

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas
Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina)

BÁRBARA CUSTÓDIO RODRIGUES DA SILVA
MARIA RITA RODRIGUES DA CUNHA

**A INFLUÊNCIA DA EPIGENÉTICA NO CÂNCER DE MAMA:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

GOIÂNIA

2021

BÁRBARA CUSTÓDIO RODRIGUES DA SILVA
MARIA RITA RODRIGUES DA CUNHA

**A INFLUÊNCIA DA EPIGENÉTICA NO CÂNCER DE MAMA:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado na Jornada de Produção
Científica do Curso de Medicina da
Pontifícia Universidade Católica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Márcio
Teodoro Cordeiro Silva

GOIÂNIA
2021

A influência da epigenética no câncer de mama: revisão sistemática

The influence of epigenetics on breast cancer: a systematic review

La influencia de la epigenética en el cáncer de mama: una revisión sistemática

Bárbara Custódio Rodrigues da Silva¹; Maria Rita Rodrigues da Cunha²; Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva³

¹Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC GOIÁS). Goiânia (GO), Brasil. E-mail: barbaracrodrigues00@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-9894-0185>

²PUC GOIÁS. Goiânia (GO), Brasil. E-mail: mritarc@outlook.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-8250-5058>

³PUC GOIÁS. Goiânia (GO), Brasil. E-mail: marciocmed@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-3599>

Autor correspondente: Bárbara Custódio Rodrigues da Silva. PUC GOIÁS, Faculdade de Ciências Médicas, Biomédicas e Farmacêuticas. Avenida Universitária, nº 1440 - Setor Leste Universitário. Goiânia (GO), Brasil. CEP 74605-010.

E-mail: barbaracrodrigues00@gmail.com

Telefone: (62) 99119-4000

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram substancialmente na concepção ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e/ou interpretação dos dados; na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

AGRADECIMENTOS

Aos docentes Fábio Silvestre Ataiades e Leonardo Luiz Borges, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, pela revisão geral do conteúdo e estruturação do texto.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama, comumente, é um dos mais diagnosticados e de maior mortalidade da população feminina mundial. Dentre esses, os tumores de mama esporádicos, que representam a grande maioria dos casos, não estão relacionados a mutações em genes supressores, sendo definidos, então, por fenômenos epigenéticos, na expressão do gene. **Objetivo:** Compilar e discutir as alterações epigenéticas associadas a vários aspectos do câncer de mama, na literatura especializada, em todo o mundo. **Método:** Foi realizado um levantamento bibliográfico, relacionando aspectos epigenéticos ao câncer de mama, nas bases de dados: PubMed e Periódicos CAPES, seguido do agrupamento, análise e interpretação dos dados coletados. **Resultados:** Diversas alterações foram identificadas, porém, a metilação do DNA e a desregulação do miRNA foram as mais destacadas nos estudos analisados. A metilação de DNA, em geral, está inversamente associada à capacidade transcricional do gene, especialmente, em genes supressores tumorais. Os microRNAs têm sido considerados preditores para o câncer de mama, tendo valores prognóstico e terapêutico. Foi observada que uma única alteração epigenética pode gerar repercussão em diferentes campos. Além disso, algumas alterações não possuem relação com as características clínico-patológica dos pacientes. **Conclusão:** O diagnóstico de alterações epigenéticas se configura como promissor no manejo das pessoas com câncer de mama e amplia as perspectivas para lidar com outros tipos de câncer.

Palavras-chave: epigenômica; genética médica; neoplasias da mama.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is commonly one of the most diagnosed and mortality-related in the world's female population. Among these, sporadic breast tumors, which represent most cases, are not related to mutations in suppressor genes, but also defined by epigenetic phenomenon in gene expression. **Objective:** Compile and discuss the epigenetic changes associated with various aspects of breast cancer in worldwide specialized literature. **Method:** A bibliographic survey was performed relating epigenetic aspects to breast cancer through PubMed and CAPES Journals databases, followed by junction, review and interpretation of the collected data. **Results:** Several alterations were identified; however, DNA methylation and miRNA dysregulation were the most common on the analyzed studies. DNA methylation, in general, is inversely associated with the transcriptional capacity of the gene, especially in tumor suppressor genes. MicroRNAs have been considered predictors of breast cancer, having prognostic and therapeutic values. It was observed that a single epigenetic alteration can generate repercussions in different fields. Furthermore, some changes are not related to the clinical-pathological characteristics of patients. **Conclusions:** The diagnosis of epigenetic alterations sets as promising in the management of people with breast cancer and broadens perspectives for dealing with other types of cancer.

Key words: Epigenomics; Genetics, medical; breast neoplasms

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es comúnmente uno de los más diagnosticados y más relacionados con la mortalidad en la población femenina del mundo. Entre estos, los tumores de mama esporádicos, que representan la gran mayoría de los casos, no están relacionados con mutaciones en genes supresores, y luego se definen por fenómenos epigenéticos en la expresión génica. **Objetivo:** Recopilar y discutir las alteraciones epigenéticas asociadas a diversos aspectos del cáncer de mama, en la literatura especializada, a nivel mundial. **Método:** Se realizó una encuesta bibliográfica relacionando aspectos epigenéticos con el cáncer de mama a través de las bases de datos: PubMed y CAPES Journals, seguida de la agrupación, análisis e interpretación de los datos recogidos. **Resultados:** Se identificaron varias alteraciones, sin embargo, la metilación del ADN y la desregulación del miRNA fueron las más destacadas en los estudios analizados. La metilación del ADN, en general, está inversamente asociada con la capacidad transcripcional del gen, especialmente en los genes supresores de tumores. Los microARN han sido considerados predictores del cáncer de mama, teniendo valores pronósticos y terapéuticos. Se observó que una sola alteración epigenética puede generar repercusión en diferentes campos. Además, algunas alteraciones no están relacionadas con las características clínico-patológicas de los pacientes. **Conclusión:** El diagnóstico de alteraciones epigenéticas es prometedor en el manejo de las personas con cáncer de mama y amplía perspectivas para hacer frente a otros tipos de cáncer.

Palabras clave: epigenómica; genética médica; neoplasias de la mama.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama, comumente, é um dos mais diagnosticados nas mulheres e de maior mortalidade¹. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA)², desconsiderando o câncer de pele não melanoma, a neoplasia mamária é a mais incidente, nas brasileiras³. O seu desenvolvimento possui múltiplos fatores envolvidos, como: aspectos ambientais, genéticos, hormonais e de estilo de vida, que estarão relacionados, por meio de diversos mecanismos em comum, e irão definir o prognóstico, o tratamento e a evolução clínica da doença⁴.

