

ABREVIATURAS

ARF- *Alternative Reading Frame*;

ATM- *Ataxia Telangiectasia Mutated*;

CARF- *Collaborator of Alternative Reading Frame Protein*;

CDK- *Cyclin-Dependent Kinases*;

CIP-KIP- *CDK Interacting Protein/Kinase Inhibitory Protein*;

CKI- *Cyclin Kinase Inhibitor*;

COX 2- *Ciclo-Oxygenase 2*.

DNA- *Deoxyribonucleic Acid*;

DNAmt- *DNA mitochondrial*;

DNAn- *DNA nuclear*;

HDM2- *Human Double Minute 2*;

IGF-1- *Insulin-like Growth Factor*;

IL6- *Interleukin 6*;

IL10- *interleukin 10*;

MDM2- *Murine Double Minute*;

NER- *Nucleotide Excision Repair*;

PGC 1- *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1*;

Rb- *Retinoblastoma*;

ROS- *Reactive Oxygen Species*;

TLR 4- *Toll-Like Receptor 4*;

TNF α - *Tumor Necrosis Factor alfa*.

RESUMO

Envelhecer é um processo dinâmico e progressivo, comum a todos os seres vivos e caracterizado por alterações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas que levam a uma perda progressiva na adaptação ao meio ambiente.

O equilíbrio entre os mecanismos de crescimento, replicação e morte celular é mantido por um complexo mecanismo de contraposição entre oncogenes e genes supressores tumorais. Qualquer dano que prejudique este sistema de equilíbrio pode ser a base para um crescimento desordenado de células e conseqüentemente estar na origem da neoplasia. No idoso há uma maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos, nomeadamente aqueles que são responsáveis por este tipo de dano.

Por a população mais envelhecida ser mais suscetível ao aparecimento de neoplasias, o cancro no idoso deve merecer um entendimento mais aprofundado. Exatamente por esse motivo dediquei este trabalho ao estudo da relação entre o cancro e o envelhecimento.

PALAVRAS-CHAVE

Cancro; Envelhecimento; Senescência; Telómeros; Epigenética; Inflamação; Células Estaminais.

ABSTRACT

Aging is a dynamic and progressive process, common to all living beings and characterized by morphological, physiological, biochemical and psychological changes lead to a progressive loss in adaptation to the environment.

The balance between the mechanisms of growth, replication and cell death is maintained by a complex mechanism of contrast between oncogenes and tumour suppressor genes. Any damage which may adversely affect this balancing system can be the base for an uncontrolled growth of cells and therefore be the origin of the cancer. In the elderly there is a greater vulnerability and greater incidence of pathological processes, including those who are responsible for this type of damage.

Because the aging population is more susceptible to the onset of cancer, cancer in the elderly deserves a deeper understanding. Precisely why I dedicated this work to the study of the relationship between cancer and aging.

KEYWORDS

Cancer; Aging; Senescence; Telomeres; Epigenetic; Inflammation; Stem Cells.

ÍNDICE

	Página
1. Introdução	5
2. Material e Métodos	6
3. Cancro e Envelhecimento: Particularidades	
3.1.Cancro	7
3.2.Envelhecimento	8
4. Senescência Celular	10
5. Telómeros e Telomerase	13
6. Alterações Mitocondriais	16
7. Epigenética	20
8. Inflamação	25
9. Células Estaminais	28
10. Tratamento e Perspetivas Futuras do Cancro no Idoso	30
11. Adaptação Psicossocial do Idoso com Cancro	34
12. Cancro e Envelhecimento- Uma Visão Geral Sob Portugal	36
13. Conclusão	40
14. Agradecimentos	41
15. Bibliografia	42

1. INTRODUÇÃO

A idade é o maior fator de risco para desenvolver cancro.¹ Mais de 60% dos novos casos de cancro ocorrem em indivíduos com mais de 65 anos.² A taxa de incidência de neoplasias triplica nos indivíduos com idade compreendida entre os 60 e os 70 anos comparativamente com aqueles que possuem idades entre os 40 e os 59 anos.³

O grupo etário dos idosos (idade superior a 65 anos) está a crescer rapidamente o que faz prever um aumento contínuo do número de idosos com cancro.²

Em Portugal prevê-se que no ano de 2050 haja mais de 3 Milhões de idosos. Com o aumento da sobrevida e com a elevada incidência de cancro na população acima dos 65 anos teremos nos próximos anos um grande número de idosos com tumores malignos.

No passado as taxas de sobrevivência eram muito baixas e pensava-se sempre na doença oncológica como uma “sentença de morte” atualmente as taxas de sobrevivência têm aumentado significativamente e o cancro passou a ser encarado como uma doença crónica.⁴

Algumas das explicações mais correntes que justificam o aumento da incidência do cancro com a idade incluem longos períodos de exposição a carcinogéneos ou promotores tumorais, aumento da suscetibilidade devido a uma reparação molecular deficiente e/ou desintoxicação de xenobióticos e diminuição da vigilância imunológica.⁵

Existem estudos de vários fatores e vias moleculares na tentativa de compreender melhor o processo de envelhecimento e da relação desses mesmos mecanismos com o desenvolvimento e progressão do cancro. Neste artigo de revisão abordo algumas das alterações biológicas e psicossociais que relacionam o cancro e o envelhecimento e analiso alguns dados epidemiológicos referentes aos registos portugueses.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa informática das bases de dados MEDSCAPE e MEDLINE, identificando os artigos publicados entre 1990 e 2012 e tendo sido utilizados para a pesquisa os termos *cancer and aging*, *senescence in cancer*, *senescence in aging*; *telomeres in cancer*, *telomeres in aging*; *epigenetic changes in cancer and aging*, *inflammation in cancer*, *inflammation in aging*, *stem cells cancer and aging*. Também foram pesquisados livros de referência e listas de referências de artigos selecionados assim como realizado o acesso aos dados dos censos de 2011 e aos registros oncológicos regionais e nacional.

3. CANCRO E ENVELHECIMENTO: PARTICULARIDADES

3.1. CANCRO

O cancro é uma doença multifatorial caracterizada por um crescimento descontrolado, excessivo e indefinido das células, cuja proliferação não pode ser adequadamente controlada pelos mecanismos reguladores que operam nos tecidos normais. O número de células de um tecido é controlado rigorosamente por processos celulares que levam à morte celular programada por apoptose das células envelhecidas. Estas células são substituídas por novas células, as células estaminais, que se dividem e diferenciam em células maduras funcionantes. A manutenção de um número correto de células em qualquer tecido sugere um delicado equilíbrio entre a divisão celular e a apoptose.⁶

Ao nível genético, existem dois tipos de genes envolvidos na produção de cancro (Fig. 1), os oncogenes e os genes supressores tumorais. Os oncogenes, resultantes da mutação dos protooncogenes, promovem a divisão celular, reduzem a adesão entre as células e previnem a morte celular, sendo portanto responsáveis não só pela formação mas também pela metastização do tumor. Os genes supressores tumorais (ou antioncogenes) são genes que participam na regulação da proliferação e da diferenciação celular, contrabalançando o estímulo dos protooncogenes através de uma ação inibidora. Os genes supressores tumorais desenvolvem intervalos na divisão celular e aumentam a adesão entre as células, promovendo a apoptose nas células que se encontram em divisão rápida.⁷

Os genes supressores tumorais podem ser globalmente agrupados em duas classes: *caretakers* e *gatekeepers*. Os *caretakers* agem de modo a protegerem o genoma de danos e mutações através da codificação de componentes das vias reparadoras do DNA como a ATM, NER, a família RecQ das helicases do DNA e proteínas de manutenção dos telómeros. Os segundos têm a função de prevenir a proliferação de potenciais células cancerosas, senescência celular

ou apoptose. A expressão mais notável dos *gatekeepers* é do gene p53, que por um lado contribui diretamente para o envelhecimento e por outro é dos que sofre mais mutações nos cânceres humanos.⁸

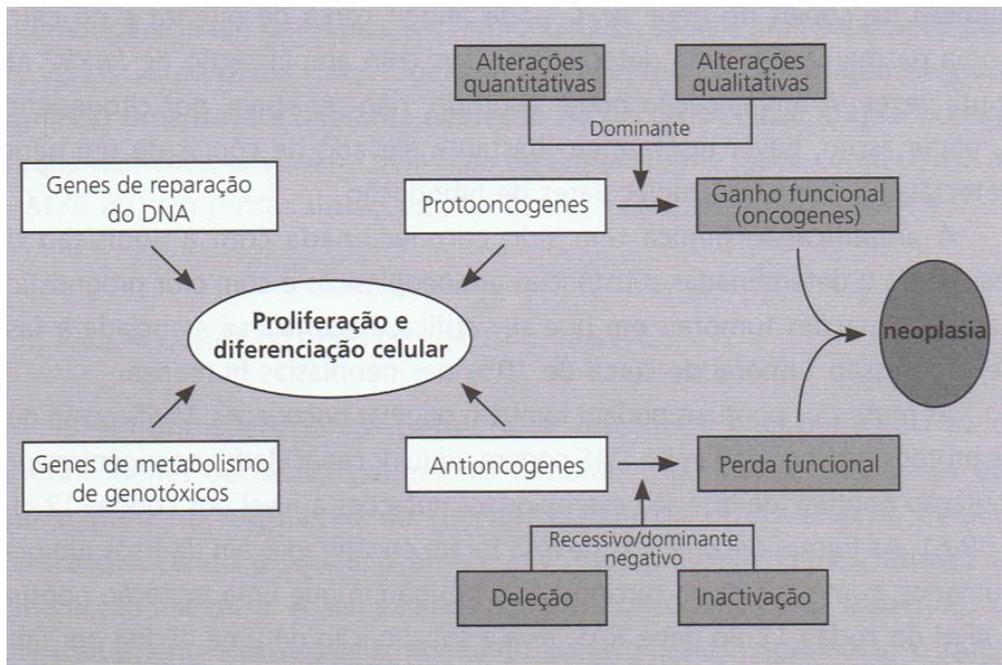


Figura 1- Diagrama representativo de grupos de genes envolvidos na regulação da proliferação celular, assim como de vias e causas que podem conduzir a proliferação neoplásica. Retirado do Manual de Genética Médica.⁷

3.2. ENVELHECIMENTO

O nascimento e a morte são duas certezas absolutas que encontramos na vida, sendo o envelhecimento a verdade absoluta que as separa.

Os fenómenos subjacentes ao processo de envelhecimento são diferentes entre espécie e, dentro da mesma espécie, entre indivíduos. Todas estas variações tornam este processo, já por si complexo, ainda mais difícil de estudar e avaliar.

Várias definições têm sido desenvolvidas ao longo dos anos, e muito embora possam variar na base teórica todas elas concordam em que o envelhecimento é um processo de perda progressiva da funcionalidade do indivíduo com o aumento à suscetibilidade e incidência de doença.

