

CÂNCER DE MAMA E EPIGENÉTICA: DECIFRANDO OS ELOS MOLECULARES PARA NOVAS PERSPECTIVAS

Data de aceite: 01/11/2023

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7142761407152092>

Luiza Poppe Meriguetti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3310478982311264>

Ana Lidia Claudio Coelho Barboza

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2417213528105748>

Júlia Toneto Neves

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/9885405746278762>

Karen Ruth Michio Barbosa

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4244078311625748>

Emanuelle da Silva dos Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6437101087913251>

Rhaiane Eler Peroni Alvarenga

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/8682510972981343>

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

Eldamária V. W. Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4688343262832362>

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

RESUMO: O câncer de mama (CM) é o câncer mais prevalente entre mulheres, com incidência e mortalidade crescentes. A heterogeneidade intrínseca do CM desafia sua compreensão e classificação. Nesse contexto, a epigenética emerge como abordagem essencial para entender as desregulações presentes na doença. Isso implica compreender como modificações anormais nos padrões de metilação do

DNA, modificações das histonas, microRNAs e entre outros, afetam o desenvolvimento e progressão do câncer. O capítulo aborda tais desregulações, explora os fatores ambientais impactando a tumorigênese e investiga terapias epigenéticas para o tratamento clínico do CM. A compreensão destes mecanismos pode abrir caminhos para abordagens mais eficazes no diagnóstico e tratamento da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama; Epigenética; Terapia.

BREAST CANCER AND EPIGENETICS: UNRAVELING THE MOLECULAR LINKS FOR NEW PERSPECTIVES

ABSTRACT: Breast cancer (BC) is the most prevalent cancer among women, with increasing incidence and mortality rates. The intrinsic heterogeneity of BC challenges its understanding and classification. In this context, epigenetics emerges as an essential approach to comprehend the deregulations present in the disease. This implies understanding how abnormal modifications in DNA methylation patterns, histone modifications, and microRNAs (miRNAs), among others, affect cancer development and progression. The chapter addresses these deregulations, explores environmental factors impacting tumorigenesis, and investigates epigenetic therapies for BC's clinical treatment. Understanding these mechanisms could pave the way for more effective approaches to the diagnosis and treatment of the disease.

KEYWORDS: Breast cancer; Epigenetics; Therapy.

1 | INTRODUÇÃO

O CM é o tipo de câncer com maior prevalência em mulheres e com alta taxa de incidência e mortalidade (SARVARI *et al.*, 2022). Ao longo dos anos, os índices de incidência e mortalidade de CM são crescentes, tanto em países em desenvolvimento, quanto desenvolvidos (SARVARI *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2019). Segundo o “*Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN*”, o CM feminino se tornou o câncer mais comumente diagnosticado, com estimativas de 2,3 milhões de novos casos (11,7%), ultrapassando o câncer de pulmão (11,4%) (SUNG *et al.*, 2021).

Altas taxas de incidência e mortalidade ligadas ao CM são influenciadas por múltiplos elementos, sendo a heterogeneidade intrínseca da própria doença um dos aspectos proeminentes (SHER *et al.*, 2022). A heterogeneidade inter/intratumoral representa alta diversidade fenotípica e molecular (SHER *et al.*, 2022), o que torna a classificação do tumor, muitas vezes, de difícil compreensão.

O estado de expressão de receptores hormonais, como o receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR), receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e o índice de proliferação (KI-67), são incluídos principalmente na distinção entre os subtipos moleculares, sendo seus resultados obtidos a partir do perfil de expressão gênica (SHER *et al.*, 2022). Com base na expressão dos receptores, o CM é caracterizado em três tipos: receptor de hormônio positivo (ER+, PR+, HER2+), HER2-positivo (ER-, PR-, HER2+) e triplo negativo (ER-, PR-, HER2-) (KARAMI FATH *et al.*, 2022). Esses tipos

podem ser subdivididos em seis subtipos através de outras classificações moleculares: *luminal A*, *luminal B*, *HER2*, *normal-like*, *basal-like* e *claudin-low* (KARAMI FATH *et al.*, 2022).

A anomalia molecular das células de CM não pode ser explicada apenas pela genética, devido a grande esporadicidade e heterogeneidade associada à doença (KARAMI FATH *et al.*, 2022). Visto isso, as vias epigenéticas conferem um fator de risco para o CM e para processos que podem contribuir com a tumorigênese (AYIPO *et al.*, 2022).

Mecanismos e vias epigenéticas regulam desde fatores como crescimento e metástase de um tumor primário, até aqueles que estão relacionados a resposta imunológica dentro do microambiente tumoral (GARCIA-MARTINEZ *et al.*, 2021). No CM, a reprogramação epigenética é uma característica comum e as aberrações epigenéticas sempre seguem a desestabilização genética, independente de qual foi a causa genética primária que levou a iniciação da tumorigênese (RAHMAN; BRANE; TOLLEFSBOL, 2019).

A reprogramação epigenética pode levar à perda de expressão de genes supressores de tumor e instabilidade genômica, fatores envolvidos na iniciação e progressão do câncer. As alterações da metilação do DNA, modificação de histonas e da expressão de *miRNAs* são os processos mais amplamente estudados e conhecidos por regularem uma série de vias moleculares, celulares e biológicas que são associadas ao CM (SHER *et al.*, 2022; RAHMAN; BRANE; TOLLEFSBOL, 2019).

Atualmente, várias pesquisas e tentativas de direcionamento do CM com drogas epigenéticas anti-câncer provaram ser bem-sucedidas (RAHMAN; BRANE; TOLLEFSBOL, 2019). O entendimento da epigenética pode ser o principal fator para se entender como as exposições ambientais afetam a suscetibilidade ao CM (PARK *et al.*, 2020). Portanto, neste capítulo, serão abordados alguns mecanismos de desregulação em vias epigenéticas comuns no CM, fatores ambientais que podem levar a alterações epigenéticas, tumorigênese, terapias com medicamentos epigenéticos e suas aplicações clínicas indicadas para o tratamento do CM.

