

## PAPEL BIOLÓGICO DAS SIRTUÍNAS NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO HUMANO: MINI-REVISÃO.

Maria Esilene Valença Batista<sup>1</sup>; João Pedro Pereira da Silva<sup>1</sup>; Isis Catharine Araújo Rocha<sup>2</sup>; Brígida Thaís Luckwü de Lucena<sup>3</sup>; Antônio Humberto Pereira da Silva Júnior<sup>4</sup>.

(1,2,4) Universidade Federal de Campina Grande, campus Cajazeiras – Paraíba

(3) Universidade Estadual da Paraíba, Campus V. João Pessoa, Paraíba

esilenevb@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

As sirtuínas são proteínas relacionadas com os mecanismos de regulação epigenética, devido à sua característica inerente de desacetilação de proteínas histonas e não-histonas, e sua participação na ativação de proteínas celulares relacionadas ao reparo do DNA. Constitui-se numa família de proteínas evolutivamente conservada, cujo homólogo, a proteína SIR2, foi primeiramente descrita em *Saccharomyces cerevisiae*, tendo sido caracterizada um silenciador gênico<sup>1</sup>.

A relação entre sirtuínas e envelhecimento foi relatada inicialmente em leveduras de brotamento<sup>2</sup>. Logo depois, essa relação se estendeu e confirmou-se que as sirtuínas também estão associadas ao envelhecimento em minhocas, moscas e mamíferos<sup>5</sup>. Essas descobertas incentivaram amplo interesse de pesquisas na biologia dessas proteínas<sup>3</sup>.

Em humanos existem sete homólogos à SIR2 (SIRT1-7)<sup>4</sup>, distribuídos no núcleo (SIRT1,-2,-6,-7), nas mitocôndrias (SIRT3, -4, -5) e no citosol (isoformas SIRT1 e SIRT2). A atividade enzimática das sirtuínas consiste em duas etapas principais, (1) clivagem do NAD<sup>+</sup> produzindo nicotinamida (NAM) e (2) transferência do grupo acetil do substrato, para a região ADP-ribose da molécula de NAD<sup>+</sup>, gerando ribose O-acetil-ADP e substrato desacetilado<sup>5</sup>. Diversos estudos tem evidenciado diferentes substratos para cada uma das sete SIRTs descritas na literatura, até o presente.

Os mecanismos pelos quais essas enzimas influenciam na longevidade parecem estar relacionados a seus efeitos na alteração da função mitocondrial, biogênese, atividade antiinflamatória e regulação da estabilidade genômica<sup>6</sup>.

Por serem proteínas NAD<sup>+</sup> dependentes, sugere-se que as sirtuínas apresentem contribuição como mediadoras dos efeitos da restrição calórica<sup>3</sup>. Assim, acredita-se que a restrição calórica seja o principal meio pelo qual as sirtuínas regulam o envelhecimento, promovendo a diminuição do desenvolvimento de doenças crônicas relacionadas à idade e prolongando a vida útil. Suas funções

também se estendem à outros sistemas corporais, como o sistema nervoso e cardiovascular, fígado, músculo esquelético, sistema imunológico e regeneração tecidual<sup>7</sup>.

Dado a gama de funções das sirtuínas no organismo humano, em especial o seu papel no envelhecimento, fica evidente a importância da compreensão de seus mecanismos de ação. Neste contexto, esta revisão de literatura visa elucidar as principais funções das diferentes sirtuínas no organismo humano, enfocando o seu papel no envelhecimento humano.

## **2. METODOLOGIA**

Esta pesquisa é uma revisão bibliográfica que teve como suporte de pesquisa os buscadores acadêmicos (Google Acadêmico e ScienceDirect), a bases de dados (MEDLINE) e os diretórios de revistas (Pubmed Central). Foram usados os descritores “SIRT1”, “SIRT2”, “SIRT3”, “SIRT4”, “SIRT5”, “SIRT6”, “SIRT7”, “Envelhecimento” e “Aging”, na língua portuguesa e inglesa.

O trabalho se organizou enfatizando a relação entre o envelhecimento e as sirtuínas, delimitando-se os artigos do período de 2009 a 2017. Foram consultados um total de 89 artigos, de diferentes periódicos nacionais e internacionais, tendo sido citados 22 desses neste trabalho. A pesquisa foi desenvolvida entre o período de maio de 2017 a setembro de 2017.

Os critérios de inclusão foram artigos cuja temática central tratassem da relação entre as sirtuínas e o processo de envelhecimento. Como critério de exclusão, os artigos que não suportavam os descritores, não foram selecionados.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 - SIRT1 e SIRT2**

A SIRT1 é uma das principais Sirtuínas presentes em células de mamíferos e a que mais se assemelha a SIR2<sup>1,2</sup>. Assim como a maioria das sirtuínas, tem seu papel principal associado ao mecanismo de desacetilação de histonas, o que representa uma forma epigenética de regulação da transcrição de alguns genes, a exemplo do gene p53 e do regulador da via celular NF- $\kappa$ B<sup>2</sup>.