Na minha opinião a definição que melhor se aplica a este processo diz que “o envelhecimento é um processo dinâmico e progressivo, no qual, há modificações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas, que determinam perda progressiva da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, ocasionando maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológico, que terminam por levá-lo à morte”.⁹

Desde muito cedo, crê-se que desde o séc. XVIII, tem havido curiosidade no fenômeno de envelhecimento e nos mecanismos biológicos envolvidos, tendo sido, até ao ano de 2000, descritas mais de 300 teorias.¹⁰

Numa panóplia tão grande de teorias pode-se, de forma a facilitar a análise das várias teorias, dividi-las em genéticas e estocásticas.

As teorias genéticas apoiam que o processo de envelhecimento é geneticamente programado desde o nascimento até à morte, nunca negando a importância das influências ambientais na longevidade.¹¹

As Teorias Estocásticas sugerem que a perda de funcionalidade que acompanha o fenômeno de envelhecimento é causada pela acumulação aleatória de lesões, associadas à ação ambiental, em moléculas vitais, que provocam um declínio fisiológico progressivo.¹²

4. SENESCÊNCIA CELULAR

A senescência celular é atualmente reconhecida como sendo um mecanismo supressor tumoral que envolve a paragem permanente do ciclo celular. As células senescentes libertam fatores, incluindo fatores de crescimento e citoquinas, que podem alterar o ambiente tecidual e facilitar o desenvolvimento de doenças relacionadas com a idade e processos de carcinogénese.¹³

A senescência celular pode ser induzida por vários fatores, nomeadamente radiações ultravioleta, stress oxidativo, radiação γ , expressão aumentada de oncogenes e desmetilação do DNA. Estes fatores levam ao stress celular e oncogénico que induzem alterações em várias vias, levando à expressão aumentada de genes supressores tumorais (p53 ou p16) culminando na paragem do ciclo celular.¹⁴

Com o stress duas vias podem ser afetadas, a via p53-p21 e a via p16-Rb. Normalmente a atividade do p53 é inibida pela MDM2. Em células sujeitas a stress oncogénico os níveis de p14^{ARF} (proteína que liga e sequestra o MDM2)¹⁴ estão aumentados, a inibição do p53 é aliviada, levando a um aumento da sua atividade. Uma atividade aumentada de p53 ativa a CKI, a p21 e outros membros da família CIP-KIP, o que leva a uma paragem no ciclo celular.¹⁵

A via p16-Rb leva à paragem da progressão do ciclo celular devido à inativação de alguns membros da família E2F dos fatores de transcrição. Em células sujeitas a stress celular ocorre aumento da expressão do p16 que se liga e bloqueia a Cdk4 e a Cdk6, proteínas responsáveis pela inibição do Rb, consequentemente a inibição a que o Rb normalmente está sujeito é aliviada. O Rb ativado liga-se a membros da família E2F, bloqueando a progressão do ciclo celular (Fig. 2).¹⁶

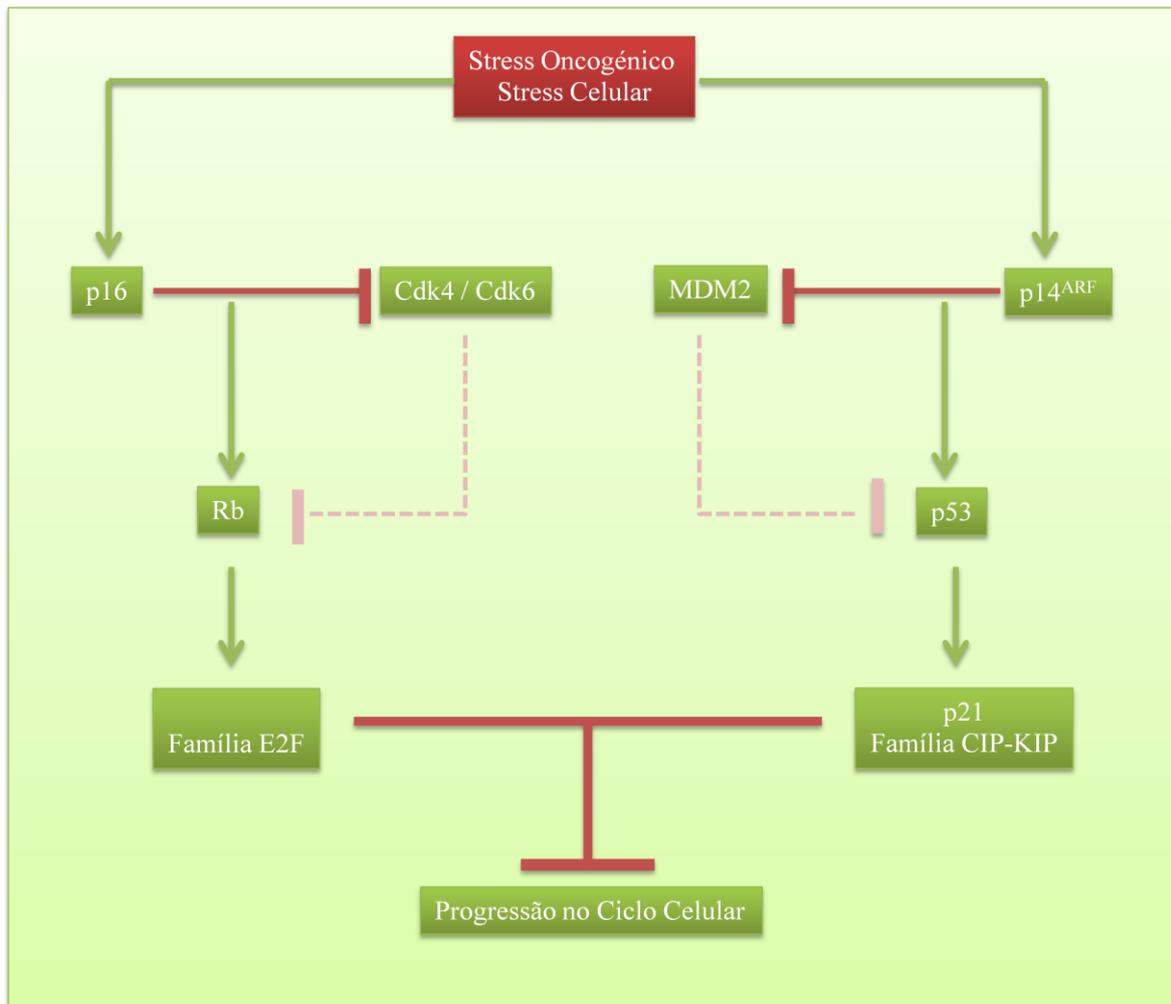


Figura 2- Várias fontes de stress podem induzir senescência celular pelo aumento da atividade dos genes supressores tumorais p16 e p53 que levam à paragem do ciclo celular.

Um importante regulador das vias que levam à senescência e proliferação celular é o CARF. A sua presença causa uma regulação complexa da via do p53-p21^{WAF1} por interagir com: ARF, p53 e HDM2. Os níveis de CARF têm uma importância crítica para o fenótipo celular determinando o destino da célula. Uma diminuição acentuada leva à apoptose, um decréscimo suave leva à senescência e uma expressão extremamente alta pode resultar numa proliferação celular aprimorada, fornecendo evidências de que a CARF possa ser uma ligação vital entre o cancro e o envelhecimento (Fig. 3).¹³

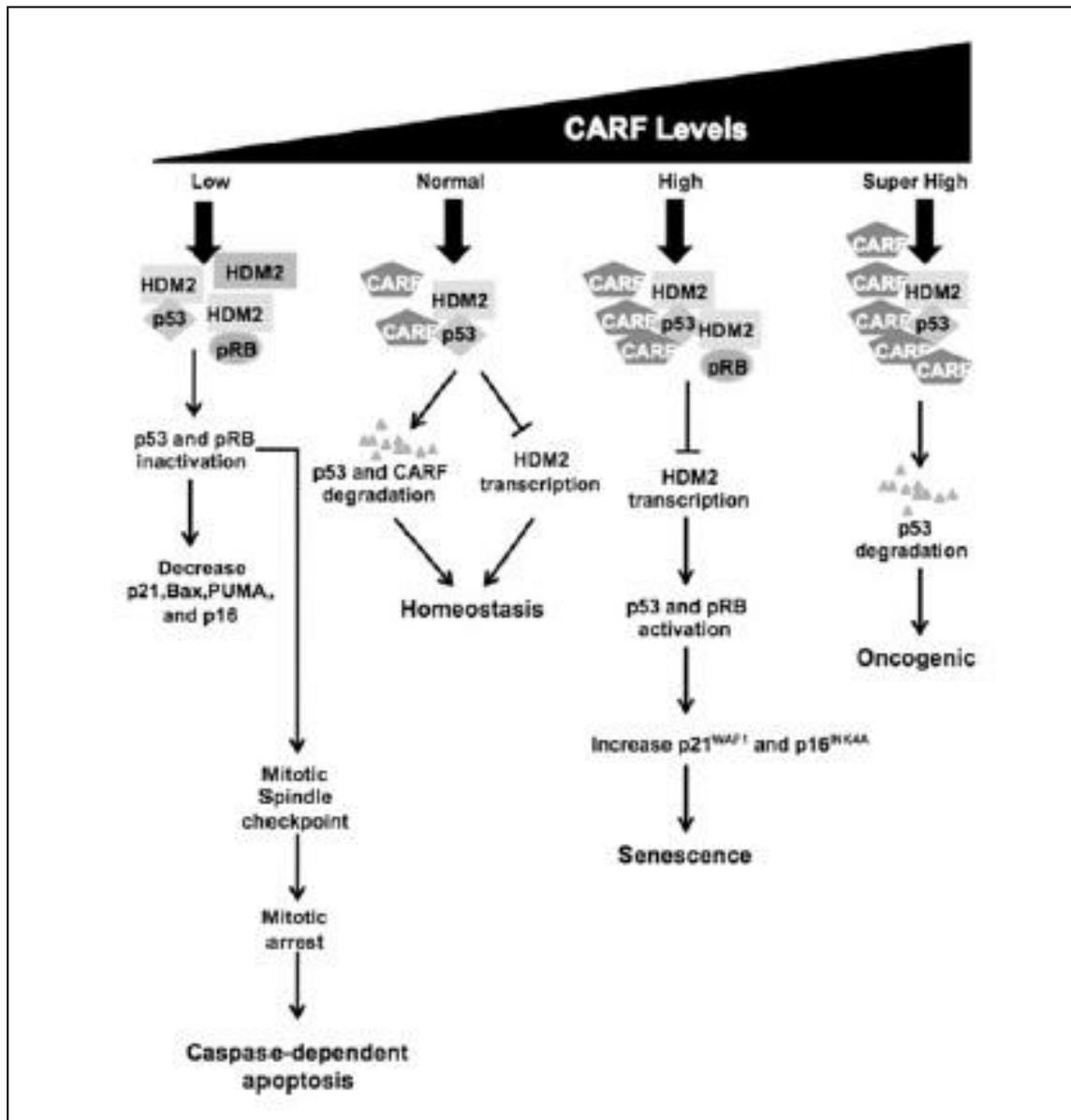


Figura 3- Diagrama representativo dos diferentes fenótipos celulares que variam consoante os níveis de CARF.