A neoplasia mamária maligna é uma doença heterogênea, que pode ser classificada de diversas formas. Em relação ao aspecto histológico, a classificação vai depender do tipo específico de célula afetada. Os adenocarcinomas são os mais comuns, com início nas células do ducto mamário ou nos lóbulos. Já em relação a sua capacidade de disseminação, o câncer de mama pode ser *in situ* (ou seja, que não invadiram o estroma adjacente) ou infiltrante. Nesse último, o mais frequente é o carcinoma ductal infiltrante não especificado, que representa de 70 a 80% de todos os tumores de mama, seguido pelo carcinoma lobular infiltrante, com cerca de 5 a 15% dos casos, afetando mais as mulheres idosas^{5,6}. Há também a classificação molecular desse câncer, que pode ser realizada no material histopatológico, por análise genética e por imunohistoquímica. Os cinco subtipos moleculares são: luminal A, luminal B, luminal híbrido, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e basal-símile⁷.

Os tumores de mama esporádicos, que, em geral, ocorrem mais tardiamente, representam a grande maioria dos casos de câncer de mama e não estão relacionados com mutações em genes supressores⁸. Esses eventos não mutacionais referem-se aos mecanismos epigenéticos⁹.

Originalmente definido em 1942, como uma causa controversa, para o fenótipo inexplicável, induzido por estresse, as alterações epigenéticas são definidas como mudanças estáveis em um fenótipo sem alterações do genótipo. Os mecanismos epigenéticos estão relacionados a programas de expressão de gene, são traços herdáveis e definem programas de expressão específicos do tecido, tudo sem alterar a sequência de DNA subjacente¹⁰.

Além das alterações na metilação de DNA, das modificações pós-tradução de histonas, do recrutamento de fatores de remodelagem de cromatina e da expressão de RNA não codificador micro (miR) e longo (lncR)⁹, a epigenética também é responsável pela carcinogênese, regulando os genes-chave envolvidos na proliferação, antiapoptose,

invasão e metástase¹¹. As alterações epigenéticas diferem das alterações genéticas, principalmente, porque são mais frequentes, podendo ser reversíveis após o uso de agentes farmacológicos e ocorrem em regiões definidas em um gene¹². Essas características oferecem, assim, diversas oportunidades para o tratamento de câncer⁹.

De fato, a visão epigenética do câncer de mama é crucial para explicar sua base molecular, melhorar estratégias terapêuticas e desenvolver novas ferramentas contra a doença. Todos esses fatores contribuem para ir além do arcabouço genético do câncer de mama, indo em direção ao seu conceito epigenético, que é apontado como o que está mais relacionado à gênese da doença¹³. Contudo, a descoberta das modificações epigenéticas ainda é recente, configurando-se como uma área em desenvolvimento, na pesquisa genômica¹⁴.

O estudo da epigenética foca na atenção personalizada e cada vez mais precisa, para diversas patologias, especialmente, para oncogênese e, conseqüentemente, direcionando estratégias adaptadas às expectativas de resposta de cada indivíduo¹⁵. Nesse sentido, este estudo visa compilar e discutir as alterações epigenéticas, descritas na literatura especializada, associadas aos vários aspectos do câncer de mama, no intuito de auxiliar na ampliação do conhecimento da temática.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, pois a principal fonte de dados foi baseada em levantamento bibliográfico e documental, realizado até março de 2021. As publicações consultadas se referiam às alterações epigenéticas descritas no câncer de mama.

Os artigos científicos foram selecionados nas plataformas: PubMed e Periódicos Capes. Foram utilizados os seguintes descritores em saúde: “epigenetics” [title] AND “breast cancer” [title]. A pesquisa abrangeu os artigos publicados entre 2016 e 2020, envolvendo seres humanos, nos idiomas inglês e português. O universo foi constituído de 51 artigos, sendo 36 artigos selecionados na base de dados Periódicos Capes e 15 na PubMed. Após a leitura dos títulos e do resumo/abstract, foram excluídos 27 artigos, dentre eles, aqueles que se apresentavam duplicados ou que o foco principal não objetivava descrever os tipos de alterações epigenéticas no câncer de mama. Assim, as 24 publicações restantes foram lidas na íntegra e 21 foram consideradas elegíveis para elaborar esta revisão, já que 3 trabalhos apresentavam foco diferente do objetivo

procurado. O fluxograma que descreve a metodologia da pesquisa dos artigos é apresentado na Figura 1.

O fluxograma que descreve a metodologia da pesquisa dos artigos é apresentado na Figura 1. O presente trabalho não necessitou ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), pois os dados foram provenientes de artigos científicos e nenhum paciente foi abordado direta ou indiretamente. Adicionalmente, todo o procedimento metodológico foi norteado pelo método PRISMA (do inglês, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Anexo 1).