Dentre as inúmeras funções atribuídas, SIRT1 está relacionada com a regulação da via apoptótica, com o reparo do DNA, na fisiologia da diferenciação muscular e lipídica, com a neurogênese e a biogênese mitocondrial e com mecanismos de liberação de insulina<sup>2</sup>.

Em relação câncer, SIRT1 foi correlacionado com a inibição do crescimento de células neoplásicas associadas ao câncer de cólon, de próstata e no timo<sup>1,4</sup>. No entanto, para alguns tipos de cânceres, observou-se um efeito contrário.

SIRT1, ao provocar a desacetilação de p53, evita o curso normal do funcionamento desta proteína, que deveria ser a acetilação de células e, posteriormente o seu direcionamento para a senescência e apoptose. Assim, SIRT1 garante um fenótipo de “imortalidade” a essas células, podendo estimular a sua sobrevivência, gerando um tumor<sup>8</sup>.

Inúmeras outras funções são atribuídas à SIRT1, dentre elas: redução do estresse oxidativo e aumento da longevidade celular; controle do ritmo circadiano (reduzido com o envelhecimento)<sup>1</sup>; redução do depósito das placas beta-amilóide, o que contribui para a plasticidade neuronal<sup>9</sup>; ação anti-inflamatória<sup>2</sup>; controle da secreção de insulina<sup>9,10</sup>; regulação da síntese de óxido nítrico (NO) nos vasos sanguíneos; e, a congruência existente entre SIRT1 com o resveratrol, associado à longevidade e efeito anti-câncer<sup>1,2</sup>.

Em associação, a SIRT2 também está envolvida com a integridade celular e redução de patologias<sup>4,11</sup>. Na inflamação crônica, SIRT2 tem uma relação direta com o estresse oxidativo, o qual está associado ao envelhecimento, tendo sido relatada promovendo resistência ao estresse oxidativo<sup>12</sup>.

Na fisiopatologia dos distúrbios neurodegenerativos, como na Doença de Parkinson e Doença de Huntington<sup>11</sup>, sua ação mostrou promover neuroproteção, em estudos com modelos celulares<sup>3,11</sup>. Em paralelo, observou-se que a ativação de SIRT1 pode levar à inativação de SIRT2, o qual, devido à ampla atuação, pode possibilitar melhores respostas à gênese de certas doenças no curso do envelhecimento<sup>11</sup>.

E nos processos carcinogênicos, a ausência de SIRT2 pode atuar no desenvolvimento de várias neoplasias, devido principalmente a anomalias na divisão celular e aneuploidias causadas pela expressão aumentada de reguladores mitóticos, o que provavelmente está associado com a perda da função da SIRT2 nos pontos de checagem entre G2-M<sup>3,12</sup>.

### 3.2 - SIRT3, SIRT4 e SIRT5

A SIRT3 normalmente está localizada na mitocôndria, regulando os níveis de ATP e o funcionamento da cadeia transportadora de elétrons. Atua na reprogramação metabólica e diminui a quantidade de espécies reativas do oxigênio (ROS), promovendo o metabolismo oxidativo de forma eficiente<sup>13</sup>.

Outras funções associadas à SIRT3 envolvem a regulação de proteínas na oxidação de ácidos graxos; conversão de superóxido em peróxido de hidrogênio, o que reduz o estresse

oxidativo mitocondrial e redução das ROS<sup>14</sup>; desacetilação de proteínas mitocondriais envolvidas no envelhecimento; e, por fim, a morte celular<sup>15</sup>.

Os relatos sobre a causa da fibrose em indivíduos com idade avançada são mediados por uma enzima chamada GSK3 $\beta$ . A desacetilação dessa enzima pela SIRT3 poderia, então, bloquear esse processo de fibrose relacionado à idade<sup>14</sup>.

A SIRT4 também atua na mitocôndria e interage principalmente com proteínas não histônicas, exercendo atividade catalítica. Possui importante papel no metabolismo celular, sendo sua principal atividade a ADP-ribosilação, e diferentemente das demais sirtuínas conhecidas, a SIRT4 tem pouca atividade de desacetilase<sup>16</sup>.

Muitas das funções são semelhantes às sirtuínas já descritas. No metabolismo, a SIRT4 é responsável por inibir a ação da enzima glutamato desidrogenase (GDH), o que leva a uma redução na produção de ATP, metabolismo da glutamina e na secreção de insulina<sup>17</sup>. Essas atividades estão correlacionadas, em alguns casos, com a inibição do ciclo celular e supressão tumoral<sup>16</sup>. Em relação ao metabolismo da leucina, aminoácido essencial que possui efeito anabólico na estrutura muscular, a sua síntese sofre uma desregulação, estimulando a secreção aumentada de insulina basal, progredindo para intolerância à glicose e resistência insulínica<sup>17</sup>.