As alterações das células senescentes não se resumem à paragem do ciclo celular. Podemos, também, encontrar neste tipo de células uma expressão aumentada de várias citocinas associadas à resposta inflamatória. Todas estas alterações refletem grandes impactos na integridade celular que levam ao envelhecimento. Especialmente o estado pró-inflamatório das células senescentes pode criar um microambiente perigoso para as células vizinhas, predispondo à formação de células cancerosas.¹⁷

repetição (5' TTAGGG 3') à extremidade dos cromossomas (Fig. 5). A atividade desta enzima pode ser encontrada em alguns germens, em células estaminais e algumas células hematopoiéticas.¹⁸

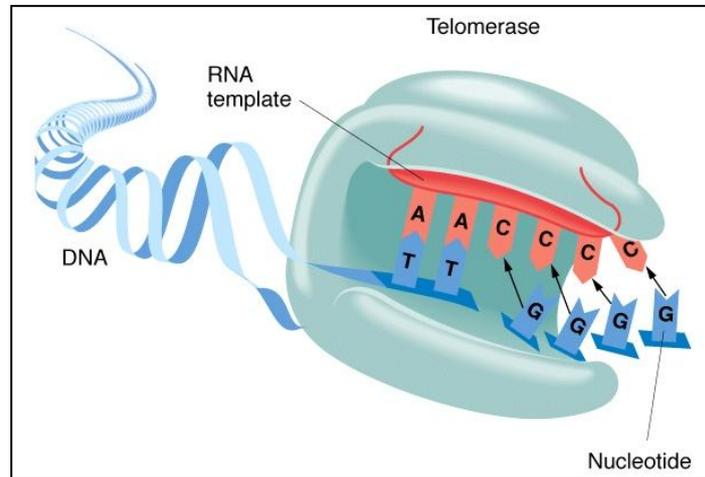


Figura 5- Imagem representativa da enzima telomerase. A telomerase é a enzima responsável pela adição das sequências de repetição à extremidade dos cromossomas.

As células somáticas, por sua vez, têm uma concentração muito baixa, ou mesmo valores indetectáveis de telomerase, o que leva a uma diminuição progressiva do comprimento dos telómeros a cada divisão celular.¹⁹

Telómeros excessivamente curtos perdem a sua estrutura de proteção, desencadeando lesões no DNA que provocam paragens irreversíveis no ciclo celular, senescência e/ou apoptose, nas células normais ou, instabilidade genética em células com compromisso nos pontos de verificação do ciclo celular.²⁰

Na maioria das células cancerosas a telomerase é reativada, havendo um subgrupo de células malignas que bloqueia a atividade da telomerase e mantém o comprimento dos telómeros por mecanismos alternativos, muito provavelmente por recombinação genética.

Esta é, contudo, uma teoria controversa. Vários mamíferos pequenos, como por exemplo o rato têm telómeros longos associados a uma franca atividade da telomerase e vivem poucos anos, enquanto nós humanos, possuímos telómeros mais pequenos, uma escassa atividade da telomerase e conseguimos viver durante décadas. Normalmente, as células humanas não realizam o número de ciclos celulares suficientes para chegarem a um comprimento crítico ou mesmo perto dele, contudo, vários estudos mostram uma associação entre telómeros curtos em células do sangue e várias doenças relacionadas com a idade.²¹

Estudos feitos em ratos transgênicos com diminuição da atividade da telomerase mostram que ocorre desenvolvimento de tumores epiteliais semelhantes aos humanos nesses ratos. Os tumores desenvolvidos apresentam um ciclo do tipo “*breakage-fusion-bridge*”. O ciclo “*breakage-fusion-bridge*” acontece quando os telómeros curtos dos cromossomas se fundem. Durante a divisão celular, quando os cromossomas estão a migrar para polos opostos da célula, os cromossomas são separados mas, devido à fusão dos cromossomas formam-se pontes que acabam por quebrar. Após este acontecimento, os cromossomas rearranjam-se de modo a criarem as translocações características de muitos tumores humanos, sendo criadas amplificações de oncogenes e deleções do genes supressores tumorais. Mais se demonstrou que na presença da atividade da telomerase os tumores benignos, desenvolvidos quando esta atividade era bloqueada eram mais agressivos, e com maior grau de malignidade.²¹

O estilo de vida pode estar associado à taxa de encurtamento dos telómeros. Como já referido, o encurtamento progressivo dos telómeros leva a mecanismos de senescência/apoptose e a instabilidade genética que tem, muitas vezes, como consequência o cancro. Além de cancro as pessoas idosas com telómeros curtos têm maior risco de morrer por patologia cardíaca ou doença infecciosa.

Algumas particularidades do estilo de vida estão relacionadas com a taxa de encurtamento dos telómeros. A exposição a poluentes, o fumo do tabaco, a fraca atividade física, a obesidade, o stress e uma dieta desequilibrada aumentam a taxa de encurtamento dos telómeros. Uma dieta equilibrada, com fibras, antioxidantes, proteínas de soja, e gorduras saudáveis (derivadas de peixe e nozes por exemplo), manter-se com peso apropriada à altura e com atividade física regular e, tentar evitar o stress são hábitos que comprovadamente ajudam a manter o comprimento dos telómeros, e conseqüentemente atrasam o envelhecimento e previnem o cancro.¹⁹

6. ALTERAÇÕES MITOCONDRIAIS

A mitocôndria é um dos principais organelos da célula eucariótica, se não o principal. É ela que através da fosforilação oxidativa produz a energia necessária à célula. Este organelo encontra-se em grande quantidade em todas as células do organismo humano, principalmente em órgãos cuja carência energética é mais elevada, como é o caso do cérebro e do coração.

Além da produção de energia, a mitocôndria é ainda um dos principais intervenientes na produção de radicais livres, na apoptose, na termogénese, na sinalização do cálcio e na estabilidade do genoma nuclear.²²

A mitocôndria contém informação genética própria, o DNAm, responsável principalmente pela formação de proteínas intervenientes no processo de transporte de eletrões. Contudo, esta informação genética isolada não é suficiente para o processo de biogénese da mitocôndria, para tal é necessária a coordenação entre o DNAm e o DNAn.

A fosforilação oxidativa além de produzir a energia necessária à célula é ainda responsável pela formação das espécies reativas de oxigênio (ROS), através da redução parcial do oxigênio na cadeia transportadora de elétrons (Fig.6).

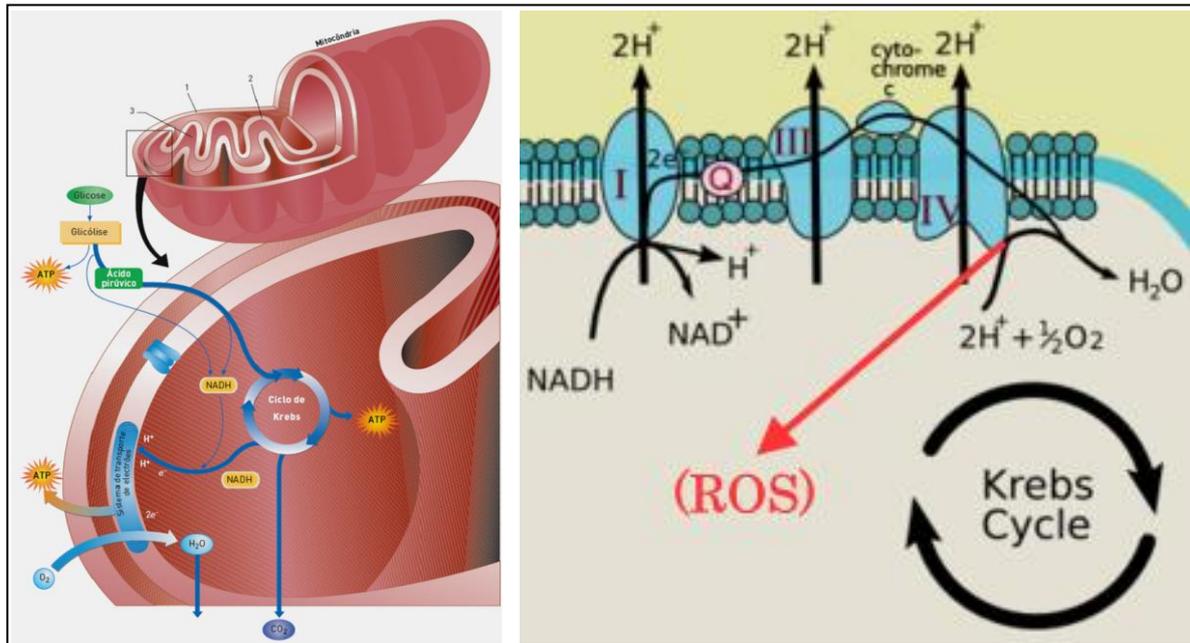


Figura 6 - Produção de ROS na mitocôndria.

Os ROS produzidos na mitocôndria tornam o DNAm extremamente suscetível a danos e mutações. Está demonstrada a presença de mutações do DNAm em vários tecidos de pessoas idosas²³ assim como em linhas celulares de vários tumores.²² (Tabela 1)

Tabela 1- Tecidos em que ocorrem mutações no DNAm associadas ao envelhecimento e/ou a características tumorais.

MUTAÇÕES DNAm	
Associadas Com a Idade	Encontradas em Tumores
Ovário	Ovário
Cérebro	Cérebro
Fígado	Fígado
Suprarrenal	Cólon
Diafragma	Estômago
Coração	Cabeça e Pescoço
Retina	Glândulas Salivares
Baço	Tiroide
Músculo	Próstata
Pulmão	Pulmão
Rim	Rim
Testículos	Pancreas
Pele	Esófago
	Leucemia
	Mama

Nos idosos a quantidade global, nos vários tecidos, de mutações no DNAm é baixa, mas individualmente as células contêm uma elevada frequência de mutações individuais, e diferentes células possuem diferentes mutações. Quando é excedido uma concentração base de mutações na célula o processo de fosforilação oxidativa é afetado.²⁴

Existe ainda a possibilidade de as mutações no DNAm associadas ao envelhecimento induzirem instabilidade genética a nível nuclear, através da ativação da endonuclease G²⁵ (proteína pró-apoptótica que reside na mitocôndria e que participa no processo de apoptose, pela via independente da caspase). A instabilidade genética criada é a base para o início do processo de carcinogénese.