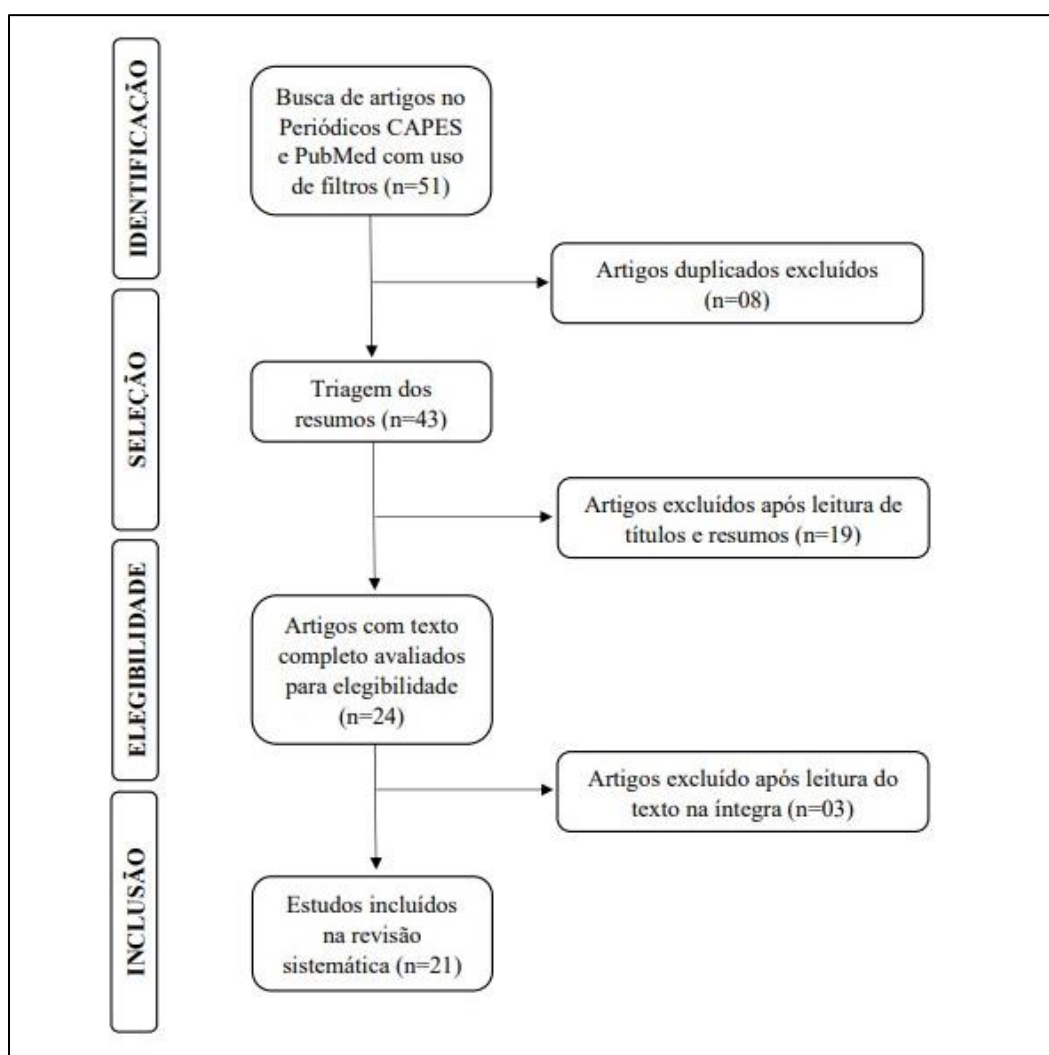


Figura 1. Descrição da pesquisa dos artigos nas bases de dados Periódicos Capes e PubMed.

Fonte: Autoria própria (2021)

RESULTADOS

Foram selecionados 21 artigos para revisão. Destes, 1 artigo foi de 2015; 5 de 2016; 1 de 2017; 6 de 2018; 7 de 2019 e 1 de 2020.

Diversas alterações foram identificadas na literatura especializada, porém a metilação do DNA e a desregulação do miRNA foram as mais destacadas nos estudos analisados. Na tabela 1, estão reunidas todas essas alterações epigenéticas encontradas. Em relação a metilação de DNA, em geral, está inversamente associada à capacidade transcricional do gene, especialmente, em genes supressores tumorais^{16,17}. Isso torna possível o uso da avaliação da metilação em genes-alvo, como biomarcadores prognósticos do câncer¹⁶.

Estudos mostraram que, nos últimos anos, os microRNAs têm sido considerados preditores para o câncer de mama^{8,13}. Além de prognóstico, têm valor terapêutico, por ser uma ferramenta adicional na escolha de tratamento, direcionando para uma opção mais agressiva, como: mastectomia ou radioterapia adjuvante após cirurgia de conservação da mama. Assim, enquanto a desregulação de miRNA mostrou-se predominantemente associada como fator prognóstico, a metilação de genes, como BRCA1, mostrou-se mais vinculado no diagnóstico do câncer de mama¹².

Foi observado que, em muitos casos, uma única alteração epigenética gerou repercussão em diferentes campos, como foi o caso da hipermetilação do gene RASSF1, que esteve associado às implicações clínicas, ao diagnóstico, ao prognóstico e ao tratamento¹⁸. Contudo, alterações de genes, como: FER3L, TRIP10 e ZMYND10 não estiveram relacionadas com características clínico-patológica dos pacientes, incluindo: idade, tipo histológico, tamanho do tumor ou metástase linfática^{17,19}.

Tabela 1. Alterações epigenéticas encontradas nos artigos e suas relações com o câncer de mama.

Artigo	Ano	Diagnóstico	Implicações Clínicas	Prognóstico	Tratamento
Rahman, Brane, Tollesbol ¹³	2019	■	■	miR-3614 , miR-454, miR-216a, miR-4458, miR-140-3p, miR-483, miR-216a-5p, miR-4458, miR-653, miR-370, miR-193a-3p, miR-591, miR-153, miR-4513, miR-374c-5p, miR-890, miR-142-3p, miR-449b-5p, miR-135, miR-1287-5p, miR-30a, miR-135b, miR-4282, miR-124, miR-1179, miR-99a-5p, miR-196b-5p, miR-421, miR-3178, miR-340-5p, miR-511 SOX9, miR-424, miR-301b, miR-194-5p, miR-199b-5p, miR-1247-5p, miR-483-3p, miR-1254, miR-590-3p, miR-125a-5p, miR-1284, miR-92b, miR-140-5p, miR-320a, miR-498, miR-202, miR-1301-3p, miR-129-5p, miR-433, miR-20a-5p, miR-1271, miR-384, miR-30a, miR-328-5p, miR-708-3p, miR-144, miR-433, miR-1204, miR-424-5p, miR-194, miR-577, miR-190, miR-664, miR-320, miR-519d, miR-8084, miR-372, miR-19b-1, miR-124-3p, miR-25-3p, miR-3188	5-Aza-20-desoxicitidina, 5-azacitidina, 5-Fluoro-2-desoxicitidina, Curcumina, Belinostat, Entinostat, Panobinostat, Butirato de sódio, Vorinostat (ácido hidroxâmico suberoilamida), Ácido valpróico, CUDC-101, EPZ004777, UNCC0638
Pasculi, Barbano, Parrella ²⁰	2018	Aumento de H3K4ac, LSD1, ncRNAs	■	Histona PTM, H4K20me3-histona específica metiltransferases SUV420H1 e SUV420H2, miR-10b, LSD1, inibição HDAC	HOTAIR, inibição HDAC DNMTi, HDCAi, Vorinostat, Paclitaxel, Bevacizumab, Entinostat

Tabela 1 (continuação). Alterações epigenéticas encontradas nos artigos e suas relações com o câncer de mama.