2 | METODOLOGIA

Este capítulo se trata de uma revisão integrativa. A busca bibliográfica e levantamento de artigos foi realizada na Plataforma PUBMED, utilizando algumas palavras-chave, como: “*breast cancer*”, “*epigenetic*”, “*molecular mechanisms*”, “*methylation*”, “*histones*”, “*microRNAs*”, entre outras. Com isso, essa curadoria inicial visou o levantamento de artigos que abordavam sobre os mecanismos moleculares da epigenética no câncer de mama que estavam relacionados aos termos de busca supracitados. Para isso, foram utilizados critérios de inclusão para a busca e seleção de artigos, como: artigos em humanos ou linhagens humanas, artigos experimentais ou de revisão e artigos incluídos preferencialmente entre os anos de 2019-2023. Os critérios de exclusão utilizados, foram: artigos experimentais

ou de revisão não referentes a humanos ou linhagens celulares humanas e artigos cujo conteúdo não se relacionavam com a temática proposta por este capítulo.

3 | COMPLEXA INTERLIGAÇÃO ENTRE A METILAÇÃO DO DNA E O CÂNCER DE MAMA

A metilação do DNA é uma modificação epigenética mediada por um complexo de enzimas conhecidas como *DNA metiltransferases (DNMTs)*. A detecção de alterações nas *DNMTs* em tumores tem implicações importantes para a identificação de biomarcadores específicos do CM e o desenvolvimento de terapias direcionadas (QI M *et al.*, 2018).

A metilação anômala do DNA parece exercer uma ampla influência na transformação neoplásica. Ao longo da tumorigênese, a metilação prematura do DNA afeta negativamente os genes envolvidos em processos de diferenciação celular, ligação do DNA nas proteínas *homebox* e na sinalização da transcrição (RAHMAN *et al.*, 2019). No epigenoma do câncer, duas características principais se destacam: a hipermetilação específica de genes e a hipometilação global do DNA (MA LI *et al.*, 2023).

A hipermetilação resulta na inativação dos promotores e na perda da função supressora de tumor. Esse processo permite que as células cancerosas cresçam e se dividam de forma descontrolada (DEATON *et al.*, 2012). Por outro lado, a hipometilação do DNA pode ativar genes que normalmente seriam silenciados (YE *et al.*, 2017).

Diversos mecanismos subjacentes têm sido investigados para compreender como a metilação do DNA desencadeia a tumorigênese. Por exemplo, genes como *Retinoic Acid Receptor Beta (RAR β)*, *glutathione S-transferase P1 (GSTP1)*, *Ras Association Domain Family Member 1 (RASSF1A)* e *Death-Associated Protein Kinase (DAPK)*, encontram-se frequentemente metilados no CM (TANG *et al.*, 2016). Outra evidência importante é a indução da expressão anormal de *Claudin-6 (CLDN6)* devido à metilação, que desencadeia a formação do CM através da interação com *MeCP2*, desacetilação de histonas H3 e H4, e a modificação da estrutura da cromatina (LIU *et al.*, 2016).

Em Cânceres de mama triplo-negativos (CMTN), o *ten-eleven translocation (TET1)*, um indutor de desmetilação da ilha CpG em um gene promotor específico está associada à hipometilação do DNA e contribui para a agressividade tumoral (GOOD *et al.*, 2018). Outrossim, o estrogênio (*17 β estradiol; E2*) tem sido relacionado a hipometilação mediada por *DNMT3B* no promotor do gene *Yes-associated protein 1 (YAP1)* contribuindo para o aumento na proliferação celular no CMTN (MUHAMMAD *et al.*, 2021).

Yari e Rahimi (2019), sugeriram a hipermetilação do promotor do gene *RAR β* como um possível marcador epigenético na suscetibilidade ao CM. MIYAMOTO; USHIJIMA (2005) identificaram a metilação de vários genes, como ciclina D2, *RAR β* , *GSTP1*, *p16*, *p14*, *RASSF1A* e *DAPK* em fluidos de lavagem ductal de pacientes com CM. No CM, foi observada diminuição da expressão do gene *adenomatous Polyposis Coli (APC)* induzida

pela hipermetilação da ilha CpG (STEFANSKI *et al.*, 2019). Neste estudo em particular, 44% dos pacientes com carcinoma mamário apresentavam hipermetilação do promotor no gene *APC*.

Esses *insights* ressaltam a importância da metilação do DNA como um mecanismo epigenético crucial no câncer de mama. No entanto, é fundamental reconhecer que a interconexão complexa entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais influencia a progressão da doença. Portanto, compreender o perfil de metilação do DNA em pacientes com câncer de mama não apenas oferece *insights* diagnósticos e prognósticos, mas também pode orientar estratégias terapêuticas direcionadas, visando restaurar a regulação gênica normal e melhorar os resultados clínicos (KARAMI FATH *et al.*, 2022).

4 | EXPLORANDO AS MODIFICAÇÕES DAS HISTONAS

As modificações pós-traducionais nas caudas das histonas regulam a atividade transcricional do genoma, distinguindo regiões que estão ativamente transcritas (eucromatina) daquelas que estão inativas em termos de transcrição (heterocromatina) (PERRI *et al.*, 2019). Essas modificações incluem processos como acetilação, metilação, ubiquitilação, fosforilação, sumoilação e ribosilação. No contexto do CM, alterações aberrantes nas histonas, em conjunto com a hipermetilação do DNA, têm sido implicadas no silenciamento epigenético de genes supressores de tumores e na instabilidade genômica (EDIRIWEERA *et al.*, 2019).