O estudo da relação entre o dano mitocondrial com o cancro e o envelhecimento foi enriquecido pela hipótese de existência de um ponto de verificação do dano mitocondrial – *mitocheckpoint*. Este ponto de verificação tem como objetivo prevenir a replicação de células portadoras de mitocôndrias com defeitos funcionais. O dano mitocondrial pode ativar o *mitocheckpoint* levando à paragem do ciclo celular, o que permite que as células reparem e restaurem a sua função mitocondrial. Se o dano na mitocôndria é severo ou persistente este ponto de controlo pode falhar o que, ou leva a senescência celular e consequentemente a morte celular programada, ou a transformação maligna devido à acumulação de mutações no DNAm ou no DNAn.²⁶

Com o envelhecimento assiste-se a uma perda progressiva da função mitocondrial contudo, tecidos envelhecidos que adquiram instabilidade genética refletem um ganho de função, pois as suas células passam a ser capazes expressar funções de hiperproliferação, migração e características invasivas de células tumorais.²⁶

A função mitocondrial também pode ser afetada pela disfunção dos telómeros. O encurtamento dos telómeros (característico da idade) assim como mutações que incidam sobre eles levam à disrupção da sua função ou a defeitos no complexo de Shelterin com consequente ativação do p53. O p53 liga-se às PGCs (PGC-1 α e PGC-1 β , genes reguladores da biogénese e função da mitocôndria) e provoca a sua repressão, levando a um prejuízo da mitocôndria com produção de ROS responsáveis por dano no DNA (principalmente nas

sequências ricas em guanina como é o caso dos telômeros), este dano por sua vez ativa mais p53 e entramos num ciclo vicioso muitas vezes presente em células cancerosas.²¹

7. EPIGENÉTICA

A epigenética pode ser definida como o conjunto das modificações do genoma que são herdadas durante a divisão celular e que não estão relacionadas com a mudança na sequência do DNA.

Os dois mecanismos principais envolvidos na epigenética, que atuam com o intuito de controlar os estados dinâmicos da cromatina são a alteração nas histonas e o padrão de metilação do DNA.²⁷

O genoma humano contém 23.000 genes expressos em células específicas e em tempo preciso. As mudanças estruturais da cromatina influenciam a expressão genética: os genes são inativados quando a cromatina está condensada (DNA hipermetilado) e expressos quando a cromatina está descondensada (DNA hipometilado). Estes estados dinâmicos da cromatina são controlados por padrões epigenéticos reversíveis, como a metilação do DNA e a modificações das histonas.²⁸ Diversos estudos têm mostrado que anomalias epigenéticas estão envolvidas em vários processos nomeadamente no cancro, nas desordens genéticas, nas doenças autoimunes e no envelhecimento.²⁹

Muitos dos componentes do envelhecimento são devidos à acumulação de erros na metilação do DNA.³⁰ Os primeiros estudos realizados para chegar a esta conclusão foram feitos em gémeos monozigóticos, que apesar de possuírem a mesma informação genética possuem elevadas taxas de discordância em algumas características incluindo diferentes doenças quer

na juventude, quer em idade avançada.³¹ Uma das hipóteses para estas discordâncias é a diferenças nos padrões de metilação do DNA que se vão acumulando com a idade.

Gêmeos monozigóticos parecem começar com semelhanças na metilação de DNA, na acetilação da histona H4 e da histona H3. Contudo, quando envelhecem, as metilações aumentam em ambos mas em extensões diferentes, aumentando também o grau de diferença nas acetilações.³⁰

Foi demonstrado que produtos de alguns genes, como a *DNA methyltransferases*, *Histone-lysine N-methyltransferase SUV39H1*, *Histone-lysine N-methyltransferase SUV39H2* e *S-Adenosyl-L-homocysteine hydrolase*, estão envolvidos em alterações epigenéticas que modulam os mecanismos de senescência.²⁷

Os erros de metilação no DNA acumulados com a idade podem ser os responsáveis pela deterioração anatômica e fisiológica do indivíduo.

Processos epigenéticos podem também estar na base da formação e metastização de tumores.

Um dos mecanismos possíveis para a formação da neoplasia é através da metilação defeituosa ou inapropriada dos genes supressores tumorais ou da desmetilação inapropriada dos oncogenes.

A metilação do DNA pode ainda explicar a etiologia de vários cancros associados ao estilo de vida.

O cancro do pulmão causado pelo fumo do tabaco possui muitos genes supressores tumorais metilados. Genes que incluem proteínas de adesão celular, aceleradores de apoptose e inibidores da mitose.³² O gene *synucleine gamm*, envolvido no processo de disseminação tumoral, normalmente não é expresso no tecido pulmonar, mas pode ser ativado pelo fumo do tabaco, através da desmetilação.³³

O facto de serem encontrarmos metilações aberrantes em genes supressores tumorais de células humanas e que a integridade de um número considerável de genes supressores tumorais (por exemplo p53 e o Rb) é crucial para a senescência celular sugere que alterações epigenéticas são importantes durante a senescência.

Algumas proteínas resultantes da expressão genética de genes envolvidos em vias celulares importantes (Tabela 2) são inativadas por hipermetilação nas células cancerosas levando a desequilíbrio nos processos de reparação do DNA, controlo do ciclo celular, invasão e metastização.

Quatro tipos de tumores que podem surgir devido à metilação de genes supressores tumorais são: mama, coloretal, cérebro e leucemia (Fig.7).

Uma causa epigenética de cancro não exclui uma causa genética.

Evidências recentes sugerem que células cancerosas possuem variadas mutações nos genes promotores tumorais.³⁴ Sugerindo que o primeiro estágio do desenvolvimento tumoral possa ser uma alteração epigenética que promova a acumulação de outras mutações no genoma.³⁵

O DNA apresenta várias formas de se proteger das mutações. Uma delas é um conjunto de enzimas reparadoras. Nas células cancerosas, os genes que codificam estas enzimas são suscetíveis à inativação por metilação levando à diminuição da atividade das enzimas e ao aumento do número de mutações. Se genes metabolicamente ou estruturalmente importantes se tornam muito metilados podem deixar de produzir qualquer tipo de proteínas e as funções do organismo ficam diminuídas. Se os genes supressores tumorais ou os genes que codificam as enzimas reparadoras do DNA estão muito metilados, os tumores podem surgir.

Os tumores podem ser gerados pela combinação de alterações genéticas e epigenéticas. Alterações na metilação do DNA podem ativar oncogenes e inibir genes supressores tumorais,

iniciando a formação do tumor. Reciprocamente os oncogenes podem causar a metilação dos genes supressores tumorais que também ajudam na formação do tumor.

Tabela 2 - Proteínas resultantes da expressão de genes envolvidos em vias celulares importantes e que podem ser alterados por mecanismos epigenéticos (hipermetilação) levando à iniciação e disseminação tumoral.

PROTEÍNA	
Breast cancer 1 early onset	BRCA1
Cylin-dependent kinase inhibitor 2 ^a	p16 ^{LNK4A}
Cylin-dependent kinase inhibitor 2B	p15 ^{LNK4B}
Cylin-dependent kinase inhibitor 2A alternative reading frame	p14 ^{ARF}
Cylin-dependent kinase inhibitor 1B	p27 ^{hip1}
Tumor protein p73	p73
Retinoblastoma	Rb
Adenomatous polyposis coli	APC
E-cadherin	Próstata
Phosphatase and tensin homolog	PTEN
DNA mismatch repair protein	MLH1
Retinoic acid receptor β	RAR- β
Ras association ralGDS/AF—G domain family member	RASSF1A
TIM metalloproteinase inhibitor 3	TIMP-3
Estrogen receptor	ER
Fragile histidine triad gene	FHIT
Suppressor of cytokine signalling 1	SOCS-1
Protein tyrosin phosphatase receptor type 0	PTPRO

O cancro e o envelhecimento podem ter o mesmo denominador comum: a metilação aberrante do DNA. O conhecimento da epigenética como causa de cancro pode ser a base para novos métodos de terapêuticos.

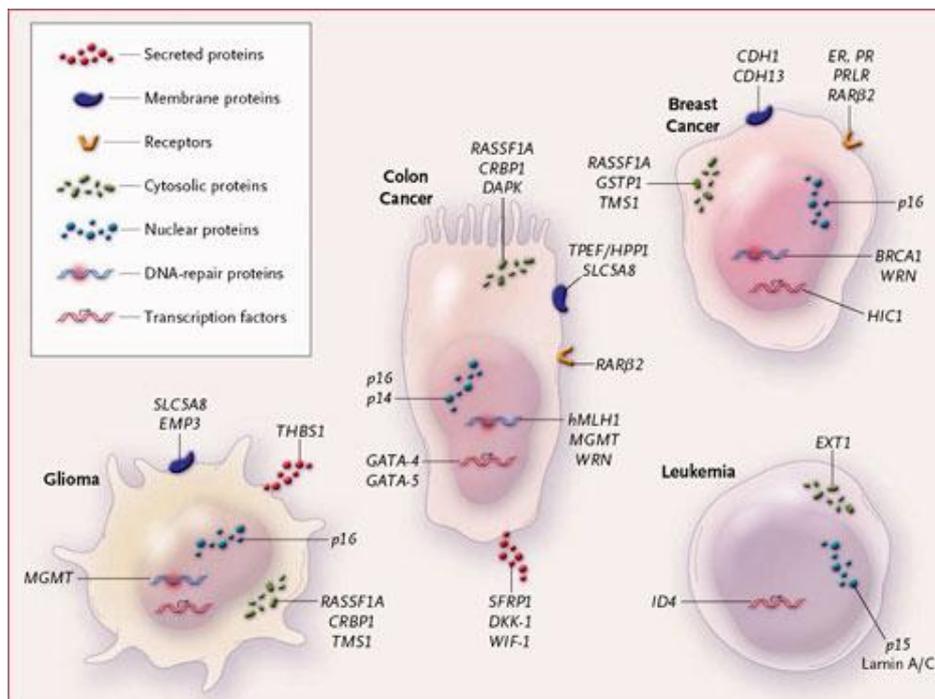


Figura 7- Mtilação de genes supressores tumorais em quatro tipos diferentes de cancro: mama, coloretal, cérebro e leucemia.

Quer no envelhecimento, quer no cancro existem componentes epigenéticos ativos de metilação e desmetilação que levam à ativação ou repressão inapropriada de genes.

Genes fisiologicamente importantes, quando reprimidos, podem conduzir a alterações características do envelhecimento. Quando o processo epigenético ativa oncogenes ou inativa genes supressores tumorais, o cancro pode surgir. O grande numero de mutações nas células cancerosas podem estar relacionadas com eventos epigenéticos prévios que impedem os agentes reparadores de DNA atuar.

Estes novos conhecimentos podem ser de grande valor para medidas preventivas e na elaboração de novas terapêuticas.