Artigo	Ano	Diagnóstico	Implicações Clínicas	Prognóstico	Tratamento
Shukla et al. ²¹	2019	Hipermetilação de BRCA1	Hipermetilação de BRCA1, lncRNA DANCR	DNMT3A, DNMT3B, DNMT1, EZH2	DANCR, SOCS3, DNMT1, azacitidina, 5-aza-20-desoxicitidina, ricolinostat, HDACi entinostat, ácido valproico, pimasertib
Bao-Caamano, Rodriguez-Casanova, Diaz-Lagares ⁸	2020	miR-125b, miR145, miR-21, miR-155, CST6, BRMS1, SOX17, miR-21, miR-146a, Mir-200c, miR-210, miR-10b, APC, RASSF1A, DAPK1, miR-21/miR-155/miR-365, HOTAIR	■	RASSF1A, GSTP1, miR-125b, miR145, miR-21, miR-155, lncRNA HOTAIR, GAS5, BRMS1, CST6, ITIH5, RASSF1, miR-21, miR- 146a, miR-200c, miR-210, CpG island methylator phenotype, RASSF1A, miR-21, MALAT1	OCT4, NANOG, SOX2, SIN3A
DeVaux, Herschkowitz ¹⁰	2018	LSD1	■	HOTAIR, EZH2	HOTAIR, HDAC, BET
Benevolenskaya et al. ²²	2016	■	■	FZD9, MME, RAB32, BCAP31, HDAC9, PAX6, SCGB3A1, PDGFRA, IGFBP3, PTGS2	■

Tabela 1 (continuação). Alterações epigenéticas encontradas nos artigos e suas relações com o câncer de mama.

Artigo	Ano	Diagnóstico	Implicações Clínicas	Prognóstico	Tratamento
Martín-Sánchez et al. ^{2,3}	2017	■	■	CDH22	■
Johansson et al. ²⁴	2019	■	Hipermetilação não foi associada à exposição ao estrogênio ao longo da vida	■	■
Pineda et al. ¹⁹	2019	■	■	FER3L e TRIP10 não estavam associados a nenhum fator prognóstico clínico-patológico relevante	Hipermetilação de LOC641519, LEF1, HOXA5, EVC2, TLX3 e CDKL2 nos pacientes não respondentes a quimioterapia do câncer triplo negativo; e hipermetilação de FERD3L, CHL1 e TRIP10 em pacientes respondentes
Kristiansen, Nielsen, Sölétormos ²⁵	2016	Hipermetilação de RASSF1A	■	■	■
Ediriweera, Cho ²⁶	2016	miR-218, miR-342, miR-135b, miR-217, miR-299, miR-190, miR-520f-520c, miR-377, miR-527-518a, miR-520g, miR-30e, miR-520d, miR-302c miR-376b	■	miR-10b, miR-9, miR-520c, miR-373, miR-373, miR-520c, miR-21, miR-200, let-7, let-7b, miR-205, miR-200b	Silenciamento da expressão de c-Myc. Inibição da expressão com anti-miR-21

Tabela 1 (continuação). Alterações epigenéticas encontradas nos artigos e suas relações com o câncer de mama.

Artigo	Ano	Diagnóstico	Implicações Clínicas	Prognóstico	Tratamento
Nair et al. ¹⁶	2018	Desmetilação dos promotores PD-1 e CTLA-4	■	A metilação do DNA pode ser usada como biomarcador prognóstico no câncer. H3K9me3 e H3K27me3 podem estar associadas ao impedimento da ativação transcricional. No tumor mamário, essas histonas repressivas não se ligam aos promotores específicos do PD-1, CTLA-4, TIM-3 e LAG-3, o que poderia levar à sua regulação da expressão genética.	■
Callahan et al. ²⁷	2016	■	Hipermetilação de SCB3A1 esteve associada ao aumento de RE ^{+(b)} e RP ^{+(c)} e ausência de invasão vascular/linfática. Hipermetilação de CCND20 em mulheres pós menopausa com invasão.	Em mulheres pré-menopausa, comparando com os casos do Estádio 0, os cânceres invasivos apresentaram maior metilação de RARB e menor metilação de ESF. Entre as mulheres pós-menopausa, a metilação de SYK foi associada ao aumento do tamanho do tumor e maior grau nuclear. Associações entre metilação e mortalidade relacionada ao câncer de mama foram observadas entre as mulheres apenas em pré-menopausa. A metilação do SCGB3A1 e BRCA1 estiveram associadas à redução do risco de morte por câncer de mama. A metilação CCND2 esteve associada ao aumento do risco de mortalidade.	■

Tabela 1 (continuação). Alterações epigenéticas encontradas nos artigos e suas relações com o câncer de mama.

Artigo	Ano	Diagnóstico	Implicações Clínicas	Prognóstico	Tratamento
Flower et al. ²⁸	2015	Mutações em BRCA1 aumentam o risco de desenvolver CA de mama. Hipermetilação reduzir a variabilidade laboratorial dos marcadores patológicos	■	■	■
Liu et al. ²⁹	2019	■	■	■	Acetilação H4K12 (H4K12ac) e h3K27 (H3K27ac). Inibidor de acetiltransferase de histona direcionado ao H4K12ac e H3K27ac combinado com tamoxifen, obtém um resultado terapêutico em ER ⁺ (²)
Zehentmayr et al. ³⁰	2016	■	■	Altos níveis de has-miR-375 no tumor primário têm um risco aumentado de recaída local	Pacientes com altos níveis de has-miR-375 podem necessitar de um tratamento local mais agressivo
Croes et al. ³¹	2018	Metilação de DNFA5 e a expressão foram maiores em cânceres de mama lobulares do que em ductais. Metilação no promotor genético putativo sempre foi maior nos adenocarcinomas mamários RE ⁺ (^b) do que em RE ⁻ (^c).	■	Metilação DNFA5. A maior metilação de CpGs na região do corpo genético esteve associada à diminuição do tempo de sobrevivência	■

Tabela 1 (continuação). Alterações epigenéticas encontradas nos artigos e suas relações com o câncer de mama.