As histonas se organizam a fim de formar uma estrutura composta por um octâmero de quatro histonas centrais (um tetrâmero de *H3/H4* e dois dímeros de *H2A/H2B*), conhecida como nucleossomo (BOUYAHYA *et al.*, 2022). No CM, as modificações pós-traducionais das histonas mais amplamente investigadas são a acetilação e a metilação. A acetilação das histonas é regulada por duas classes de enzimas: as *histona acetiltransferases* (*HATs*), responsáveis pela “escrita” da acetilação de histona, e as *histona desacetilases* (*HDACs*), que “apagam” a acetilação de histona (MILAZZO *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2016;). Essas modificações têm sido alvo de pesquisas abrangentes para elucidar seu papel na carcinogênese e na progressão do CM.

As *HDACs* regulam a expressão e atividade de proteínas envolvidas na progressão do câncer (BOUYAHYA *et al.*, 2022). Atualmente, 18 diferentes isoenzimas de *HDACs* são conhecidas, as quais estão agrupadas em 4 categorias: classe I (*HDAC1*, *HDAC2*, *HDAC3* e *HDAC8*), classe II que são categorizadas em dois grupos, IIa (*HDAC4*, *HDAC5*, *HDAC7* e *HDAC9*) e IIb (*HDAC6* e *HDAC10*) e classe III (*SIRT1* até *SIRT7*) (PARK *et al.*, 2020; SETO *et al.*, 2014).

O *HDAC1* promove positivamente os sinais *Snail/IL-8*, resultando no estímulo ao crescimento e migração de células de CM (Tang Z. *et al.*, 2017). A atividade de *SIRT1* está relacionada à via *phosphoinositide-3-kinase-protein kinase B/Akt* (*PI3K-PKB/Akt*)

na progressão do CM (JIN *et al.*, 2018). Por outro lado, a regulação positiva do *SIRT3* demonstrou inibir a formação de metástases em células de CM (LEE *et al.*, 2018). Aparentemente, a expressão de *SIRT3* está associada ao potencial metastático no CM.

No controle da expressão gênica no CM, a regulação da metilação das histonas é considerada ainda mais complexa do que a acetilação das histonas, devido ao envolvimento de uma vasta quantidade de complexos regulatórios de remodelação cromossômica (JIN *et al.*, 2017). Mudanças nos níveis de acetilação (como *H3K9ac*, *H3K18ac*, *H4K12ac* e *H4K16ac*) e metilação (incluindo *H4R3me2*, *H3K4me2* e *H4K20me3*) em tumores mamários estão correlacionadas com o prognóstico do tumor. Notavelmente, a diminuição das marcas de acetilação *H3* e *H4* está associada a um pior prognóstico, enquanto o aumento dessas marcas está relacionado a um prognóstico tumoral mais favorável (ELLSHEIKH *et al.*, 2009).

Zhao *et al.* (2016) observaram uma redução simultânea de *H3K9me2/me3*, juntamente com um acúmulo de *H3K9ac*, sugerindo uma reprogramação transcricional em aproximadamente 650 genes envolvidos na transformação neoplásica no CM. Em outra abordagem, Karsli-Ceppioglu *et al* constatou que o desequilíbrio de *H3K9ac* no CM, esteve associado a genes responsáveis pela proliferação celular, regulação da apoptose, comunicação entre células, migração celular e processos metabólicos, enquanto os genes relacionados ao ciclo celular apresentaram enriquecimento de *H3K27me3*.

A enzima específica de desmetilação de *Lysine Demethylase 1A (KDM1A)* possui a capacidade de desfazer marcas de metilação das histonas *H3K4me1/2* e *H3K9me1/2* (BIANCHINI *et al.*, 2016). A *H3K4me1*, pela ação da *KDM1A*, regula positivamente os genes responsáveis por manter as Células tronco tumorais (CSCs), a exemplo do *lymphoid enhancer binding factor 1 (LEF1)*, que possui ação elevada nos CM, em especial no CMTN (ZHOU *et al.*, 2020). Por meio da coloração imuno-histoquímica do microarray de tecido tumoral, foi revelado um enriquecimento global de *H3K27me3* no subtipo luminal A, enquanto no subtipo *HER2* e basal encontra-se depletado (CHEN *et al.*, 2016).

Essas descobertas evidenciam que a avaliação das modificações das histonas pode ser fundamental para uma melhor compreensão da heterogeneidade dos subtipos de CM e, assim, auxiliar na elaboração de estratégias terapêuticas mais precisas e efetivas (ELLSHEIKH *et al.*, 2009). O perfil de modificação de histonas emerge como um potencial indicador para a classificação dos subtipos de CM (CHEN *et al.*, 2016; SARVARI *et al.*, 2016).

5 | MicroRNAs COMO PEÇAS-CHAVE NA PAISAGEM EPIGENÉTICA DO CÂNCER DE MAMA

Os *miRNAs* são RNAs não codificadores de proteínas, com cerca de 21 a 25 nucleotídeos que regulam genes pós-transcricionalmente. Eles desempenham papéis em processos celulares como desenvolvimento, diferenciação, proliferação e apoptose (FATH *et al.*, 2022).

No CM, os *miRNAs* estão relacionados à proliferação, invasão, angiogênese e metástase (TANG *et al.*, 2012). Além de seu papel oncogênico (oncomiRs), também atuam na prevenção e supressão tumoral (tsmiRs) (FATH *et al.*, 2022). Os oncomiRs regulados positivamente têm sido frequentemente observados no contexto de CM. Eles agem suprimindo a expressão de genes supressores de tumor, favorecendo o desenvolvimento do fenótipo maligno na mama (GARRIDO-PALACIOS *et al.*, 2023). Por outro lado, os tsmiRs estão envolvidos na inibição de oncogenes que promovem a tumorigênese mamária.