8. INFLAMAÇÃO

A inflamação é uma resposta biológica e fisiológica dos tecidos vivos à agressão, fundamentada na vascularização, e que conduz à orientação dos meios de resposta (particularmente os celulares) para o local onde se processou a agressão. É habitual a inflamação ser referida como aguda e crónica (Fig. 8): a aguda tem um curso mais breve e dá uma resposta mais rápida à infeção; a crónica é mais arrastada e menos exuberante na tradução clínica e laboratorial, sendo a inflamação que persiste enquanto existe a agressão (terminando logo que esta cesse).⁶

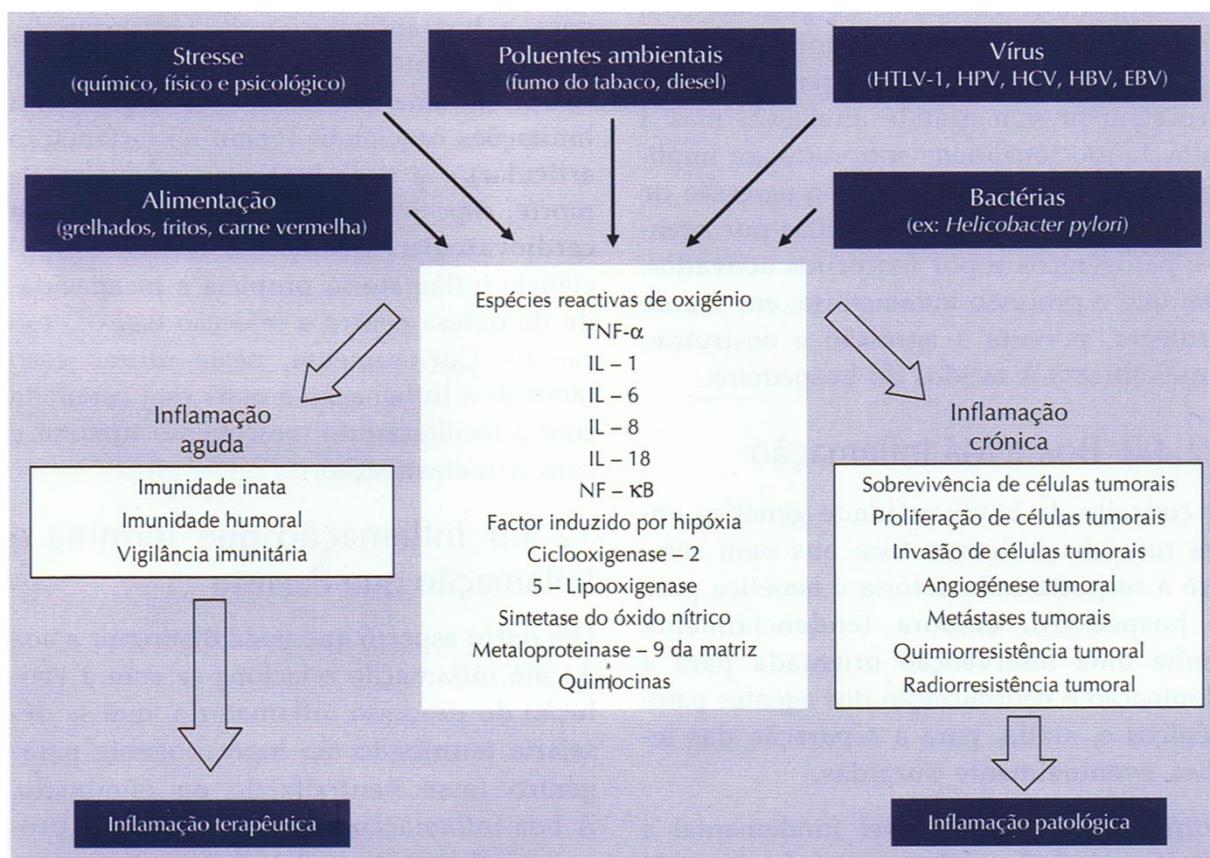


Figura 8- Diagrama representativo das diferentes fases da inflamação e o seu papel na génese tumoral. Retirado de Fisiopatologia Fundamentos e Aplicações.⁶

A inflamação é necessária para o nosso organismo se defender de alguns agentes nocivos que o atacam. Contudo a exposição crónica por períodos de tempo maiores do que aqueles que estamos destinados a suportar induz o processo de inflamação crónica, processo este que contribui para a mortalidade e morbilidade associadas ao envelhecimento.

O idoso apesar de possuir elevados níveis de marcadores pró-inflamatórios apresenta, também marcadores anti-inflamatórios capazes de atrasar o início da doença. No idoso a resposta inflamatória é mais robusta mas, em contra partida esta reação é compensada pela presença de fortes e efetivas respostas anti-inflamatórias com uma elevação da frequência de marcadores associados a um melhor controlo da inflamação como é o caso da IL-6, TNF- α , IL-10, TLR-4, COX-2. Como resultado disto o idoso desenvolve um *status* pró-inflamatório mais lento e mais limitado em comparação com os mais jovens. Esta dificuldade do idoso em montar uma resposta inflamatória exerce um efeito de proteção sobre o desenvolvimento de doenças relacionadas com a idade e com componente de inflamação crónica marcado, como é o caso do cancro.³⁶

Dois mecanismos que protegem o idoso do aparecimento de doença oncológica são: baixas respostas mediadas pela IGF-1 e produção elevada de mediadores anti-inflamatórios. A ligação entre as duas vias pode ser efetuada por um importante supressor tumoral: o p53. (Fig. 9) O IGF-1 é um polipeptídeo que medeia muitas dos efeitos hormonais associados ao crescimento. A longevidade está associada a níveis diminuídos de IGF-1 no plasma e sensibilidade preservada à insulina. O p53 quando ativado exerce um efeito inibidor sobre esta via.³⁷

Uma resposta inflamatória leva à produção, entre outros, de ROS, óxido nítrico e intermediários reativos, como por exemplo o superóxido. Estas são moléculas que induzem agressão celular e, para se defender de agressões deste tipo a célula está provida de alguns

mecanismos de defesa, sendo um deles a ativação do p53 que leva à paragem do ciclo celular/apoptose e à repressão de genes responsáveis pela codificação de importantes proteínas pró- inflamatórias, nomeadamente a IL-6.³⁷

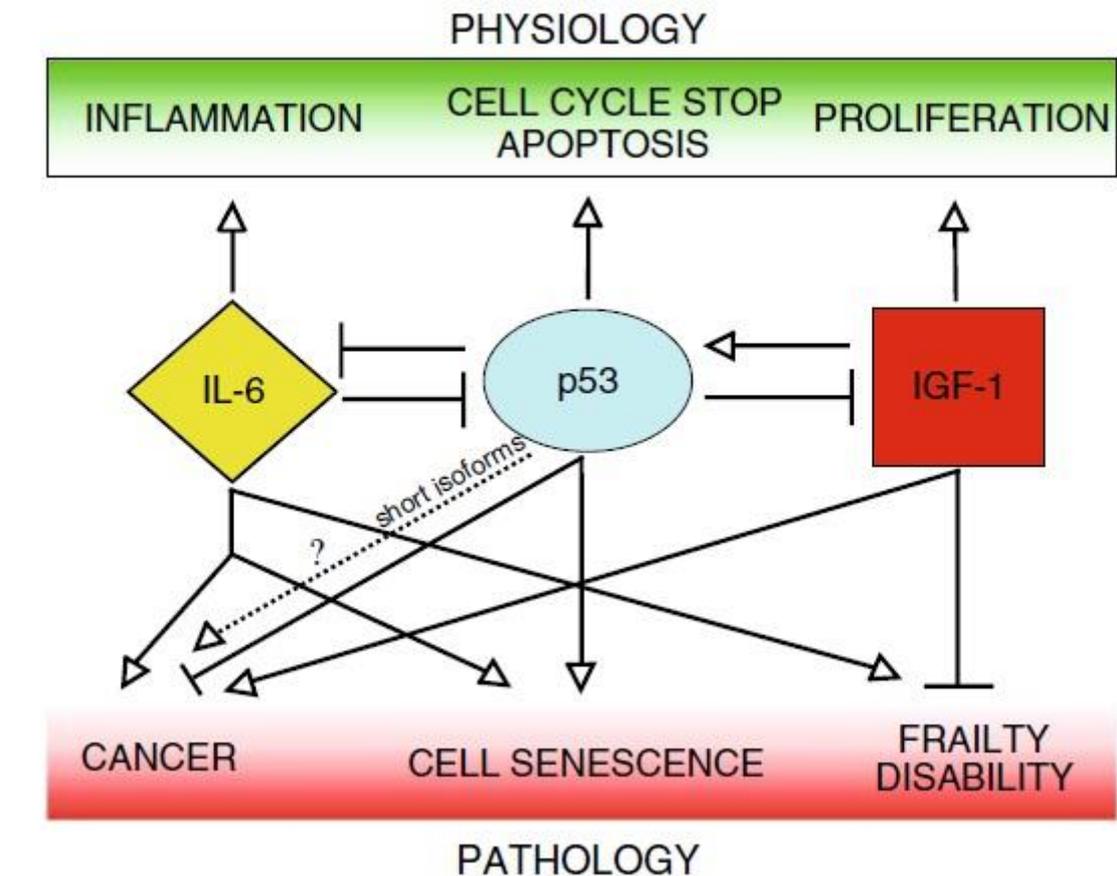


Figura 9- Diagrama representativo da interação complexa entre iL-6, p53 e IGF-1. Efeitos na fisiologia e na patologia.

Os idosos possuem uma resposta mediada pelo p53 bem preservada (devido a polimorfismos genéticos e/ou modificações epigenéticas características do envelhecimento) e por isso capaz de bloquear o processo de divisão celular acelerada característica do processo de carcinogénese, podendo desta forma impedir o início ou a progressão do cancro.³⁷

9. CÉLULAS ESTAMINAIS

As células estaminais são células capazes de auto-renovação e diferenciação em vários tipos celulares. A renovação acontece através de uma divisão celular assimétrica em que uma das células filha permanece como célula estaminal e a segunda torna-se numa célula de transição, esta célula de transição experimenta um número definido de divisões e diferencia-se.