Artigo	Ano	Diagnóstico	Implicações Clínicas	Prognóstico	Tratamento
Nasif et al. ³²	2018	■	A expressão ID4 é necessária para a função mamária normal e durante um processo tumorigênico (RE ^{+(b)} ou RE ^{-(c)}).	A expressão ID4 é significativamente baixa nos tumores de mama RE+ em comparação com tumores RE- ou tecido normal. O ID4 é silenciado em tumores mamários através da metilação promotora, tornando-se metilado à medida que os tumores se tornam RE ^{+(b)} . Nos tumores de mama RE ^{+(b)} , a expressão de ID4 alta estava associada a melhores probabilidades de sobrevida	■
Wang et al. ¹⁷	2019	Metilação promotora ZMYND10 comum em tecidos de câncer de mama, o que pode ser um biomarcador para detecção precoce do câncer de mama	Metilação de ZMYND10 não está ligada à idade, tipo histológico, tamanho do tumor, metástase linfática ou RP ^(d) , RE ^(e) e status de paciente com câncer de mama HER2	Maior expressão do ZMYND10 relacionada à melhor sobrevida do paciente	ZMYND10 suprime a tumorigenicidade do câncer de mama inibindo a via de sinalização miR145-5p/NEDD9. Este caminho de sinalização pode ser um alvo para pequenas moléculas, o que ajudaria no desenvolvimento de novas terapias para melhor inibir a metástase do câncer de mama
Snider et al. ³³	2019	■	■	Metilação de RG foi apontada como um marcador de desfecho ruim em pacientes com câncer de mama RE ^{+(b)} . Duas regiões promotoras de RG ^(f) (U e C) mostraram valores prognósticos, porém com efeitos opostos. Metilação da região U foi associada com pior SG ^(g) e metilação de C foi associada a melhor SG ^(g) e SLD ^(h)	■

Tabela 1 (continuação). Alterações epigenéticas encontradas nos artigos e suas relações com o câncer de mama

Artigo	Ano	Diagnóstico	Implicações Clínicas	Prognóstico	Tratamento
Calanca et al. ¹⁸	2019	Níveis de expressão das LNCRNAs são mais baixos e tendem a mostrar padrões específicos do tecido em tecidos não tumorais, mas são superexpressos em células cancerosas. Essas características biológicas mostram possibilidade do uso de LNCRNAs como marcadores diagnósticos e prognósticos, bem como alvos terapêuticos no câncer	Não foram encontradas diferenças significativas entre parâmetros clínicos e histopatológicos e metilação RASSF1A	Metilação de RASSF1A na maioria das amostras de tecido de carcino de mama ductal. Metilação RASSF1A não foi associada à sobrevida livre de doenças. LNCRNAs.	A meta terapêutica do ANRASSF1 tem potencial para reverter as modificações repressivas de cromatina introduzidas pela RPC2 no promotor RASSF1A, levando à regulação de RASSF1A no câncer de mama. O ANRASSF1 poderia antagonizar os efeitos da desmetilação induzida por drogas na região promotora do RASSF1A, contribuindo para sua remetilação após um período de curto prazo na ausência dos inibidores de metilação de DNA.

Legenda: ^(a)RE = receptor de estrogênio;

^(b)RE+ = receptor de estrogênio positivo;

^(c)RE- = receptor de estrogênio negativo;

^(d)RP = receptor de progesterona;

^(e)RP+ = receptor de progesterona positivo;

^(f)RG = receptor de glicocorticoide;

^(g)SG = sobrevida global;

^(h)SLD = sobrevida livre de doenças;

— = não abordado no artigo

4 DISCUSSÃO

A metilação de DNA é um evento em que ocorre a adição covalente de um grupamento metil à citosina, geralmente, localizadas à extremidade 5' de uma guanina, no dinucleotídeo CpG, pela atividade de um grupo de enzimas conhecidas como metiltransferases de DNA (DNMTs)³⁴. Essas DNMTs trabalham para manter um padrão de metilação saudável, que permita um controle transcricional equilibrado sobre o genoma¹³.

Entre as funções fisiológicas da metilação de DNA, estão compreendidos os mecanismos relacionados: à expressão gênica, à integridade cromossômica e à participação de eventos de recombinação³⁵. Portanto, o desequilíbrio no nível de metilação contribui para o processo de carcinogênese. A hipermetilação contribui com o silenciamento de genes supressores tumorais, que são importantes para o desenvolvimento e progressão do ciclo celular, enquanto a hipometilação contribui, ocasionado hiperexpressão de oncogenes³⁴.

Diante disso, Nair et al.¹⁶ identificaram que as ilhas CpG, nas regiões promotoras de: PD-1, CTLA-4 e TIM-3, foram, significativamente, hipometiladas nos tecidos tumorais, em comparação com tecidos normais. Isso torna possível o uso da avaliação da metilação em genes-alvo, como biomarcadores diagnósticos do câncer. Outro exemplo, seria a hipermetilação do gene supressor tumoral RASSF1A, uma vez que a circulação hipermetilada de RASSF1A pode ser um indicador para a rotatividade celular e/ou morte celular por apoptose/necrose. A hipermetilação desse gene está associada a alterações nas proteínas: CA 15-3, CEA e TPA, que são importantes marcadores tumorais¹⁵.

Johansson et al.²⁴ relataram que essas assinaturas podem ser detectadas, por meio da coleta de sangue periférico, que é um método acessível e pouco invasivo. Neste contexto, amostras de carcinoma *in situ* podem ser uma boa estratégia para avaliar alterações no gene DFNA5, em biópsias líquidas, fato importante, já que esse gene possui grande valor prognóstico, estando mais presente em cânceres de mama lobulares do que ductais³¹.

Além da metilação de DNA, a expressão genética, também, depende de modificações pós-traducionais de histonas (HPTMs), que ocorrem por meio de: acetilação, metilação, fosforilação, glicosilação e ubiquitanação, levando a alteração cromossômica^{16,36}. Entretanto, os estudos analisados abordaram mais a respeito da acetilação.

O perfil de modificação de histona, durante o câncer de mama, prevê o prognóstico da doença, podendo estar relacionado com: o processo metastático, a progressão celular (epitelial para mesenquimal) e a regulação transcricional³⁶. Baixas marcas de acetilação de H3 e H4 indicam pior prognóstico, enquanto o acúmulo de marcas de acetilação prevê melhor prognóstico tumoral¹³.

Ademais, HPTMs têm impacto no tratamento da neoplasia mamária. Liu et al.²⁹ mostraram que a acetilação de H4K12 (H4K12ac) e H3K27 (H3K27ac) tem o potencial para se tornar uma estratégia terapêutica promissora. Eles avaliaram, por meio de experimentos baseados na técnica FLIM-FRET (do inglês, *Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy Forster Resonance Energy Transfer*), que a inibição de acetiltransferase de histonas, nesses alvos, em combinação de tamoxifen e ácido anacárico (AA), resulta em supressão significativa do tumor *in vitro* e *in vivo*.