Os *miR-497*, *miR-16* e *miR-30c-2-3p* foram identificados como supressores de tumor, capazes de diminuir a proliferação das células de CM ao inibir a progressão do ciclo celular (LUO *et al.*, 2013). Outro estudo relatou que a superexpressão de *miR-483-3p* reduz a expressão de gene *ciclina E1 (CCNE1)* e evita a iniciação da síntese de DNA, bloqueando a entrada das células de CM na fase S do ciclo celular. O *miR-143*, cuja regulação positiva está relacionada à supressão da atividade da quinase ativada por *Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 7 (MAP3K7)* e *ciclina D1*, reduziu a viabilidade das células de CM. Em contrapartida, a inibição de *miR-143*, reverteu esses efeitos, sugerindo, portanto, a sua importância na regulação desses processos celulares (XIA *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2017).

O *miR-99a* tem como alvo regulatório a via de sinalização *mammalian target of rapamycin (mTOR)*, que exerce um efeito inibitório no crescimento do CM (HU *et al.*, 2014). Outro miRNA, o *miR-122*, foi observado sub-regulado no CM. O miRNA em questão é um regulador chave da via *PI3K*, capaz de reprimir a proliferação das células tumorais (WANG *et al.*, 2012).

O *miR-200c* exerceu um efeito sobre a transição epitélio-mesenquimal (EMT) e a capacidade de metástase, ao mesmo tempo em que aumentou a sensibilidade das células de CM ao tratamento com *doxorubicina* (SAFAEI *et al.*, 2022). Curiosamente, esse miRNA interage com o gene *Kirsten ras oncogene homolog from the mammalian ras gene family (KRAS)* e atua inibindo a sinalização *PI3K/AKT*, induzindo a expressão de *phosphatase and tensin homologue (PTEN)* no CM (SONG, 2015; CHEN, 2013). Interações do *HDAC4*, *miRNA-22*, *miRNA-10b* e *miRNA-125a-5p* podem contribuir para a quimiorresistência em células de CM (WANG *et al.*, 2018).

Já a análise das expressões de *miRNA-18b*, *miRNA-103*, *miRNA-107* e *miRNA-652* em amostras de soro previu o risco de recidiva tumoral e sobrevida em pacientes com CMTN (KLEIVI SAHLBERG *et al.*, 2015). Outros *miRNAs*, como *miRNA-93*, *miRNA-195* e *miRNA-20b*, também foram associados à sobrevida livre de doença em pacientes com CM (HALVORSEN *et al.*, 2017). Além disso, os miRNAs têm potencial para prever a resposta do CM a tratamentos sistêmicos, como o *miRNA-342-3p* e *miRNA-187-3p*, que foram associados ao sucesso do tratamento e à sobrevida livre de progressão e sobrevida global (MARTINEZ-GUTIERREZ *et al.*, 2019).

6 | EPIGENÉTICA, INTERAÇÕES AMBIENTAIS E SUA INFLUÊNCIA NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA

A epigenética é um dos mais importantes fatores regulatórios das funções metabólicas. Entretanto, nem todas as modificações são favoráveis, e algumas respostas epigenéticas podem predispor o organismo ao desenvolvimento de câncer (OH *et al.*, 2021). Essas reações, negativas ou não, e para além dos fenômenos genéticos, estão associadas a determinados hábitos, ambientes de exposição e compostos consumidos rotineiramente (OBLAK *et al.*, 2021). Trataremos aqui de diversos desses fatores ambientais que podem predispor o indivíduo ao CM ao propiciar condições adequadas para alterações epigenéticas específicas.

A exposição a altos níveis séricos de hormônios andrógenos no período pré-natal, como o estradiol, tem sido visada como potencial desencadeador do CM na prole (SAMAVAT; KURZER, 2015). Estudos com neonatos equinos mostram que uma redução abrupta no fornecimento de estrogênios maternos para o feto diminui a incidência de estradiol circulante no neonato, o que sugere que aumentos expressivos de hormônios poderiam condicionar um acréscimo da concentração hormonal na prole (ESTELLER-VICO *et al.*, 2017). Segundo Hulka e Moorman (2001), os níveis de estrogênio em mulheres que já desenvolveram o CM são notadamente maiores que os do grupo controle. Além dos níveis hormonais, a automedicação com ácido fólico acima de 5mg por dia no período gestacional – parece estar associada a um maior desenvolvimento de CM. No caso do ácido fólico, a predisposição é derivada de modificações na *DNMTs*, que ocasionam uma maior metilação no epigenoma das células mamárias (PERAL-SANCHEZ *et al.*, 2021).

A partir do neonato, as modulações epigenéticas por exposição ambiental direta ao ar, à alimentação, aos hábitos e a substâncias químicas presentes no cotidiano tornam-se decisivas para a maturidade do organismo ao meio externo. A intensa frequência de mitoses na glândula mamária abre uma janela de suscetibilidade importante do ponto de vista epigenético (TERRY *et al.*, 2019).

O ar poluído é saturado de pequenas partículas e moléculas -- como MP (material particulado: poeira, metais, ozônio e óxidos de nitrogênio) e HAP (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos) (SAHAY *et al.*, 2019, DUTTA *et al.*, 2022). Os HAP, por serem lipossolúveis, podem ser armazenados nos tecidos adiposos da mama. Eles são capazes de interromper a metilação do DNA nas células e tecidos mamários, favorecendo o CM (SAHAY *et al.*, 2019). Além disso, a prolongada exposição ao *NO2* tem sido ligada a uma hipometilação em diversos genes, e entre eles, o *EPH Receptor B2 (EPHB2)*, que é aumentado em carcinomas invasivos de mama (SAHAY *et al.*, 2019). Uma exposição direta e frequente a esses compostos pode ser decisiva para a oncogênese da mama, mesmo que não haja qualquer predisposição genética ((TERRY *et al.*, 2019).