As células cancerosas normais e as células estaminais partilham várias propriedades, nomeadamente, capacidade de auto-renovação e diferenciação, atividade da telomerase, vias de apoptose ativas e capacidade de migração e metastização.³⁸

Podemos definir dois tipos de células estaminais, as embrionárias e as adultas. (Fig. 10) As primeiras derivam de estadios iniciais da embriogénese e podem dar origem às três camadas germinativas. As segundas, são capazes de se diferenciar em tipos celulares limitados que constituem um tecido ou órgão específico, sendo as responsáveis pela capacidade de renovação tecidual do organismo.³⁹

As células estaminais embrionárias têm um tempo de vida ilimitado, o que as torna numa população com elevado risco de transformação maligna. E muito embora em culturas normais este tipo celular apresente estabilidade genética, quando expostas a microambientes adversos podem formar tumores malignos – os teratomas.³⁹ Devido à sua imortalidade estas células não entram em senescência, supõe-se que tenham desenvolvido uma hipersensibilidade às vias apoptóticas e que seja por esta via que ocorra a eliminação das células estaminais embrionárias capazes de malignizar.³⁹ As células estaminais adultas quando expostas a agressão podem ser impedidas de malignizar quer pela via da apoptose quer pela via de ativação da senescência celular (Fig.11).⁴⁰

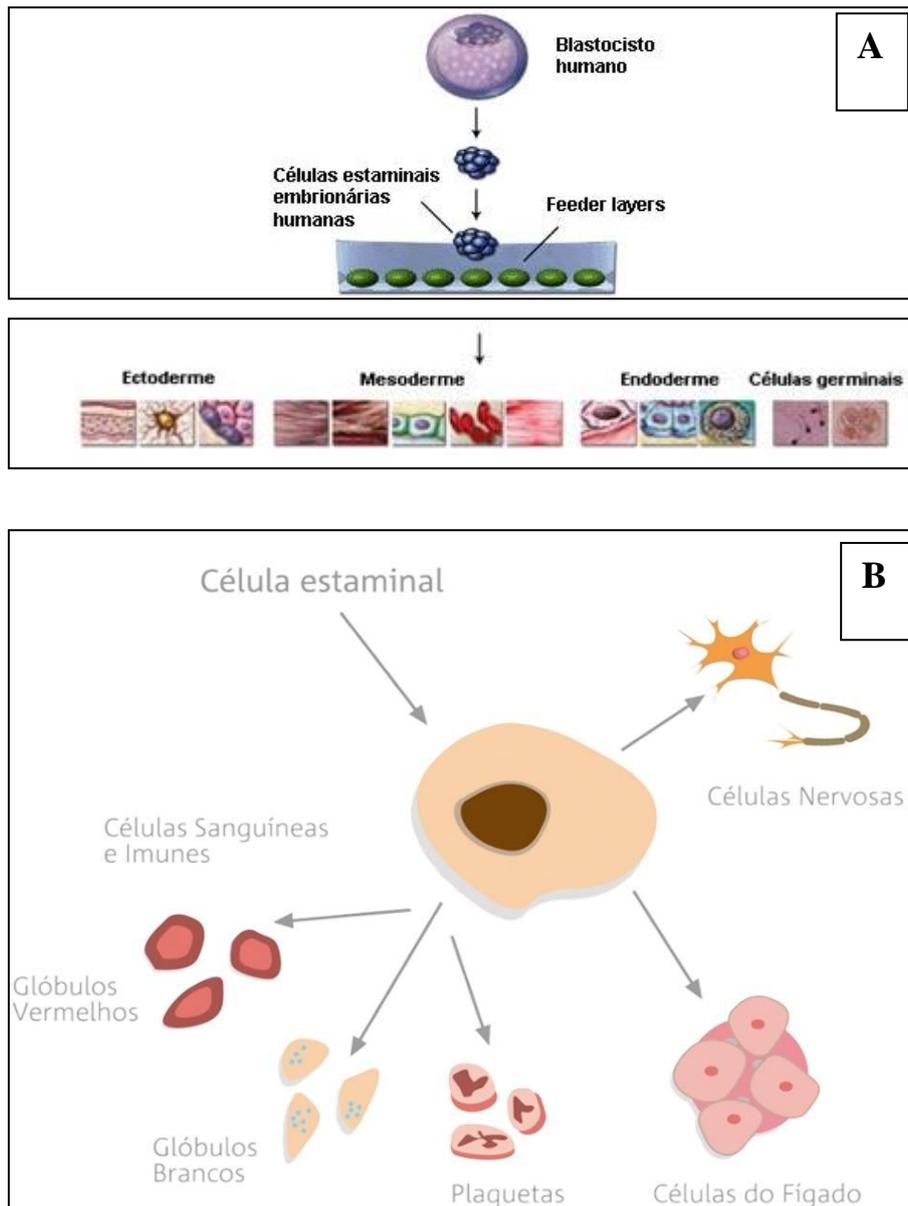


Figura 10- A - Células estaminais embrionárias que dão origem aos três folhetos germinativos. B - Células estaminais adultas com capacidade de se diferenciarem em tecidos e órgãos do organismo.

A perda da capacidade replicativa das células estaminais adultas contribui para a senescência celular e envelhecimento do organismo, mas pode prevenir o cancro.

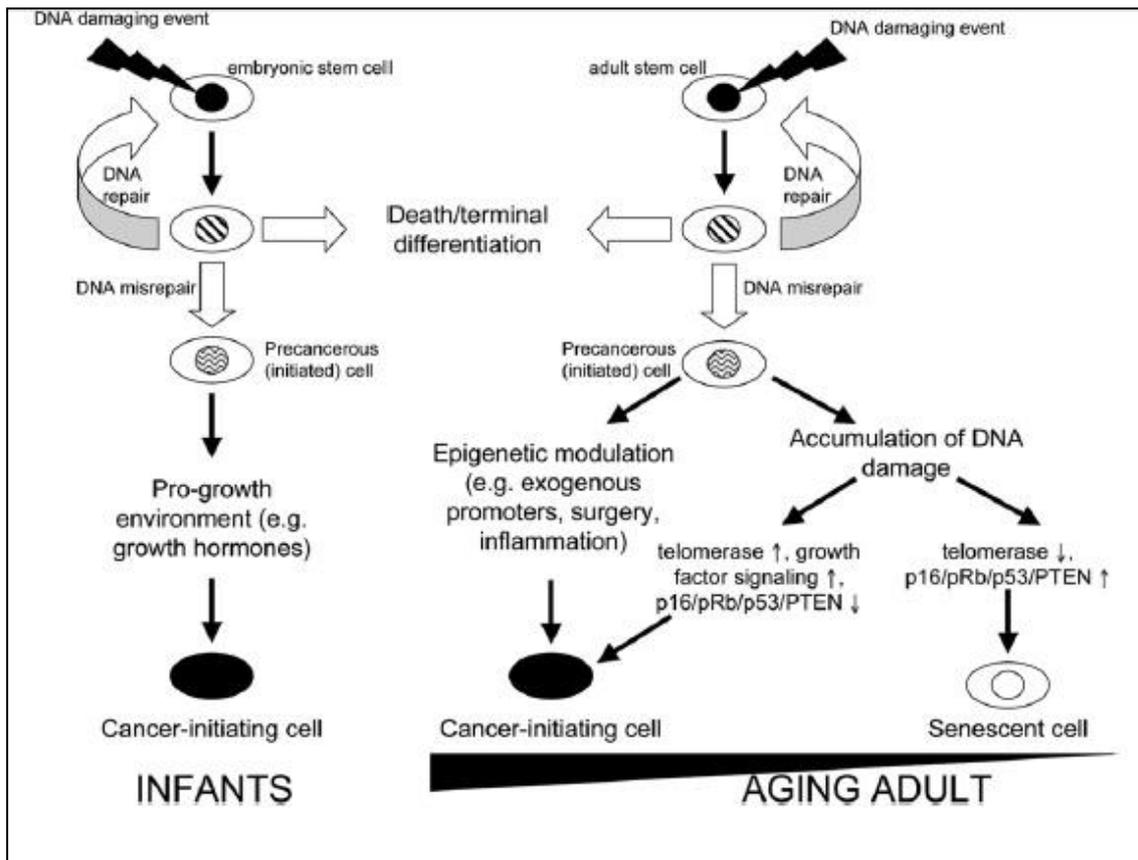


Figura 11- Diagrama representativo dos mecanismos de iniciação da carcinogênese em células estaminais.

10. TRATAMENTO E PERSPETIVAS FUTURAS DO CANCRO NO IDOSO

O idoso, pelo seu estatuto funcional é um candidato especial às terapêuticas atualmente utilizadas no tratamento do cancro.

A decisão para a escolha do tratamento não é baseada apenas no tipo e estadio do tumor, mas também na capacidade de tolerância do idoso ao tratamento.⁴¹

Na decisão terapêutica devemos ter em conta a avaliação das comorbilidades (como a diabetes, a hipertensão arterial, as arritmias e outras patologias cardíacas que aumentam em

número com a idade), estado funcional do idoso, estado emocional e nutricional, polimedicação e suporte social pois, todos estes fatores têm influência na eficácia do tratamento.

O tratamento do cancro pode ser local, através da cirurgia e radioterapia, ou sistémico, pela ação da terapêutica hormonal e quimioterapia.⁴²

No idoso com cancro a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia podem ser utilizadas aumentando quer a sobrevida, quer a qualidade de vida. Contudo, é necessário um suporte, monitorização e follow-up adequados de modo a diminuir a toxicidade, muitas vezes associada ao tratamento.⁴¹

A cirurgia eletiva, associada aos procedimentos de anestesia mais atuais, é um tratamento tolerado pela maioria dos idosos. A radioterapia é aceite pela grande maioria dos idosos, sendo estes capazes de concluir o esquema proposto até ao final. O efeito da radiação externa está associado a um aumento da inflamação com a idade, problema que pode ser superado pela utilização de braquiterapia. A ação da terapêutica hormonal (por exemplo utilização de inibidores da aromatase em mulheres com cancro da mama) não está ainda livre de riscos e por isso novas estratégias têm sido estudadas.⁴²

A quimioterapia é uma das terapêuticas que requer maiores avaliações e cuidados no idoso, pois as características farmacocinéticas⁴¹, e farmacodinâmicas são alteradas com a idade.⁴²

(Tabela 3)

Estas alterações têm várias implicações no que respeita à resposta do idoso á quimioterapia pois levam a um aumento do risco de toxicidade e a uma redução da resposta à terapêutica. Contudo se houver uma avaliação correta de cada caso é possível fazer ajustamento de doses, vias e frequência de administração, aumentando a resposta do idoso e diminuindo a toxicidade.

Tabela 3- Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas no idoso.

ALTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS	ALTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS
<p>1. Absorção diminuída</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Aumento da secreção ácida do estômago; b. Diminuição da motilidade intestinal; c. Atrofia da mucosa (diminuição da área de absorção); d. Redução da circulação esplênica. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Diminuição da taxa de reparação do DNA nos tecidos; 2. Redução intracelular do catabolismo; 3. Aumento da prevalência da resistência a drogas,
<p>2. Distribuição alterada</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Redução da água corporal; b. Redução da massa magra; c. Aumento da massa gorda. 	
<p>3. Metabolismo</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Diminuição do tamanho do fígado; b. Diminuição da circulação hepática; c. Défices as vias de oxidação hepática (Citocromo P450). 	
<p>4. Excreção</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Diminuição da massa renal; b. Diminuição da função dos nefrónios. 	

Mas o tratamento do cancro está longe de ser um assunto encerrado, e vários novos esquemas têm sido propostos. Alguns deles baseiam-se na associação de inibidores da telomerase (para tumores com expressão aumentada desta enzima) com a terapêutica convencional⁴³ e na utilização de células estaminais.³⁹

A pesquisa e o tratamento do cancro são temas que apresentam ainda falhas substanciais de conhecimento. Existem vários investigadores que se dedicam a perceber quais as barreiras principais e a tentar arranjar soluções de as ultrapassar. Em 2010 na conferência “*Filling the Research Gaps*” do *Cancer and Aging Research Group U13*⁴⁴ foram emitidas as seguintes recomendações:

- A. Necessidade de incorporar consistentemente a avaliação geriátrica na pesquisa oncológica.
 - a. Estudos que envolvem um número substancial de adultos idosos com cancro deveriam por rotina incluir uma avaliação geriátrica validada.
 - b. Pontos adicionais, como manutenção das habilidades funcionais e a qualidade de sobrevivência, deveriam ser considerados tão importantes como a mortalidade.
 - c. Necessidade de uma melhor medição das alterações da saúde mental e/ou cognitiva em estudos com pacientes idosos com cancro, especialmente os que realizam quimioterapia.
- B. Necessidade de, consistentemente, incorporar marcadores biológicos e fisiológicos de idade nos estudos oncológicos.
 - a. Necessidade de colheita de amostras de tumores de pacientes de todas as idades para avaliar as alterações biológicas do tumor com a idade.
 - b. Necessidade de quantificação da farmacocinética e farmacodinâmica das terapêuticas oncológicas nos adultos idosos para melhorar a seleção do tratamento e a escolha das doses.
- C. Necessidade de mais estudos de adultos idosos vulneráveis e/ou com 75 ou mais anos.
 - a. É uma necessidade desenvolver estudos para adultos idosos com comorbilidades, perda funcional, prejuízo cognitivo e fragilidade.

