através da abertura do poro de permeabilidade transitória (PTP) na membrana mitocondrial, permitindo a passagem do citocromo C e outras proteínas¹¹.

Alterações no genoma nuclear relacionado ao envelhecimento que geram lesões, metilações ou outros processos influenciam não somente o comportamento mitocondrial, mas também numerosas reações no citoplasma e em outros compartimentos celulares. A reparação do DNA nuclear através da atividade de diferentes enzimas, a liberação das ROS no citoplasma e a desgranulação de proteínas defeituosas via proteossoma têm conseqüentemente um importante impacto no envelhecimento biológico. O proteossoma, um complexo multicatalítico, reorganiza e seleciona os diversos níveis de proteínas com lesões. Entretanto, em estudos recentes com células miocárdicas observou-se que o acúmulo de alterações químicas em proteínas é associado com a diminuição da atividade do proteossoma, sugerindo que a sua ação está condicionada a um determinado nível de saturação acima do qual não consegue remover todas as proteínas lesadas, bloqueando com isso a sua ação, favorecendo dessa forma o acúmulo de mais proteínas lesadas. Também foi observado um declínio na atividade de proteossomas com a idade, podendo estar relacionado com a perda e/ou inativação de subunidades específicas¹¹.

Na velhice o sistema imunológico se apresenta, normalmente, mais deprimido, limitado à capacidade reativa imune do idoso e apresentando com isso maior suscetibilidade às infecções. Além disso, a falha do organismo no reconhecimento das próprias estruturas acaba funcionando como se tratasse de um elemento alheio ao organismo, uma auto-agressão imune¹⁰. Portanto, mudanças no sistema imune associadas com o envelhecimento são responsáveis pela maior incidência de infecções, doenças auto-imunes e câncer em idosos¹⁵.

A diminuição da função imunológica relacionada ao envelhecimento ocorre provavelmente em decorrência de anormalidades no meio celular e de alterações em proteínas

intrínsecas às células, contribuindo em 10% e 90% respectivamente. As alterações celulares que podem resultar na diminuição da função imunológica no idoso podem ser de três tipos: a) diminuição do número absoluto de células; b) diminuição relativa do número de células, decorrente do aumento na regulação celular pela atividade supressora do sistema imunológico; c) diminuição da eficiência funcional das células¹⁶.

Observa-se, por outro lado, que células apresentadoras de antígenos como macrófagos, células reticulares, endoteliais, epiteliais, dendríticas, que promovem a fagocitose, hidrólise de microrganismos e pequenos peptídeos e apresentação de antígenos, funções essas que parecem não diminuir com a senescência. As células *natural killers* não se alteram com o envelhecimento quanto à ligação que possuem com as células-alvo ou sua lise. Outro fator importante a ser observado no envelhecimento é diminuição da massa linfática do timo; o córtex do timo envolvendo apresenta hipocelularidade linfocítica, contém muitos macrófagos cheios de grânulos lipídicos, além de infiltração de plasmócitos e linfócitos na medula ou córtex do timo. A involução tímica precede o declínio funcional relacionado ao envelhecimento¹⁶.

O timo senil perde a capacidade de influenciar as seguintes funções: a) repovoar áreas de linfonodos dependentes de linfócitos T; b) reativar a mitose de células esplênicas aos mitógenos fito-hemaglutinina e concanavalina-A específicos de linfócitos T; c) estimular o aumento do número de linfócitos esplênicos teta positivos e a função dos linfócitos T *helper*; d) incentivar a resposta blastogênica de linfócitos T esplênicos. A redução funcional do timo sugere a existência de causas intrínsecas e extrínsecas. A mais provável causa extrínseca pode ser decorrente da alteração na regulação do eixo neuroendócrino em suas relações com o timo. Já as causas intrínsecas podem ser encontradas em toda a célula, principalmente em seu DNA¹⁶.

Outros possíveis mecanismos que levam à involução e atrofia do timo são: a) exaustão clonal, possivelmente programada pela diminuição dos telômeros das células do timo; b) alteração do DNA das células do timo ocorrido ao acaso ou por infecção viral com ligações cruzadas e rupturas de sua estrutura, podendo levar à própria destruição de células normais; c) alterações da estabilidade molecular na estrutura da célula por acúmulos sutis de erros e possível instabilidade metabólica conseqüente¹⁶.