Além dos poluentes aéreos, o contato frequente com cosméticos, como maquiagem, hidratantes e desodorantes, compostos por parabenos (conservantes), tem forte atuação no desenvolvimento posterior da carcinogênese mamária (SAHAY *et al.*, 2019). Assim como os parabenos, a exposição ao bisfenol-A (BPA), um estrogênio sintético atualmente utilizado para fabricação de plásticos cotidianos, como garrafas e mamadeiras, tem sido estudada como potencial modulador epigenético no CM (LI *et al.*, 2020). Li *et al.* (2020) apontam que a exposição prolongada de células da glândula mamária ao BPA favorece a diminuição na expressão da proteína *TET2*, por regulação epigenética favorecendo o desenvolvimento de processos inflamatórios.

A plasticidade epigenética permite modulações na fase adulta, favorecendo a carcinogênese. Nesse contexto, a obesidade parece estar associada, na pós-menopausa, ao surgimento de carcinomas mamários associados aos receptores hormonais, enquanto, antes da menopausa, tem sido ligada a variantes mais agressivas e de pior prognóstico do câncer (como o CMTN). Essa inflamação gerada no tecido adiposo é ligada a uma desregulação na produção de estradiol: a alta produção de leptina, e, assim, predispondo a ocorrência pós-menopáusicas de carcinomas ligados aos ER (GARCIA-ESTEVEZ; MORENO BUENO, 2019).

O consumo de álcool em altas doses está associado a uma maior incidência do CM. O consumo de vinho tinto, apesar de rico em resveratrol, também está associado ao CM pelo efeito etílico na monoubiquitinação do gene *FA Complementation Group D2 (FANCD2)* e na fosforilação do *Breast Cancer gene 1 (BRCA1)* (LAUDISIO *et al.*, 2019). O acetaldeído, em si, está ligado a aberrações cromossômicas em células humanas (KOUAL *et al.*, 2020).

71 EXPLORANDO A EPIGENÉTICA COMO ALVO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Diferente das mutações genéticas, que são notoriamente desafiadoras de serem corrigidas, os mecanismos epigenéticos desregulados podem ser foco de compostos constituídos por moléculas pequenas. Diversas terapias epigenéticas já existem, sendo *HDACi*, inibidores de *DNMT (DNMTi)* e inibidores de RNA os mais usuais (SCHRÖDER *et al.*, 2021). Os *HDACis* ocasionam a ativação de genes supressores de tumor e modificações na cromatina (SZCZEPANEK *et al.* 2023). De outro modo, os *DNMTis* têm papel antagonista ao atuar bloqueando genes supressores de tumor (SZCZEPANEK *et al.*, 2023.) A epigenética impulsiona avanços na oncologia de precisão por meio de abordagens diagnósticas e prognósticas, enquanto estimula o desenvolvimento de epi-drogas, medicamentos que atuam como moduladores epigenéticos (LUU *et al.*, 2008).

O Vorinostat, um *HDACi*, foi a primeira “epi-droga” aprovada no tratamento do câncer. Ele induz a acetilação de histonas, inibindo *HDACs* catalíticos e causando uma parada no crescimento e a morte de células cancerosas (MIRANDA FURTADO *et al.*,

2019). Um estudo inicial de fase II envolvendo pacientes com CM metastático revelou que os benefícios terapêuticos do Vorinostat foram mais significativos quando combinados com estratégias terapêuticas já estabelecidas (LUU *et al.*, 2008). Um estudo de fase I/II realizado em 2014 avaliou a combinação de Vorinostat e Paclitaxel em pacientes com CM em estágio avançado (estágios IIA-IIIIC). Resultados significativos foram observados, incluindo boa tolerabilidade, notadamente em pacientes Her2+ com adição de *Trastuzumabe* (LUU *et al.*, 2018).

Atualmente, nove *epidrugs* já foram aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*). Vale destacar os ensaios de fase II no CM com ER+ (NCT04190056, NCT00828854, NCT00676663), nos quais a eficácia de *epidrugs* em combinação com terapias tradicionais está sendo testada (MIRANDA FURTADO *et al.*, 2019).

O *ladademstat*, um inibidor específico de enzima *lisina demetilase 1 (LSD1)*, está sendo investigado atualmente em um estudo de fase II do tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (DEY *et al.*, 2022). No CM, em particular nos tumores de mama do subtipo Luminal-B (caracterizado pela expressão de ER+), o *ladademstat* tem demonstrado potencial como um tratamento anti-SOX2, uma proteína associada a CSCs (FANG *et al.*, 2021). E, mais especificamente, à inibição de *LSD1*, alvo específico do *ladademstat*, parece ser eficaz em tumores de CM que expressam *SOX2* (FANG *et al.*, 2021).

A decitabina (5-aza-2'-desoxicidina), um *DNMTi* aprovado pela FDA, mostrou eficácia na inibição do crescimento tumoral no CMTN (YU *et al.*, 2018). A fusão de decitabina com o DNA resulta na inibição enzimática e degradação de *DNMT1*, *DNMT3A* e *DNMT3B*. A decitabina também parece estimular a autofagia em células de CM e ovário (VERNIER *et al.*, 2020). A azacitidina, um derivado análogo de nucleosídeo de pirimidina, desencadeia a desmetilação do DNA ao exercer sua função inibitória sobre a atividade da *DNMT1* (RAMOS *et al.*, 2018).

A terapia endócrina pode levar a mudanças nas vias de sinalização epigenética, resultando em resistência secundária ao tratamento (WU *et al.*, 2018). A reprogramação epigenética dessas vias surge como uma abordagem promissora. Nesse contexto, um estudo de fase II avaliou o uso conjunto de *vorinostat* e *tamoxifeno* (modulador seletivo do ER) em pacientes com CM refratário a hormônios e que já haviam progredido sob terapia hormonal (MUNSTER *et al.*, 2011). Essa combinação foi bem tolerada e resultou em uma taxa de resposta objetiva de 19%, com benefícios clínicos observados em 40% dos pacientes. Uma compreensão mais aprofundada das mudanças epigenéticas relacionadas ao surgimento e progressão do câncer é fundamental para o desenvolvimento de medicamentos e tratamentos antitumorais mais acessíveis e eficientes (MIRANDA FURTADO *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

As perspectivas futuras para a interseção entre epigenética e CM são extremamente empolgantes e repletas de promessas. A crescente compreensão das complexas alterações epigenéticas associadas a essa doença está revolucionando nossa visão sobre sua origem, desenvolvimento e tratamento. A capacidade de identificar biomarcadores específicos, personalizar tratamentos, prevenir doenças e superar resistências a terapias oferece esperança renovada para pacientes e profissionais de saúde. À medida que as tecnologias avançam e a pesquisa continua a desvendar os segredos da epigenética, podemos prever um futuro em que os avanços nesse campo contribuirão significativamente para melhorar os resultados e a qualidade de vida das pessoas afetadas pelo CM.