- b. É uma necessidade selecionar adultos idosos com mais de 75 anos para estudos, para os quais, virtualmente, não há estudos conhecidos.
- D. A pesquisa de infraestruturas deve incorporar suporte específico associado com a idade.
- a. Necessidade estudos oncológicos sobre as necessidades específicas do idoso, os pacientes mais vulneráveis.
 - b. Necessidade de estudo da eficácia dos dados recolhidos de localizações remotas utilizando tecnologia avançada.
 - c. Colaboração da oncologia e da geriatria em pesquisas mais recentes e consistentes.

11. ADAPTAÇÃO PSICOSOCIAL DO IDOSO COM CANCRO

Uma grande percentagem de doença oncológica ocorre no idoso. Os idosos são um grupo etário com características próprias e especiais que muitas vezes os distancia dos padrões ditos “normais” da população.

O doente oncológico idoso, assim como o mais jovem, é submetido a uma grande tensão e angústia, vivenciando dificuldades no ajustamento, momentos de desmoralização, medo da dependência dos outros, da morte e um grande medo de morrer. Tudo isto torna ainda mais vulnerável a saúde mental do idoso, e erroneamente assistimos, atualmente, a práticas associadas ao idoso mais baseadas em estereótipos, decorrentes do seu estado mental, do que em evidências.⁴⁵

Apesar de, devido ao envelhecimento da população, estar a aumentar o número de recursos disponibilizados para a promoção da saúde no idoso assistimos, ainda, a uma grande percentagem de atraso no diagnóstico, tratamentos insuficientes e subvalorização das

necessidades psicológicas do idoso. Isto acontece, muitas vezes, devido a lacunas na comunicação entre o doente e o prestador de cuidados. Lacunas que acontecem devido a um verdadeiro declínio cognitivo ou sensorial do idoso, mas que estão, uma grande parte das vezes, associadas a diferenças culturais e perspetivas distintas do doente e do prestador de cuidados.

O momento de receber o diagnóstico provoca sempre grande ansiedade, angústia e incerteza. O período de ajustamento assim como os padrões adotados e a trajetória psicossocial seguida variam muito de indivíduo para indivíduo, havendo uma percentagem, entre 15-20% dos casos, que permanece numa trajetória sustentada por perda e angústia. Dos idosos que conseguem vencer a primeira batalha a maioria parece voltar à qualidade de vida que possuía antes do cancro, outros experimentam um crescimento da qualidade anterior.⁴⁶

A coexistência de impactos positivos e negativos na vida de um paciente com cancro é uma realidade. Contudo, pacientes mais idosos referem menos benefícios decorrentes da experiência da doença do que os mais jovens.⁴⁷

O nível de ansiedade e os sintomas clínicos de depressão desenvolvidos pelos pacientes com cancro varia consoante o tipo de cancro, sexo e idade do doente. Pacientes com cancro do pulmão, cancro ginecológico ou hematológico referem maiores níveis de angústia aquando do diagnóstico. No que respeita ao sexo dos doentes com cancro as mulheres apresentaram maiores taxas de ansiedade e depressão, sendo que para alguns tipos de cancro a prevalência foi de duas a três vezes maior do que a observada em homens.⁴⁸

Curiosamente há uma relação inversa entre o *stress* emocional e a idade do doente. As taxas de prevalência de ansiedade e depressão foram maiores no grupo etário mais jovem e menor em adultos mais velhos, provavelmente devido a uma maior perturbação da vida diária em pacientes jovens, enquanto, os pacientes mais velhos, por um lado, podem já ter prejuízos na função física e, por outro, estão cognitivamente e emocionalmente melhor preparados para

aceitar a doença. No entanto, para cancros com prognóstico mais desfavorável, como é o caso da patologia oncológica ginecológica, pulmonar e do sangue, afetam todos os grupos de forma equivalente.⁴⁸

Somos o resultado da educação que recebemos, de crenças, normas, atitudes e recursos. Idosos de diferentes comunidades interagem com diferentes cuidados sejam eles físicos, mentais ou sociais. E na qualidade destes cuidados reside a diferença entre ser mais ou menos saudável ou mais ou menos resiliente com o rigor do tratamento ou com a progressão da doença.

Vivemos numa sociedade onde se acredita que “o cancro faz parte do envelhecimento” mas esta é uma falsa crença que deve ser quebrada. O abandono e isolamento social dos idosos é uma realidade, e os motivos são variados, falta de tempo, falta de paciência, falta de recursos ou apenas por ignorância. Portugal assiste a um envelhecimento acentuado da sua população, e ao contrário do que acontece, os mais jovens deveriam estar preparados para compreender e ajudar os mais idosos. E esta é uma das maiores causas pela qual devemos lutar no futuro.

12. CANCRO E ENVELHECIMENTO- UMA VISÃO GERAL SOB PORTUGAL

Segundo os dados obtidos pelos últimos censos⁴⁹, a população residente em Portugal a 21 de Março de 2011, era de 10 562 178 habitantes. Tendo havido um crescimento de 2% de população (Fig. 12) nos últimos dez anos predominantemente devido a saldo migratório e apenas em pequena parte devido a saldo natural. Segundo os mesmos censos, a percentagem de jovens diminuiu 15% e a de idosos cresceu para 19%. Todos os grupos etários entre os 0 e os 29 anos perderam população, a população entre os 30 e os 69 anos cresceu 9% e, para idades superiores a 69 anos, o crescimento foi da ordem dos 26%. O índice de

envelhecimento da população registado foi de 128, o que significa que por cada 100 jovens existem 128 idosos.

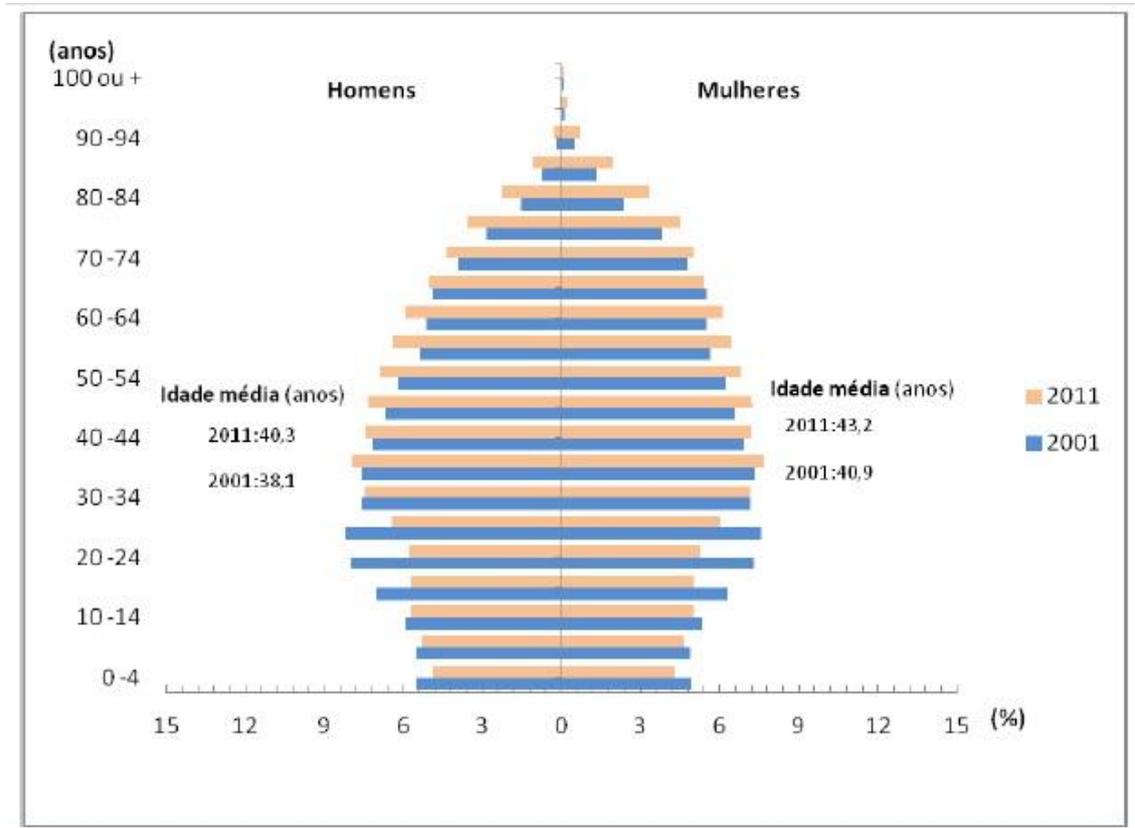


Figura 12- Estatura etária da população portuguesa residente. 2001 e 2011.

Todos os dados apresentados são prova do envelhecimento da população portuguesa. Perante esta evidência Portugal torna-se um país envelhecido e com um aumento significativo da incidência das patologias associadas ao envelhecimento, como é o caso do cancro.

Segundo o Registo Oncológico Nacional de 2005⁵⁰ (último registo nacional disponível) foram diagnosticados em Portugal 38 519 novos casos de cancro tendo sido a taxa de incidência total de 284,64/100000, 342,68/100000 no sexo masculino e 246,14/100000 no sexo feminino.

Dos tumores com localizações comuns aos dois sexos, o cancro mais frequente foi o colorectal, seguido dos cancros da mama, da próstata, pele, brônquios, pulmão e estômago. No sexo masculino os cancros com maior taxa de incidência foram os da próstata, colorectal, brônquios e pulmão, estômago, pele e bexiga urinária. No sexo feminino foram os da mama, colorectal, pele, estômago, corpo uterino e colo do útero.

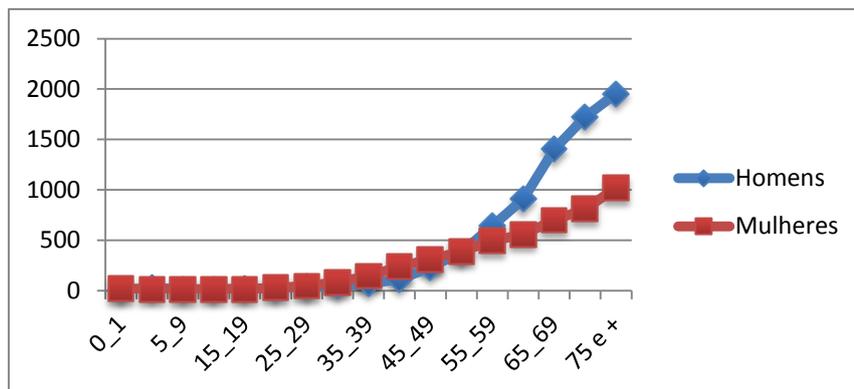


Figura 13- Distribuição dos tumores malignos por sexo e grupo etário. Registo Oncológico Nacional 2005.⁵⁰

Nos dados do registo Oncológico Nacional de 2005 (Fig. 13) assim como nos dados do Registo Oncológico Regional da Região Centro de 2010⁵¹ (Tabela 4) é evidente o aumento da incidência do cancro com a idade.