O número de linfócitos diminui progressivamente durante e após a meia-idade, por volta dos 60 anos de idade a quantidade de linfócitos é 70% da encontrada nos jovens. Essa redução se deve à diminuição no número absoluto das células linfócitos T circulantes, enquanto os linfócitos B permanecem essencialmente com o mesmo número. Os primeiros efeitos do envelhecimento sobre os linfócitos T ocorrem sobre a via de diferenciação celular por translocação iônica, aumento de íons cálcio intracelular que geram nucleotídeos cíclicos, e conseqüentemente a ativação

de uma determinada proteinocinase (PK). Esses efeitos impedem que os linfócitos T senis, cultivados com mitógenos, evoluam do estágio G₀ para G₁ da divisão celular. A evolução pela fase G₁, a entrada na fase S, requer transcrição de proto-oncogenes, fatores de crescimento e seus receptores (*c-myc*, proteomiosina, IL-2 e transferrina). Esses fenômenos também estão diminuídos nos linfócitos T de idosos estimulados por mitógenos e o conjunto de defeitos intracelulares impede que cerca de metade dos linfócitos T de idosos evolua das fases G₁ e S de seu ciclo vital. Esses fenômenos originam-se diminuindo a atividade de linfócitos T *helper* de hipersensibilidade tardia e da citotoxicidade¹⁶.

As funções dos linfócitos T e B na resposta do sistema imune são altamente dependentes de intensa divisão celular e expansão clonal. Entretanto, em contraste com muitas outras linhagens de células somáticas, linfócitos T e B expressam altos níveis de telomerase, que podem tentar compensar parcialmente a perda de telômeros ocorrida nas sucessivas divisões celulares dos linfócitos, mas experimentos têm comprovado que ocorrem anormalidades não só quanto à telomerase, como também nas perdas dos telômeros, afetando o sistema imune¹⁷. O envelhecimento também influencia na qualidade dos linfócitos T periféricos como resultado da involução tímica; observa-se um aumento dos linfócitos T com receptores que podem interagir com componentes próprios do hospedeiro (linfócitos T auto-reativos) ou com antígenos expressos por moléculas complexas, chamadas de não próprias (*not self*), pois o antígeno maior de histocompatibilidade (MHC) é restrito quanto ao seu reconhecimento. O ataque das ROS, aumentadas no idoso, nas biomoléculas mitocondriais dos linfócitos determina um desequilíbrio nas defesas antioxidantes, resultando na senescência linfocitária devida ao estresse oxidativo¹⁸. As conseqüências clínicas da diminuição da imunidade mediada por células são bastante claras, a hipersensibilidade tardia está diminuída, o que compromete a vigilância imunológica para o câncer, reativa doenças latentes virais, fúngicas e micobacterianas¹⁶.

No que se refere aos linfócitos B, o seu número permanece relativamente constante com o envelhecimento, entretanto sua resposta à estimulação com certos antígenos diminui expressivamente. Em humanos, percebe-se uma tendência de aumento de IgG e IgA e diminuição de IgM à medida que se vai envelhecendo. Entretanto, muitos co-fatores necessários para secreção de imunoglobulinas pelos linfócitos B são produzidos pelos linfócitos T, e, dessa forma, para os linfócitos B produzirem anticorpos em quantidades adequadas, é necessária uma integração entre os linfócitos do tipo T e B. Os linfócitos B regulam por auto-anticorpos antiidiotípicos, que são anticorpos dirigidos contra outros anticorpos, que em idosos têm produção aumentada e modulada por linfócitos T periféricos que possuem longa sobrevivência. A auto-imunidade, dessa forma, não deve ser associada só com a deficiência imunológica, mas pode contribuir também no idoso para o aumento da

ação dos anticorpos auto-antiidiotípicos. A população de linfócitos B (CD₅₊) é importante na produção de auto-anticorpos, mas perde os seus mecanismos regulatórios à medida que ocorre o envelhecimento, ocasião em que aumentam em número todos os órgãos linfóides secundários e sua transformação neoplásica resulta em leucemia linfocítica crônica, doença quase que exclusiva de idosos¹⁶.