REFERÊNCIAS

SARVARI, P. *et al.* Advances of Epigenetic Biomarkers and Epigenome Editing for Early Diagnosis in Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 17, p. 9521, 1 jan. 2022.

LI, N. *et al.* Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 12, n. 1, dez. 2019.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 fev. 2021.

SHER, G. *et al.* Epigenetic and breast cancer therapy: Promising diagnostic and therapeutic applications. **Seminars in Cancer Biology**, ago. 2020.

KARAMI FATH, M. *et al.* The role of epigenetic modifications in drug resistance and treatment of breast cancer. **Cellular & Molecular Biology Letters**, v. 27, n. 1, 28 jun. 2022.

AYIPO, Y. O. *et al.* Epigenetic oncogenesis, biomarkers and emerging chemotherapeutics for breast cancer. **Biochimica Et Biophysica Acta. Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1865, n. 7, p. 194873, 1 out. 2022.

GARCIA-MARTINEZ, L. *et al.* Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1786, 2021.

RAHMANI, F. *et al.* Role of regulatory miRNAs of the PI3K/AKT signaling pathway in the pathogenesis of breast cancer. **Gene**, v. 737, p. 144459, 5 mai. 2020.

PARK, H. L. Epigenetic biomarkers for environmental exposures and personalized breast cancer prevention. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 4, p. 1181, 2020.

QI, M.; XIONG, X. Promoter hypermethylation of RAR β 2, DAPK, hMLH1, p14, and p15 is associated with progression of breast cancer. **Medicine**, v. 97, n. 51, p. e13666, dez. 2018.

ENNOUR-IDRISSI, K. *et al.* Epigenome-wide DNA methylation and risk of breast cancer: a systematic review. **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, 31 out. 2020.

MA, L. *et al.* The Mechanism of DNA Methylation and miRNA in Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 11, p. 9360, 1 jan. 2023.

DEATON, A. M.; BIRD, A. CpG islands and the regulation of transcription. **Genes & Development**, v. 25, n. 10, p. 1010–1022, 15 maio. 2011.

YE, D. *et al.* The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 4, p. 749–757, 1 ago. 2017.

TANG, Q. *et al.* Blood-based DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review. **Clinical Epigenetics**, v. 8, p. 115, 2016.

LIU, Y. *et al.* DNA methylation of claudin-6 promotes breast cancer cell migration and invasion by recruiting MeCP2 and deacetylating H3Ac and H4Ac. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 35, n. 1, 26 jul. 2016.

GOOD, C. R. *et al.* TET1-Mediated Hypomethylation Activates Oncogenic Signaling in Triple-Negative Breast Cancer. **Cancer Research**, v. 78, n. 15, p. 4126–4137, 1 ago. 2018.

MUHAMMAD, J. S. *et al.* Estrogen-induced hypomethylation and overexpression of YAP1 facilitate breast cancer cell growth and survival. **Neoplasia (New York, N.Y.)**, v. 23, n. 1, p. 68–79, 1 jan. 2021.

YARI, K.; RAHIMI, Z. Promoter Methylation Status of the Retinoic Acid Receptor-Beta 2 Gene in Breast Cancer Patients: A Case Control Study and Systematic Review. **Breast Care**, v. 14, n. 2, p. 117–123, 2019.

MIYAMOTO, K.; USHIJIMA, T. Diagnostic and Therapeutic Applications of Epigenetics. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 6, p. 293–301, 1 jun. 2005.

PERRI, A. M. *et al.* Histone proteomics reveals novel post-translational modifications in breast cancer. **Aging**, v. 11, n. 23, p. 11722–11755, 8 dez. 2019.

EDIRIWEERA, M. K.; TENNEKOON, K. H.; SAMARAKOON, S. R. Emerging role of histone deacetylase inhibitors as anti-breast-cancer agents. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 3, p. 685–702, mar. 2019.

BOUYAHYA, A. *et al.* The Role of Epigenetic Modifications in Human Cancers and the Use of Natural Compounds as Epidrugs: Mechanistic Pathways and Pharmacodynamic Actions. **Biomolecules**, v. 12, n. 3, p. 367, 25 fev. 2022.

LIU, J. *et al.* Unconventional protein post-translational modifications: the helmsmen in breast cancer. **Cell & Bioscience**, v. 12, n. 1, 25 fev. 2022.

MILAZZO, G. *et al.* Histone Deacetylases (HDACs): Evolution, Specificity, Role in Transcriptional Complexes, and Pharmacological Actionability. **Genes**, v. 11, n. 5, p. 556, 15 maio 2020.

ZHAO, Q.-Y. *et al.* Global histone modification profiling reveals the epigenomic dynamics during malignant transformation in a four-stage breast cancer model. **Clinical Epigenetics**, v. 8, p. 34, 2016.

SETO, E.; YOSHIDA, M. Erasers of Histone Acetylation: The Histone Deacetylase Enzymes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 4, p. a018713–a018713, 1 abr. 2014.

PARK, S.-Y.; KIM, J.-S. A short guide to histone deacetylases including recent progress on class II enzymes. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 52, n. 2, p. 204–212, fev. 2020.