O câncer de mama pode ser caracterizado, em relação aos receptores hormonais, por meio de avaliação imuno-histoquímica, para: receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor de fator de crescimento epidermal humano (HER2). Em geral, a ausência desses três caracteriza um subtipo de tumor agressivo e de grande importância para a saúde clínica, denominado câncer de mama triplo negativo (TN)³⁷.

Como o estrogênio desempenha papel fundamental no câncer de mama, os estudos mostraram que alterações epigenéticas e seus desfechos vão depender do status de RE^{24,28}. A metilação de promotor de DFNA5 é mais acentuada em adenocarcinomas RE+, bem como de promotor de receptor de glicocorticoide (RG)^{31,33}. Nos tumores RE+, a expressão de ID4 é, significativamente, mais baixa, se comparada aos tumores RE-, sendo que a expressão aumentada de ID4 está associada com maior sobrevivência. O ID4, necessário para a função mamária normal, é silenciado em tumores mamários, por meio da metilação promotora à medida que os tumores se tornam RE+³². Callahan et al.²⁷ mostraram que a positividade do RE e do RP, também, estiveram associados ao aumento da metilação do gene SCGB3A1, o que indica redução do risco de morte, por câncer, entre os casos de mulheres em prémenopausa. Apesar dos estudos apontarem associação de RE com o processo de metilação de promotores de genes, Johansson et al.²⁴ não encontraram associação entre a hipermetilação e à exposição ao estrogênio ao longo da vida.

Como mecanismo epigenético, também, têm-se os RNAs não-codificantes ou MicroRNAs (miRNAs). Ao longo das últimas décadas, vários estudos reconheceram o envolvimento de numerosos miRNAs com o tumor, promovendo ou suprimindo papéis, no câncer de mama, o que têm encorajado numerosas pesquisas para avaliar a utilidade clínica dos miRNAs, como potenciais biomarcadores²⁶.

Os miRNAs são pequenos RNAs não codificados (20 a 22 nucleotídeos de comprimento) que são extirpadas de um RNA precursor (60 a 110 nucleotídeos) mais longo e atuam em diferentes funções biológicas, incluindo: desenvolvimento, proliferação, diferenciação e morte celular. Muitos estudos indicam que essa desregulação está associada a várias etapas da iniciação e progressão do câncer de mama. Em comparação com outras abordagens direcionadas a genes únicos, eles são, certamente, mais estáveis, graças ao seu tamanho reduzido e, portanto, são capazes de discriminar diferentes subtipos do câncer de mama; como é o caso de Lowery et al. (2009 apud Cava, Bertoli, Castiglioni, 2015)¹² e Mattie et al. (2006 apud Cava, Bertoli, Castiglioni, 2015)¹², que identificaram miRNAs capazes de classificar o status do receptor em: ER, PR e HER2, respectivamente.

Além disso, a desregulação do miRNA está associada ao avanço do câncer de mama, independentemente, do estágio, começando com a tumorigênese, progredindo para metástase, por meio da proliferação e da progressão. Porém, estudos recentes, também, demonstraram que miRNAs podem prever a resposta do câncer de mama a tratamentos sistêmicos, como, por exemplo, o status de expressão de miRNA-342-3p e miRNA-187-3p, que estava ligado ao sucesso desse tratamento. Por fim, essas alterações podem ser utilizadas, diretamente, no tratamento. Já que os miRNAs estão envolvidos na iniciação do câncer de mama, bem como na progressão metastática, essas moléculas podem ser usadas como alvos ideais para o desenvolvimento de novas terapias, contra o câncer de mama²¹.

Nesse cenário, como outra possibilidade de alteração epigenética, tem-se a remodelação da cromatina, que nos eucariontes, é um mecanismo essencial para regular processos dependentes do DNA. Esta função requer o papel de complexos multiproteínas modificadoras de cromatina, que incluem complexos de remodelação de nucleossomos, dependentes de ATP, e enzimas cromatinmodificantes (por exemplo, histona acetiltransferase e histona deacetilase)³⁸. Juntamente com a metilação de DNA, há, atualmente, um conjunto de evidências que sugerem que a remodelação da cromatina desempenha papel fundamental, desde os estágios iniciais na cancerogênese da mama²⁰. Embora sejam observações, que precisem ser validadas em uma coorte maior de pacientes, em relação às pesquisas já feitas, dados sugerem a remodelação epigenética da cromatina como um passo crítico na transição para a doença invasiva¹⁰.

RNAs de não codificação longas (LNCRNAs) podem interagir com proteínas vinculantes de RNA, em complexos de remodelação de cromatina, o que fez com que emergissem como potenciais reguladores-chave da expressão genética. Além disso, a

transativação, por hormônios esteroides, envolve a remodelação da cromatina mediada por receptores glicocorticoides, como: o BRG1, antes do recrutamento de FOXA1 e GATA3. O GATA3 é um fator-chave de transcrição da diferenciação das células epiteliais mamárias e foi implicado na reprogramação da cromatina, durante a transição mesenquimal-epitelial. Nesse processo, o GATA3 se liga à cromatina e recruta cofatores (como o BRG1) e o complexo de remodelação de cromatina SWI/SNF, que resulta na saída do nucleossomo e modificações de histona³⁹.

É importante enfatizar que esse estudo apresenta algumas limitações. Foram utilizadas as bases de dados: Periódicos Capes e PubMed, que englobavam a grande maioria dos trabalhos, na área da epigenética relacionada ao câncer, entretanto, outras bases de dados poderiam ter sido consultadas. Ademais, a restrição na seleção dos artigos, para aqueles publicados nos últimos 5 anos, também, se tornou um fator limitante, contudo, como a epigenética relacionada ao câncer de mama é uma ciência muito recente, a restrição gerou a exclusão pouco considerável e serviu para selecionar estudos com informações mais atuais.

CONCLUSÃO

Os fenômenos epigenéticos, como: a metilação de DNA, a modificação de histonas e a regulação de miRNA, têm relevante papel na alteração do curso do câncer de mama. Assim, os eventos epigenéticos são importantes ferramentas, como biomarcadores, para auxiliar: na identificação da doença, na definição do prognóstico e na escolha do melhor tratamento. Neste contexto, as alterações epigenéticas se configuram promissoras no manejo da pessoa com câncer de mama e amplia as perspectivas para lidar com outros tipos de câncer. O campo de pesquisa do presente artigo é importante na revolução, não apenas da área oncológica, trazendo novas ferramentas para combater as diferentes neoplasias, mas das diversas áreas médicas, ajudando a compreender a resposta de cada indivíduo frente a uma enfermidade.