Aliado ao cenário do envelhecimento da população com o aumento da incidência de doença oncológica nos idosos está o facto de estarem a aumentar as famílias unipessoais. Segundo os censos de 2011⁴⁹ as famílias clássicas constituídas por uma só pessoa representavam cerca de 21% do total de famílias, sendo este número aumentado nas últimas décadas. Do total de famílias unipessoais maior parte é constituída por uma pessoa idosa e concentra-se predominantemente no interior do país, onde em geral os índices de envelhecimento são mais elevados.

Tabela 4- Distribuição de novos casos de cancro e taxa de incidência por grupo etário e sexo na região centro. Registo Oncológico Regional 2010.⁵¹

Grupo etário	Nº de casos por grupo etário		Taxa de incidência	
	HOMEM	MULHER	HOMEM	MULHER
0-4	6	9	11,93	18,81
5-9	6	6	10,38	11,00
10-14	5	12	8,38	20,72
15-19	10	10	15,76	16,48
20-24	17	29	24,07	43,02
25-29	22	58	26,33	71,40
30-34	34	116	37,31	129,86
35-39	78	146	87,18	163,63
40-44	140	233	164,32	270,03
45-49	182	350	210,57	391,87
50-54	335	388	413,67	464,21
55-59	509	422	696,13	544,83
60-64	648	508	1001,51	705,68
65-69	820	534	1473,28	785,09
70-74	979	598	1857,72	898,01
75 e +	1986	1765	2127,50	1212,16

A imagem de um idoso, doente e a viver sozinho longe de assistência médica e de serviços de saúde é infelizmente uma frequente realidade no nosso país. Sensibilizar profissionais de saúde, assistentes sociais, familiares para este problema não será apenas uma ajuda àqueles que estão, atualmente, nesta situação, mas será também uma ajuda a não deixar que os jovens de hoje sejam os idosos doentes e sozinhos do amanhã.

13. CONCLUSÃO

O cancro e o envelhecimento caminham de mãos dadas. São várias as alterações que ocorrem com o envelhecimento que se tornam fatores de risco importantes para o desenvolvimento de uma neoplasia. A senescência celular, as alterações a nível das regiões dos telómeros, as alterações mitocondriais e epigenéticas, o nível de inflamação e as modificações ao nível das células estaminais são algumas das alterações responsáveis pela interligação do cancro com o envelhecimento.

Os estudos realizados até ao momento ainda não são completamente satisfatórios e novas investigações mais dirigidas aos idosos devem ser pensadas e realizadas, de modo a que uma melhor integração com a doença e tratamentos mais personalizados e ajustados às alterações características do envelhecimento sejam aplicados.

Portugal por ser um país que assiste a um aumento das taxas de envelhecimento deve ter preocupações acrescidas e dedicar mais recursos ao tratamento da população idosa e doente.

14. AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Manuel Teixeira Veríssimo pela disponibilidade, ajuda e conhecimento.

Agradeço ainda à Dr.^a Rita Sousa e outros amigos que me ajudaram na elaboração desta tese.

15. BIBLIOGRAFIA

1. DePinho RA. The age of cancer. *Nature*. 2000;408(6809):248-54.
2. Yancik H, Ries LAG. Cancer in older persons: an internacional issue in an ageing world. *Semin Oncol*. 2004;31(2):128-36.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts &Figures 2002*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2002.
4. Rao AV, Demark-Wahnefried W. The older cancer survivor. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;60(2):131-43.
5. Irminger-Finger I, Benz cc. Cancer and aging at the crossroad. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(5):912.
6. Anabela Mota Pinto. *Fisiopatologia Fundamentos e Aplicações*. LIDEL-Edições Técnicas, Lda. 2007.
7. Fernando J. Regateiro. *Manual de Genética Médica*. 1ª Edição, 2ª reimpressão. Imprensa da Universidade de Coimbra. 2007.
8. Gu J, Spitz MR, Zhao H, Lin J, Grossman HB, Dinney CP, et al. Roles of tumor supressor and telomerase maintenance genes in cancer and aging – an epidemiological study. *Carcinogenesis*. 2005;26(10):1741-7.
9. Netto MP. *Gerontologia a velhice e o envelhecimento em visão globalizada*. Editora Atheneu. 1996. 524p.
10. Medvedev, Z. An attempt at rational classification of theories of ageing. *Biol. Rev*. 1990;65(3): 375-398.

11. Rose MR, Graves JL. What evolutionary biology can do for gerontology. *J Gerontol.* 1989;44(2):B27-9.
12. Cristofalo, V.J., Gerhard, G.S., Pignolo, R.J. Molecular biology of aging. *Surg. Clin. North Am.* 1994;74(1):1-21.
13. Cheung CT, Kaul SC, Wadhwa R. Molecular bridging of aging and cancer – A CARF link. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010;1197:129-33.
14. Weber JD, Taylor LJ, Roussel MF, Sherr CJ, Bar-Sagi D. Nucleolar arf sequesters Mdm2 and activates p53. *Nat Cell Biol.* 1999;1(1):20-6.
15. Sharpless NE. Ink4a/Arf links senescence and aging. *Exp Gerontol.* 2004; 39(11-12):1751-9.
16. Nevins JR. E2F: a link between the Rb tumor suppressor protein and viral oncoproteins. *Science.* 1992;258(5081):424-9.
17. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell.* 2005;120(4):513-22.
18. Irminger-Finger I. Science of cancer and aging. *J Clin Oncol.* 2007;10;25(14):1844-51.
19. Shamas MA. Telomerases, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(1):28-34.
20. Campisi J, Yaswen P. Aging and cancer cell biology. *Aging Cell.* 2009;8(3):221-5.
21. Garber K. At loose ends: telomere theories of aging and cancer begin to converge. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(11):803-6.
22. Modica Napolitano, J. & K.K. Singh. Mitochondrial dysfunction in cancer. *Mitochondrion.* 2004; 4(5-6):755-62.

- 23.** Wei YH, Lee HC. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Exp. Biol. Med.* 2002; 227(9):671-82.
- 24.** Chinnery PF, Samuels DC, Elson J, Turnbull DM. Accumulation of mitochondrial DNA mutation in ageing, cancer, and mitochondrial disease: is there a common mechanism? *Lancet.* 2002;230(9342):1323-25.
- 25.** Singh, K.K., Kulawiec M, Still I, Desouki MM, Geradts J, Matsui S. Inter-genomic cross talk between mitochondria and the nucleus plays an important role in tumorigenesis. *Gene.* 2005;354:140-6.
- 26.** Wei YH, Lee HC. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Exp. Biol. Med.* 2002;227(9):671-82.
- 27.** Carnero A, Leonart ME. Epigenetic mechanisms in senescence, immortalisation and cancer. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2011;86(2):443-55.
- 28.** Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(2):143-53.
- 29.** Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ.* 2006;174 (3):160-7.
- 30.** Fraga M F and Esteller M. Epigenetics and aging: The targets and the marks; *Trends Genet.* 2007;23(8)413–8.
- 31.** Petronis A. Epigenetics and twins: three variations on a theme. *Trends Genet.* 2006;22(7):347–50.

32. Liu H, Lan Q, Siegfried J M, Luketich J D and Keohavong P. Aberrant promoter methylation of p16 and MGMT genes in lung tumors from smoking and never-smoking patients. *Neoplasia*. 2006;8(1)46–51.
33. Liu H, Zhou Y, Boggs S E, Belinsky S A and Liu J. Cigarette smoke induces demethylation of prometastatic oncogene synuclein-gamma in lung cancer cells by downregulation of DNMT3B. *Oncogene*. 2007;26(40) 5900–10.
34. Sjöblom T, Jones S, Wood L D, Parsons D W, Lin J, Barber T, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers; *Science*. 2006;314(5797) 268–274.
35. Jacinto F V and Esteller M. Mutator pathways unleashed by epigenetic silencing in human cancer; *Mutagenesis*. 2007;22(4)247–53.
36. Vasto S, Carruba G, Lio D, Colonna-Romano G, Di Bona D, Candore G, et al. Inflammation, ageing and cancer. *Mech Ageing Dev*. 2009;130(1-2):40-5.
37. Salvioli S, Capri M, Bucci L, Lanni C, Racchi M, Uberti D, et al. Why do centenarians escape or postpone cancer? The role of IGF-1, inflammation and p53. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58(12):1909-17.
38. Reynolds BA, Weiss S. Clonal and population analyses demonstrate that na EGF-responsive mammalian embryonic CNS precursor is a stem cell. *Dev Biol*. 1996;175(1):1-13.
39. Krtolica A. Stem cell: balancing aging and cancer. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(5):935-41.
40. Rubin P, Williams JP, Devesa SS, Travis LB, Constone LS. Cancer genesis across the age spectrum: associations with tissue development, maintenance, and senescence. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(1):3-11.

- 41.** Bond SM. Physiological aging in older adults with cancer: implications for treatment decision making and toxicity management. *J Gerontol Nurs.* 2010;36(2):26-37.
- 42.** Balducci L, Ershler WB. Cancer and aging: a nexus at several levels. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(8):655-62.
- 43.** Gilley D, Tanaka H, Herbert BS. Telomerase dysfunction in aging and cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(5):1000-13.
- 44.** Dale W, Mohile SG, Eldadah BA, Trimble EL, Schilsky RL, Cohen HJ, et al. Biological, clinical, and psychosocial correlates at the interface of cancer and aging research. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(8):581-9.
- 45.** Alon S. Psychosocial challenges of elderly patients coping with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33 Suppl 2:S112-4.
- 46.** Blank TO, Bellizzi KM. A gerontologic perspective on cancer and aging. *Cancer.* 2008;112(11 Suppl):2569-76.
- 47.** Lai JS, Garcia SF, Salsman JM, Rosenbloom S, Cella D. The psychosocial impact of cancer: evidence in support of independent general positive and negative components. *Qual Life Res.* 2012;21(2):195-207.
- 48.** Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of Affective Disorders.* 2012; 141(2-3):343-51.
- 49.** Censos 2011- XV recenseamento geral da população portuguesa. Disponível em: <http://www.censos.ine.pt>.
- 50.** Registo Oncológico Nacional. 2005. Disponível em: <http://www.rorcentro.com.pt>.

51. Registo Oncológico Regional – Região Centro. 2010. Disponível em:
<http://www.rorcentro.com.pt>.