TANG, Z. *et al.* HDAC1 triggers the proliferation and migration of breast cancer cells via upregulation of interleukin-8. **Biological Chemistry**, v. 398, n. 12, p. 1347–1356, 27 nov. 2017.

JIN, X. *et al.* SIRT1 promotes formation of breast cancer through modulating Akt activity. **Journal of Cancer**, v. 9, n. 11, p. 2012–2023, 2018.

LEE, J. J. *et al.* Inhibition of epithelial cell migration and Src/FAK signaling by SIRT3. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 27, p. 7057–7062, 3 jul. 2018.

JIN, Y. *et al.* LSD1 knockdown reveals novel histone lysine methylation in human breast cancer MCF-7 cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 92, p. 896–904, 1 ago. 2017.

KARSLI-CEPPIOGLU, S. *et al.* Epigenetic mechanisms of breast cancer: an update of the current knowledge. **Epigenomics**, v. 6, n. 6, p. 651–664, dez. 2014.

BIANCHINI, G. *et al.* Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 13, n. 11, p. 674–690, 17 mai. 2016.

ZHOU, M. *et al.* KDM1A inhibition is effective in reducing stemness and treating triple negative breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 185, n. 2, p. 343–357, 1 jan. 2021.

CHEN, W. *et al.* The level of circulating miRNA-10b and miRNA-373 in detecting lymph node metastasis of breast cancer: potential biomarkers. **Tumor Biology**, v. 34, n. 1, p. 455–462, 14 dez. 2012.

TANG, J.; AHMAD, A.; SARKAR, F. H. The Role of MicroRNAs in Breast Cancer Migration, Invasion and Metastasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 12, p. 13414–13437, 18 out. 2012.

GARRIDO-PALACIOS, A. *et al.* MicroRNA Dysregulation in Early Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 8270, 5 maio 2023.

LUO, Q. *et al.* MiRNA-497 regulates cell growth and invasion by targeting cyclin E1 in breast cancer. **Cancer Cell International**, v. 13, n. 1, p. 95, 2013.

XIA, C. *et al.* MiR-143-3p inhibits the proliferation, cell migration and invasion of human breast cancer cells by modulating the expression of MAPK7. **Biochimie**, v. 147, p. 98–104, abr. 2018.

ZHOU, L. L. *et al.* MicroRNA-143 inhibits cell growth by targeting ERK5 and MAP3K7 in breast cancer. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 50, n. 8, 2017.

HU, Y.; ZHU, Q.; TANG, L. MiR-99a Antitumor Activity in Human Breast Cancer Cells through Targeting of mTOR Expression. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e92099, 17 mar. 2014.

WANG, B.; WANG, H.; YANG, Z. MiR-122 Inhibits Cell Proliferation and Tumorigenesis of Breast Cancer by Targeting IGF1R. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. e47053, 8 out. 2012.

SAFAEI, S. *et al.* miR-200c increases the sensitivity of breast cancer cells to Doxorubicin through downregulating MDR1 gene. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 125, p. 104753, abr. 2022.

SONG, C. *et al.* miR-200c inhibits breast cancer proliferation by targeting KRAS. **Oncotarget**, v. 6, n. 33, 10 set. 2015.

CHEN, W. *et al.* The level of circulating miRNA-10b and miRNA-373 in detecting lymph node metastasis of breast cancer: potential biomarkers. **Tumor Biology**, v. 34, n. 1, p. 455–462, 14 dez. 2012.

WANG, B. *et al.* A dual role of miR-22 modulated by RelA/p65 in resensitizing fulvestrant-resistant breast cancer cells to fulvestrant by targeting FOXP1 and HDAC4 and constitutive acetylation of p53 at Lys382. **Oncogenesis**, v. 7, n. 7, 30 jul. 2018.

KLEIVI SAHLBERG, K. *et al.* A Serum MicroRNA Signature Predicts Tumor Relapse and Survival in Triple-Negative Breast Cancer Patients. **Clinical Cancer Research**, v. 21, n. 5, p. 1207–1214, 29 dez. 2014.

HALVORSEN, A. R. *et al.* Profiling of microRNAs in tumor interstitial fluid of breast tumors - a novel resource to identify biomarkers for prognostic classification and detection of cancer. **Molecular Oncology**, v. 11, n. 2, p. 220–234, 1 fev. 2017.

MARTÍNEZ-GUTIERREZ, A. *et al.* miRNA profile obtained by next-generation sequencing in metastatic breast cancer patients is able to predict the response to systemic treatments. **International Journal of Molecular Medicine**, 30 jul. 2019.

KIM, A. *et al.* Epigenetic Regulation in Breast Cancer: Insights on Epidrugs. v. 7, n. 1, p. 6–6, 18 fev. 2023.

SCHRÖDER, R. *et al.* The epigenetics of breast cancer – Opportunities for diagnostics, risk stratification and therapy. **Epigenetics**, p. 1–13, 23 jun. 2021.

SZCZEPANEK, J. *et al.* Harnessing Epigenetics for Breast Cancer Therapy: The Role of DNA Methylation, Histone Modifications, and MicroRNA. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, p. 7235, 13 abr. 2023.

LUU, T. H. *et al.* A Phase II Trial of Vorinostat (Suberoylanilide Hydroxamic Acid) in Metastatic Breast Cancer: A California Cancer Consortium Study. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 21, p. 7138–7142, 1 nov. 2008.

LUU, T. *et al.* Phase IB trial of ixabepilone and vorinostat in metastatic breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 167, n. 2, p. 469–478, 27 set. 2017.

MIRANDA FURTADO, C. L. *et al.* Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. **Epigenetics**, v. 14, n. 12, p. 1164–1176, 13 jul. 2019.

DEY, A. *et al.* Understanding the function and regulation of Sox2 for its therapeutic potential in breast cancer. **Biochimica Et Biophysica Acta. Reviews on Cancer**, v. 1877, n. 2, p. 188692, 1 mar. 2022.