REFERÊNCIAS

1. Santos VA, Seippel T, Castaneda L. Utilização da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde em Mulheres com Câncer de Mama: Revisão da Literatura. *Rev. Bras. Cancerol.* 2019; 65(1): e-15349. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n1.349>.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. Conceito e Magnitude do câncer de mama [Internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2020 [citado 23 de outubro de 2020]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>.
3. Peres VC, Veloso DLC, Xavier RM. et al. Câncer de mama em mulheres: recidiva e sobrevida em cinco anos. *Texto contexto - enferm.* 2015 Jul-Set; 24(3): 740-7. doi: <https://doi.org/10.1590/0104-07072015000600014>.
4. Adraskela K, Veisaki E, Koutsilieris M, et al. Physical Exercise Positively Influences Breast Cancer Evolution. *Clin Breast Cancer.* 2017 Oct;17(6):408-417. doi: 10.1016/j.clbc.2017.05.003. Epub 2017 May 19. PMID: 28606800.
5. American Cancer Society [Internet]. Types of Breast Cancer. [atualizado em 20 de setembro de 2019, citado 23 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html>
6. Riegé M, López Breccia P, Santillán G, et al. Carcinoma Mamario Lobulillar Pleomórfico vs Carcinoma Lobulillar Clásico. Estudio comparativo descriptivo de características clínico-patológicas y evolución. *Rev. argent. mastología.* 2020 Sept; 39(143): 48-62.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Relatório de recomendação nº 350 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CONITEC. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2018.
8. Bao-Caamano A, Rodriguez-Casanova A, Diaz-Lagares A. Epigenetics of Circulating Tumor Cells in Breast Cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2020 April 8;1220:117-134. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35805-1_8
9. Romagnolo DF, Daniels KD, Grunwald JT, et al. Epigenetics of breast cancer: Modifying role of environmental and bioactive food compounds. *Mol Nutr Food Res.* 2016 Jun;60(6):1310-29. doi: 10.1002/mnfr.201501063. PMID: 27144894; PMCID: PMC5580834.

10. DeVaux RS, Herschkowitz JI. Beyond DNA: the Role of Epigenetics in the Premalignant Progression of Breast Cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2018 Oct 10; 23(4):223–235. <https://doi.org/10.1007/s10911-018-9414-2>. PMID: 30306389; PMCID: PMC6244889
11. Wu YS, Lee ZY, Chuah LH, et al. Epigenetics in Metastatic Breast Cancer: Its Regulation and Implications in Diagnosis, Prognosis and Therapeutics. *Curr Cancer Drug Targets*. 2019;19(2):82-100. doi: 10.2174/1568009618666180430130248. PMID: 29714144.
12. Cava C, Bertoli G, Castiglioni I. Integrating genetics and epigenetics in breast cancer: biological insights, experimental, computational methods and therapeutic potential. *BMC Syst Biol*. 2015 Sep 21;9:62. doi: 10.1186/s12918-015-0211-x. PMID: 26391647; PMCID: PMC4578257.
13. Rahman MM, Brane AC, Tollefsbol TO. MicroRNAs and Epigenetics Strategies to Reverse Breast Cancer. *Cells*. 2019 Oct 8;8(10):1214. doi: 10.3390/cells8101214. PMID: 31597272; PMCID: PMC6829616.
14. Bhat SA, Majid S, Wani HA, et al. Diagnostic utility of epigenetics in breast cancer - A review. *Cancer Treat Res Commun*. 2019;19:100125. doi: 10.1016/j.ctarc.2019.100125. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30802811.
15. Rodrigues AH, Albuquerque C, Cavalcante C, et al. Mecanismos epigenéticos no câncer de mama: o papel dos biomarcadores e da medicina personalizada. *Revista InterScientia*. 2019 Dec. 30;7(2):174-186. doi: <https://doi.org/10.26843/interscientia.v7i2.976>.
16. Sasidharan Nair V, El Salhat H, Taha RZ, et al. DNA methylation and repressive H3K9 and H3K27 trimethylation in the promoter regions of PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, TIGIT, and PD-L1 genes in human primary breast cancer. *Clin Epigenetics*. 2018 Jun 15;10:78. doi: 10.1186/s13148-018-0512-1. PMID: 29983831; PMCID: PMC6003083.
17. Wang Y, Dan L, Li Q, et al. ZMYND10, an epigenetically regulated tumor suppressor, exerts tumor-suppressive functions via miR145-5p/NEDD9 axis in breast cancer. *Clin Epigenetics*. 2019 Dec 4;11(1):184. doi: 10.1186/s13148-019-0785-z. PMID: 31801619; PMCID: PMC6894283.
18. Calanca N, Paschoal AP, Munhoz ÉP, et al. The long non-coding RNA ANRASSF1 in the regulation of alternative protein-coding transcripts RASSF1A and RASSF1C in human breast cancer cells: implications to epigenetic therapy. *Epigenetics*. 2019