As últimas pesquisas revelam que as alterações imunológicas senis determinam uma involução tímica com repercussões nos linfócitos T e indiretamente nos linfócitos B, levando a um quadro de imunodepressão senil como fator oncogênico¹⁶. Entretanto, ressaltam-se fatores metabólicos do envelhecimento afetando o sistema imunológico, como os ácidos graxos livres que, além de serem a principal fonte energética na velhice, ativam a gliconeogênese, que, acrescida da ação do cortisol, determina exagerada redução da massa protéica e lise de linfócitos T levando a uma imunodepressão de modo geral. Os ácidos graxos livres inibem a reação blastogênica dos linfócitos, principalmente pela menor atividade da interleucina-2 (IL-2), além de deprimirem as células do sistema macrofágico e de fagócitos, como os neutrófilos, podendo também inibir a reação básica dos linfócitos através da saturação de colesterol em suas membranas. Esses fatores reduzem a resposta imunológica, principalmente a celular. É importante destacar que a maior utilização de ácidos graxos estimula a divisão de células somáticas não-linfóides, pelo excesso de colesterol na membrana plasmática, fato que explica a maior tendência à formação de tumores no indivíduo idoso¹⁰.

Há que se considerar também que a nutrição tem uma forte influência no sistema imune em idosos. O envelhecimento induz a perda da regulação imunológica, principalmente por mudanças nas células mediadoras desse sistema. Como conseqüência, essas células respondem debilmente e mesmo o sistema humoral produz respostas insatisfatórias quando estimuladas pelos antígenos. Com uma nutrição deficitária, comum na população idosa, induz-se à diminuição da resposta imune, como observado na redução na ingestão de proteínas que está associada com um decréscimo na proliferação linfocitária, redução na liberação de citocinas e diminuição da resposta de anticorpos quando estimulados por vacinas. A deficiência em micronutrientes, como zinco, selênio e vitamina B-6, todos observados em idosos, têm a mesma influência na resposta imunitária. Por causa do envelhecimento e da nutrição deficiente que exercem influências cumulativas na resposta imunológica, muitos idosos possuem baixa resposta imunitária pelas células mediadoras da imunidade e estão sujeitas a altos riscos de infecções e outras doenças relacionadas¹⁹⁻²¹.

Finalmente, há que se considerar que um estilo de vida saudável pode retardar o início das disfunções relacionadas com a idade, uma vez que certas pessoas apresentam maior longevidade independentemente de seus

comportamentos, sugerindo que haja uma determinação genética para a longevidade. Algumas pesquisas indicam potencial correlação entre o aumento da resistência à carga alostática e o aumento da longevidade e em outras já existem relatos do isolamento de diversos genes associados à senescência, que estão expressos em fibroblastos humanos e se relacionam à senescência prematura induzida pelo estresse. Além disso, teorias evolucionárias predizem intercâmbio entre sucessivas reproduções (partos) e a longevidade, mas seu mecanismo ainda não foi identificado^{9,22}.

Comentário

A apoptose e a senescência são programas de segurança celular contra sinais mitogênicos excessivos de oncogenes ativados. A supressão de apoptose ou senescência é pré-requisito para a formação de tumor, pois essa é a habilidade das células cancerosas em alterar esse processo permitindo-lhe sua longevidade²³. Quanto aos telômeros, à telomerase e à capacidade proliferativa, verificou-se que nas células somáticas normais não há atividade da telomerase e os telômeros encurtam-se progressivamente com o aumento das divisões celulares até que ocorra uma parada no crescimento ou a senescência. A ativação da telomerase só ocorre em células germinativas e células-tronco em condições fisiológicas, porém ocorre nas células cancerosas promovendo a inativação do “relógio telomérico” que limita a capacidade proliferativa de células somáticas normais, passando a ter um descontrole na proliferação de células cancerosas. Sabe-se que, quando as células somáticas se replicam, uma pequena parte do telômero não é duplicada, e os telômeros tornam-se progressivamente encurtados. Assim, os telômeros encurtados sinalizam um ponto de verificação do crescimento, permitindo que as células se tornem senescentes. Entretanto, em células cancerosas, a telomerase é reativada e os telômeros não são encurtados, o que sugere que o alongamento do telômero pode ser importante ou mesmo essencial na formação de tumores dando-lhes as características de imortalidade^{12,27}.