FANG, Y. *et al.* Natural products as LSD1 inhibitors for cancer therapy. **Acta Pharmaceutica Sinica. B**, v. 11, n. 3, p. 621–631, 1 mar. 2021.

YU, J. *et al.* DNA methyltransferase expression in triple-negative breast cancer predicts sensitivity to decitabine. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 128, n. 6, p. 2376–2388, 1 jun. 2018.

VERNIER, M. *et al.* Inhibition of DNMT1 and ERRA crosstalk suppresses breast cancer via derepression of IRF4. **Oncogene**, v. 39, n. 41, p. 6406–6420, 1 out. 2020.

RAMOS, F. Pre-emptive azacitidine for relapse prevention in acute myeloid leukaemia. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 12, p. 1557–1558, dez. 2018.

WU, Y. *et al.* Tamoxifen Resistance in Breast Cancer Is Regulated by the EZH2-ER α -GREB1 Transcriptional Axis. **Cancer Research**, v. 78, n. 3, p. 671–684, 1 fev. 2018.

MUNSTER, P. N. *et al.* A phase II study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat combined with tamoxifen for the treatment of patients with hormone therapy-resistant breast cancer. v. 104, n. 12, p. 1828–1835, 7 jun. 2011.

OH, E. S.; PETRONIS, A. Origins of human disease: the chrono-epigenetic perspective. **Nature Reviews Genetics**, v. 22, n. 8, p. 533–546, 26 abr. 2021.

OBLAK, L. *et al.* A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. **Ageing Research Reviews**, v. 69, p. 101348, ago. 2021.

SAMAVAT, H.; KURZER, M. S. Estrogen metabolism and breast cancer. **Cancer Letters**, v. 356, n. 2, p. 231–243, jan. 2015.

HULKA, B. S.; MOORMAN, P. G. Breast cancer: hormones and other risk factors. **Maturitas**, v. 38, n. 1, p. 103–113; discussion 113-116, 28 fev. 2001.

ESTELLER-VICO, A. *et al.* Endocrine changes, fetal growth, and uterine artery hemodynamics after chronic estrogen suppression during the last trimester of equine pregnancy†. **Biology of Reproduction**, v. 96, n. 2, p. 414–423, fev. 2017.

PERAL-SANCHEZ, I. *et al.* Epigenetics in the Uterine Environment: How Maternal Diet and ART May Influence the Epigenome in the Offspring with Long-Term Health Consequences. **Genes**, v. 13, n. 1, p. 31, 23 dez. 2021.

TERRY, M. B. *et al.* Environmental exposures during windows of susceptibility for breast cancer: a framework for prevention research. **Breast Cancer Research**, v. 21, n. 1, 20 ago. 2019.

SAHAY, D.; TERRY, M. B.; MILLER, R. Is breast cancer a result of epigenetic responses to traffic-related air pollution? A review of the latest evidence. **Epigenomics**, v. 11, n. 6, p. 701–714, maio 2019.

LI, Z. *et al.* Role of TET Dioxygenases and DNA Hydroxymethylation in Bisphenols-Stimulated Proliferation of Breast Cancer Cells. **Environmental Health Perspectives**, v. 128, n. 2, p. 027008, fev. 2020.

GARCIA-ESTEVEZ, L.; MORENO-BUENO, G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 21, n. 1, 1 mar. 2019.

LAUDISIO, D. *et al.* Breast cancer prevention in premenopausal women: role of the Mediterranean diet and its components. **Nutrition Research Reviews**, p. 1–14, 1 out. 2019.

KOUAL, M. *et al.* Environmental chemicals, breast cancer progression, and drug resistance. **Environmental Health**, v. 19, p. 117, 17 nov. 2020.

STEFANSKI, Casey D. *et al.* APC loss affects DNA damage repair causing doxorubicin resistance in breast cancer cells. *Neoplasia*, v. 21, n. 12, p. 1143-1150, 2019.

DUTTA, Parna; SENGUPTA, Arunima; CHAKRABORTY, Santanu. Epigenetics: a new warrior against cardiovascular calcification, a forerunner in modern lifestyle diseases. **Environmental Science and Pollution Research**, p. 1-18, 2022.

ARAÚJO, Aldo M. de. **Spreading the evolutionary synthesis: Theodosius Dobzhansky and Genetics in Brazil**. Genetics and molecular biology, Ribeirão Preto, v.27, n.2, p.467-475. 2004.

ARLSON, Elof Axel. **Mendel's legacy: the origin of classical genetics**. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2004.

FORMIGA, Dayana de O. **A escola de genética Dreyfus-Dobzhansky: a institucionalização da genética na Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo (1934-1956)**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2007.

FORTUNA, C. M. *et al.* **O trabalho de equipe no Programa de Saúde da Família: reflexões a partir de conceitos do processo grupal e de grupos operativos**. Rev. Latino-am. Enfermagem, 2005. v. 13.

FRIEDMANN T. **The road toward human gene therapy- a 25-year perspective**. Ann Med., v.29 n.6 p.575-7, 1997.

HABIB, Paula A.B.B. **Agricultura e biologia na Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz" (Esalq): os estudos de genética nas trajetórias de Carlos Teixeira Mendes, Octavio Domingues e Salvador de Toledo Piza Jr. (1917-1937)**. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em História das Ciências e da Saúde, Casa de Oswaldo Cruz/ Fiocruz, Rio de Janeiro. 2010.

HINKLE, Janice L.; CHEEVER, Kerry H. Brunner & Suddarth - **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

MAYR, Ernst. **The growth of biological thought: diversity, evolution, and inheritance**. Cambridge: Harvard University Press. 1982.

PEDUZZI, Marina. **Equipe multiprofissional de saúde: a interface entre trabalho e interação**. Tese de Doutorado, Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas, 1998.

SCHAEFER G.B.; THOMPSON JR, J.N. **Genética Médica – uma abordagem integrada**. Trad. Andréia Escosteguy. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2015.