- Aug;14(8):741-750. doi: 10.1080/15592294.2019.1615355. Epub 2019 May 27. PMID: 31062660; PMCID: PMC6615536.
19. Pineda B, Diaz-Lagares A, Pérez-Fidalgo JA, et al. A two-gene epigenetic signature for the prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients. *Clin Epigenetics*. 2019 Feb 20;11(1):33. doi: 10.1186/s13148-019-0626-0. PMID: 30786922; PMCID: PMC6381754.
 20. Pasculli B, Barbano R, Parrella P. Epigenetics of Breast Cancer: biology and clinical implication in the era of Precision Medicine. *Seminars in Cancer Biology*. 2018 Jan; 51: 22–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.01.007>.
 21. Shukla S, Penta D, Mondal P, et al. Epigenetics of Breast Cancer: Clinical Status of Epi-drugs and Phytochemicals. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1152:293-310. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_16. PMID: 31456191.
 22. Benevolenskaya EV, Islam AB, Ahsan H, et al. DNA methylation and hormone receptor status in breast cancer. *Clin Epigenetics*. 2016 Feb 16;8:17. doi: 10.1186/s13148-016-0184-7. PMID: 26884818; PMCID: PMC4754852
 23. Martín-Sánchez E, Mendaza S, Ulazia-Garmendia A, et al. CDH22 hypermethylation is an independent prognostic biomarker in breast cancer. *Clin Epigenetics*. 2017 Jan 24;9:7. doi: 10.1186/s13148-016-0309-z. PMID: 28149335; PMCID: PMC5270318.
 24. Johansson A, Palli D, Masala G, et al. Epigenome-wide association study for lifetime estrogen exposure identifies an epigenetic signature associated with breast cancer risk. *Clin Epigenetics*. 2019 Apr 30;11(1):66. doi: 10.1186/s13148-019-0664-7. PMID: 31039828; PMCID: PMC6492393.
 25. Kristiansen S, Nielsen D, Sölétormos G. Detection and monitoring of hypermethylated RASSF1A in serum from patients with metastatic breast cancer. *Clin Epigenetics*. 2016 Apr 1;8:35. doi: 10.1186/s13148-016-0199-0. PMID: 27042241; PMCID: PMC4818536.
 26. Ediriweera MK, Cho SK. Targeting miRNAs by histone deacetylase inhibitors (HDACi): Rationalizing epigenetics-based therapies for breast cancer. *Pharmacol Ther*. 2020 Feb;206:107437. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107437. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715287.
 27. Callahan CL, Wang Y, Marian C, et al. DNA methylation and breast tumor clinicopathological features: The Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) study. *Epigenetics*. 2016 Sep;11(9):643-652. doi: 10.1080/15592294.2016.1192735. Epub 2016 May 31. PMID: 27245195; PMCID: PMC5048718.

28. Flower KJ, Shenker NS, El-Bahrawy M, et al. DNA methylation profiling to assess pathogenicity of BRCA1 unclassified variants in breast cancer. *Epigenetics*. 2015 Jan 1; 10(12):1121-1132. doi: 10.1080/15592294.2015.1111504. PMID: 26727311; PMCID: PMC4844213.
29. Liu W, Cui Y, Ren W, et al. Epigenetic biomarker screening by FLIM-FRET for combination therapy in ER+ breast cancer. *Clin Epigenetics*. 2019 Jan 30;11(1):16. doi: 10.1186/s13148-019-0620-6. PMID: 30700309; PMCID: PMC6354376.
30. Zehentmayr F, Hauser-Kronberger C, Zellinger B, et al. Hsa-miR-375 is a predictor of local control in early stage breast cancer. *Clin Epigenetics*. 2016 Mar 8;8:28. doi: 10.1186/s13148-016-0198-1. PMID: 26962366; PMCID: PMC4784328.
31. Croes L, Beyens M, Franssen E, et al. Large-scale analysis of DNMT3A methylation reveals its potential as biomarker for breast cancer. *Clin Epigenetics*. 2018 Apr 11;10:51. doi: 10.1186/s13148-018-0479-y. PMID: 29682089; PMCID: PMC5896072.
32. Nasif D, Campoy E, Laurito S, et al. Epigenetic regulation of ID4 in breast cancer: tumor suppressor or oncogene? *Clin Epigenetics*. 2018 Aug 23;10(1):111. doi: 10.1186/s13148-018-0542-8. PMID: 30139383; PMCID: PMC6108146.
33. Snider H, Villavarajan B, Peng Y, et al. Region-specific glucocorticoid receptor promoter methylation has both positive and negative prognostic value in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Epigenetics*. 2019 Nov 1;11(1):155. doi: 10.1186/s13148-019-0750-x. PMID: 31675993; PMCID: PMC6825343.
34. Barroso EP, Souza HLP, Geber Filho ANS. Processo metilacional do DNA relacionado ao câncer de mama. *DêCiência em Foco*. 2020;4(1):174-186. ISSN 2526-5946.
35. Silva GA, Castro NS, Figueiredo RO. Mecanismos epigenéticos e a ação da expressão da proteína BRCA na carcinogênese mamária. *Braz. J. of Develop.* 2020;6(10):82596-82613. doi: <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n10-623>.
36. Schumann ALP. Aspectos epigenéticos do câncer de mama: revisão bibliográfica dos mecanismos envolvidos na carcinogênese mamária e biomarcadores para a sua detecção precoce [trabalho de conclusão de curso]. Brasília: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), Faculdade de Ciências da Saúde e da Educação (FACES), Curso de Biomedicina; 2020. 49p.
37. Martins LC, Rezende RMD, Cordeiro JABL, et al. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. *Rev. bras. mastologia*. 2017 Jan-Mar; 27(1):8-14. doi: 10.5327/Z201700010003RBM

38. Díaz-Olmos Y, Batista M, Ludwig A, et al. Characterising ISWI chromatin remodeler in *Trypanosoma cruzi*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020;115:e190457. doi: 10.1590/0074-02760190457. Epub 2020 May 18. PMID: 32428081; PMCID: PMC7233268.
39. Faldoni FLC, Rainho CA, Rogatto SR. Epigenetics in Inflammatory Breast Cancer: Biological Features and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020 May 8;9(5):1164. doi: 10.3390/cells9051164. PMID: 32397183; PMCID: PMC7291154.

ANEXO 1. Protocolo PRISMA

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators

Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

Portal do Governo Brasileiro | Atualize sua Barra de Governo

INCA
INSTITUTO NACIONAL
DE CÂNCER
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Revista Brasileira de Cancerologia | Tarefas 0

Português (Brasil) | Ver o Site | barb_crs00

Submeter um artigo

1. Início 2. Transferência do manuscrito 3. Dados da Submissão 4. Confirmação 5. Próximos Passos

Submissão completa

Obrigado pelo seu interesse em publicar com Revista Brasileira de Cancerologia.

O que acontece a seguir?

O periódico foi notificado de sua submissão e um e-mail de confirmação foi enviado para seu registro. Assim que um dos editores revisar sua submissão entrará em contato.

Por enquanto, você pode:

- [Avaliar esta submissão](#)
- [Criar uma nova submissão](#)
- [Voltar para seu painel](#)

[RBC] Agradecimento pela submissão Caixa de entrada x



RBC <rbc@inca.gov.br>
para mim

12:20 (há 1 minuto) ☆ ↶ ⋮

Bárbara Custódio Rodrigues da Silva,

Agradecemos a submissão do trabalho "A influência da epigenética no câncer de mama: revisão sistemática" para a revista Revista Brasileira de Cancerologia. Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/authorDashboard/submission/2485>
Login: barb_crs00

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail.

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

RBC



Responder

Encaminhar