Os oncogenes dirigem a hiperproliferação celular e estabelecem defeitos nos mecanismos de reparo, assim as lesões celulares levam ao câncer²³. A regulação da apoptose e senescência celular provém dos genes supressores de tumor *p53* e *Rb* e ambos podem promover efeito antagônico ao envelhecimento exaurindo células-tronco (*stem cells*). As células senescentes ainda secretam fatores que podem romper a integridade de tecidos e suas funções ou mesmo promover a progressão do câncer²⁴. Com isso, disfunções nesses genes supressores que estão intimamente relacionados com a senescência celular podem aumentar a chance de mutações gênicas e induzir ao surgimento do câncer, uma vez que 50% dos cânceres humanos apresentam disfunção no gene *p53*⁶.

A apoptose tem um papel vital na eliminação de clones defeituosos, mecanismo de *down regulation* da resposta

imune e a morte de células infectadas por microrganismos e células malignas²⁵. Pesquisas recentes revelaram uma ligação do oncogene *myc* com o gene responsável pela doença do envelhecimento precoce – síndrome de Wernes – evidenciando que a oncoproteína *myc* ativa a expressão do gene dessa síndrome e coloca-se como um participante potencialmente importante na carcinogênese por ele induzida ligada ao envelhecimento²⁶. O câncer afeta organismos que têm tecidos renováveis e o organismo utiliza mecanismos que envolvem os genes supressores de tumor no sentido de impedir o seu desenvolvimento. Esses genes agem prevenindo ou reparando os danos no genoma, ou inibindo a propagação de células potencialmente cancerosas pela permanente supressão de seu crescimento (senescência celular) ou induzindo à morte celular (apoptose). Alguns desses genes têm a função de prevenir ou reparar danos no genoma adiando o desenvolvimento de fenótipos típicos do envelhecimento, como também asseguram a longevidade desses genes²⁴ (Figura 1).

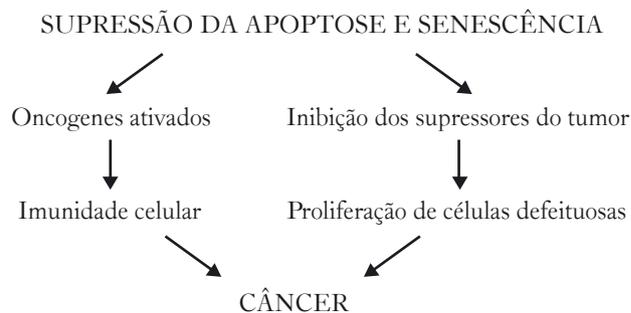


Figura 1
Alterações genéticas que contribuem para o processo tumoral

Amplas evidências apontam que, com o envelhecimento, o sistema imunológico não somente se torna menos potente, mas também desregulado, inclusive nas funções dependentes de apoptose, que favorecerem a proliferação de células tumorais. As reduções na produção de linfócitos T e diminuição da eficiência da resposta de linfócitos B provocam a diminuição da capacidade de morte por citólise, o acúmulo de grande número de células malignas e o aumento da resposta inflamatória sugerem que no envelhecimento a apoptose esteja desregulada²⁵. Assim, com a diminuição da imunidade mediada por células, ocorre a redução da hipersensibilidade tardia, que compromete a vigilância imunológica para o câncer¹⁶ (Figura 2).

Acrescendo-se a isso, sabe-se que a transformação neoplásica em linhagens de linfócitos B (CD₅₊) resulta em leucemia linfocítica crônica, que afeta quase exclu-

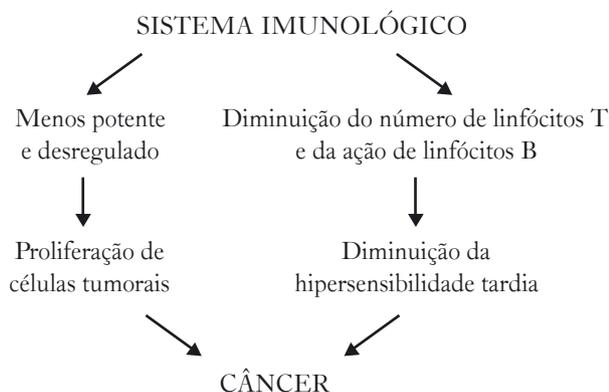


Figura 2
Alterações imunológicas que contribuem para o processo tumoral

sivamente idosos¹⁶. Além disso, os fatores nutricionais apresentam uma grande influência sobre o sistema imune senil diminuindo significativamente a sua resposta e favorecendo, dessa forma, à oncogênese¹⁹⁻²¹.

Com isso, o envelhecimento está ligado ao aumento na incidência de câncer devido a diversas alterações fisiológicas relacionadas à idade que determinam em conjunto alterações moleculares que em combinação a fatores mitogênicos, tais como: o acúmulo de mutações; regulação epigênica (controle da expressão da atividade dos genes sem alteração da estrutura genética); disfunção dos telômeros e alterações do meio ambiente levando à síntese intracelular de ROS que produz lesão no DNA, em lipídios e proteínas celulares, podendo de forma associada provocar o aparecimento de câncer em idosos²³.

Referências bibliográficas

- Moraes MF. Câncer e velhice no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* 1997;43:1.
- Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on the U.S. Cancer Burden. *Cancer* 2002;94:2766-92.
- Denduluri N, Ershler WB. Aging biology and cancer. *Semin Oncol* 2004;31(2):137-48.
- Giglio A. Câncer – Introdução ao seu estudo e tratamento. São Paulo: Pioneira: 1999, p. 22.
- Stein CJ. Modifiable risk factors for cancer. *Br J Cancer* 2004;90(2):299-303.
- Watson JD, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K. *Biologia molecular da célula*. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas: 1997, p. 1273-86.
- Marte B. Câncer: Super p53. *Nature* 2002;420:279.
- Ferbeyre G, Lowe SW. Ageing: the price of tumour suppression? *Nature* 2002;3(415):26-7.
- Agapova LS, Ivanov AV, Sablina AA, Kopni PB, Sokova OI, Chumakov PM, Kopnin BP. p53-dependent effects of ras oncogene on chromosome stability and cell cycle checkpoints. *Oncogene* 1999;18:3135-42.
- Douglas CR. *Patofisiologia geral – mecanismo da doença*. São Paulo: ROBE Editorial: 2000. p. 300-25.
- Jansen-Dürr P, Osiewacz HD. Healthy ageing: a question of stress, damage and repair. *EMBO Rep* 2002;3(12):1127-32.
- Contron SR, Kumar V, Collins T. *Robbins – Patologia estrutural e funcional*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 2000, p. 36-43.
- Wright WE, Shay JW. Historical chains and current interpretations of replicative aging. *Nature* 2002;20(7):682-8.
- Kipling David, Faragher RGA. Telomeres: ageing or hardly ageing? *Nature* 1999;398:191-3.
- Sainz RM, Mayo JC, Reiter RJ, Tan DX, Rodriguez C. Apoptosis in primary lymphoid organs with aging. *Microsc Res Tech* 2003;62(6):524-39.
- Rocha MOC, Pedroso ERP, Santos AGR. *Infectologia geriátrica*. São Paulo: Fundo Editorial BYK: 1997, p. 58-63.
- Hodes RJ, Hathcock KS, Weng N. Telomeres in T and B cells. *Nat Rev Immunol* 2002;2:699-706.
- Fuente M. Effects of antioxidants on immune system ageing. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(3):S5-S8.
- Lesourd BM. Nutrition and immunity in the elderly: modification of immune responses with nutritional treatments. *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):478S-484S.
- Amati L, Cirimele D, Pugliese V, Covelli V, Resta F, Jirillo E. Nutrition and immunity: laboratory and clinical aspects. *Curr Pharm Des* 2003;9(24):1924-31.
- Cunningham-Rundles S. The effect of aging on mucosal host defense. *J Nutr Health Aging* 2004;8(1):20-5.
- Mitchell A. Cheating time. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:324.
- Schmitt CA. Senescence, apoptosis and therapy – cutting the lifelines of câncer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:286-95.
- Campisi J. Cancer and ageing: rival demons? *Nat Rev Cancer* 2003;3:339-49.
- Fraker PJ, Lill-Elghanian DA. The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2004;8(1):56-63.
- Grandori C, Wu KJ, Fernandez P, Ngouenet C, Grim J, Clurman BE et al. Werner syndrome protein limits myc-induced cellular senescence. *Genes Dev* 2003;17:1575-80.
- Kim S, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending. *Oncogene* 2002;21:503-11.
- Zanni F, Vescovini R, Biasini C, Fagnoni F, Zanlari L, Telera A et al. Marked increase with age of type 1 cytokines within

- memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Exp Gerontol* 2003;38(9):981-7.
29. Romanyukha AA, Yashin AI. Age related changes in population of peripheral T cell: towards a model of immunosenescence. *Mech Ageing Dev* 2003;124(4):433-43.
 30. Camplejohn RS, Gilchrist R, Easton D, Mckenzie-Edwards E, Barnes DM, Eccles DM et al. Apoptosis, aging and cancer susceptibility. *Br J Cancer* 2003;88:487-90.
 31. Duchateau J. Immunosenescence and the lung. *Rev Mal Respir* 2003;20(5pt1):735-41.
 32. Lima-Costa MF, Veras C. Saúde pública e envelhecimento. *Cadernos de Saúde Pública. UERJ* 2003; 19(3):700-1.
 33. Hamet P, Tremblay J. Genes of aging. *Metabolism*. 2003;52(10 Suppl. 2):5-9.
 34. Depinho RA. The age of cancer. *Nature* 2000;408:248-54.
 35. Hawkey LC, Cacioppo JT. Stress and the aging immune system. *Brain Behav Immun* 2004;18(2):114-9.
 36. Fraker PJ, Lill-Elghanian DA. The Many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2004;8(1):56-63.
 37. Yunis EJ, Lane MA. Cellular immunity in aging. *J Invest Dermatol* 1979;73(1):24-8.
 38. Fitzgerald PA, Bennett M. Aging of natural and acquired immunity of mice. *Cancer Invest* 1983;1(1):15-24.
 39. Gaarrido R, Menezes PR. O Brasil está envelhecendo: boas e más notícias por uma perspectiva epidemiológica. *Rev Bras Psiquiatr* 2002;24(1):3-6.
 40. Albright JW, Albright JF. Impaired natural killer cell function as a consequence of aging. *Exp Gerontol* 1998; 33(1-2):13-25.
 41. Hemminki K, Thilly WG. Implications of results of molecular epidemiology on DNA adducts, their repair and mutations for mechanisms of human cancer. *IARC Sci Publ* 2004;(157):217-35.
 42. Buckland J. T-cell development: the ageing process. *Nat Rev Immunol* 2001;1:8.
 43. Inohara N, Nuñez G. NODS: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nature Rev Immunol* 2003;3:371-82.
 44. Provinciali M, Argentati K, Tibaldi A. Efficacy of cancer gene therapy in aging: adenocarcinoma cells engineered to release IL-2 are rejected but do not induce tumor specific immune memory in old mice. *Gene Ther* 2000;7:624-32.
 45. Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, Jones S, Ghebranious N, Igelmann F et al. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 2002;415:45-53.
 46. Croager E. Tumour suppressors – ageing defences. *Nat Rev Cancer* 2003;3:637.
 47. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in Lymphocyte development and function. *Nat Immunol* 2004;5:139.
 48. Motta M, Ferlito L, Malaguarnera L, Vince E, Bosco S, Maugeri D, Malaguarnera M. Alterations of the lymphocytic set-up in elderly patients with câncer. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;36(1):7-14.
 49. Clarke AR, Hollstein M. Mouse models with modified p53 sequences to study cancer and ageing. *Cell Death Differ* 2003;10:443-50.
 50. Campisi J. Aging, chromatin and food restriction. *Science* 2000;289:2062.
 51. Taylor RW, Barron MJ, Borthwick GM, Gospel A, Chinnery PF, Samuels DC et al. Mitochondrial DNA mutations in human colonic crypt stem cells. *J Clin Invest* 2003;112(9):1351-60.
 52. Espejel S, Martin M, Kalatt P, Martin-Caballero J, Flores JM, Blasco MA. Shorter telomeres, accelerated ageing and increased lymphoma in DNA-PKcs-deficient mice. *EMBO Rep* 2004;118(1):15-20.

Endereço para correspondência

Valquíria Helena da Silva
 Av. Príncipe de Gales, 821
 Santo André, SP – CEP 09060-650
 Tél.: 4427-6483 – Fax: 4993-5450
E-mail: valquiria.helena@uol.com.br