Esses achados indicam uma forte atividade enzimática da SIRT4 coordenando o fluxo de aminoácidos de cadeia ramificada, e estabelecendo a SIRT4 como peça crítica na manutenção da secreção de insulina e homeostase da glicose durante o envelhecimento<sup>17</sup>.

Estudos relatam que a SIRT4 possui relevância também na fisiopatologia da neurodegeneração. A sua ausência demonstra suscetibilidade aumentada a insultos excitotóxicos, provocando efeitos deletérios. A SIRT4 tem efeito neste processo, atuando na expressão do transportador de glutamato, promovendo a captação deste importante neuroprotetor<sup>18</sup>.

A distribuição da SIRT5 se dá no ambiente citoplasmático e mitocondrial, este último como locais de ação de SIRT3 e SIRT4. Na mitocôndria ela atua como reguladora funcional, capaz de realizar o manejo de espécies reativas do oxigênio, influenciando dessa forma no processo de envelhecimento, desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e do câncer. Essa enzima também é responsável por regular a carbamoílo fosfato sintetase 1 (CPS1), uma enzima limitante da ureagênese, controlando, assim, o ciclo da uréia<sup>5,19</sup>.

### 3.3 - SIRT6 e SIRT7

A SIRT6, localizada no núcleo, tem como principal papel, atuar na compactação da cromatina, repressão de alguns genes, estabilização da heterocromatina, elaboração de respostas à danos do DNA. Evita a instabilidade genômica e a senescência celular<sup>20</sup>.

Achados recentes propõem que células deficientes em SIRT6 podem causar o desencadeamento de defeitos associados ao envelhecimento e ao câncer, incluindo diversos erros mitóticos, genéricos, instabilidade e senescência celular<sup>21</sup>. Seu papel ainda está sendo melhor investigado.

Com a mesma localização celular de SIRT6, temos a proteínas SIRT7. Porém, verifica-se a sua associação com o nucléolo. Tem como papel regular a proliferação celular, atuando em pontos de controle críticos do ciclo celular, da homeostase metabólica, da resistência ao estresse, do envelhecimento e da tumorigênese<sup>22</sup>.

Dentre as funções biológicas de SIRT7, estão a prevenção de doenças hepáticas, envelhecimento das células-tronco hematopoiéticas através da regulação da sinalização do estresse mitocondrial e aumento da apoptose nestas células<sup>22</sup>.

No envelhecimento, pesquisas mostraram que a deficiência de SIRT7 correlaciona-se com o envelhecimento prematuro do indivíduo. Sinais como cifose, diminuição do conteúdo da almofada de gordura gonadal e níveis plasmáticos de IGF-1 reduzidos podem ser observados<sup>21,22</sup>. Apesar destas funções importantes, ainda é um dos membros das sirtuínas menos conhecidos<sup>21</sup>.

## **4. CONCLUSÕES**

Na última década, o estudo das sirtuínas fez um progresso notável e ampliou o conhecimento acerca destas moléculas. Emergindo dessas pesquisas existe uma crescente compreensão de que as SIRT's são um sistema de resposta biológica muito complexo, que influencia muitas outras moléculas reguladoras e vias de sinalização. Entender os seus mecanismos pode ser a via para descobrir a cura de várias doenças as quais sua ausência ou mal funcionamento estão relacionadas e possivelmente, aumentar o tempo de vida humano.

Portanto, novos achados bioquímicos, fisiológicos e genéticos, poderão ajudar a compreender cada vez a diversidade de processo às quais estão relacionadas.



## 5. REFERÊNCIAS

1. Chang, H.C.; Guarente, L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Cell Press*. 2013, 20: 1-8.
2. Hubbard, B.P.; Sinclair, D.A. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Cell Press*. 2014, 30: 1-9.
3. Soares T. J. C. . Sirtuínas-Artigo de Revisão Bibliográfica. Dissertação. 2014.
4. Watroba, M.; Dudek, I.; Skoda, M. Sirtuins, epigenetics and longevity. *Ageing Research Review*. 2017, 40: 11-19.
5. Nakagawa, T.; Guarente, L. Sirtuins at a glance. *J. Cell. Sci*. 2011, 124: 833-838.
6. Pan, H.; Finkel, T. Key proteins and pathways that regulate lifespan. *J. Biol. Chem*. 2017, 292: 6452-6460.
7. Dang, W. The controversial world of sirtuins. *Drug. Discov. Today Technol*. 2014, 12: 9-17.
8. Brooks, C. L.; Gu, W. How does SIRT1 affect metabolism, senescence and cancer?. *Nat. Rev. Cancer*. 2009, 9: 123-128.
9. Imai, S.; Yoshino, J. The importance of NAMPT/NAD/SIRT1 in the systemic regulation of metabolism and ageing. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013, 15: 26-33.
10. Salmien, A.; Kaarniranta, K.; Kauppinen, A. Crosstalk between Oxidative Stress and SIRT1: Impact on the Aging Process. *Int. J. Mol. Sci*. 2013, 14: 3834-3859.
11. Donmez G.; Outeiro T. F. SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration. *EMBO Molecular Medicine*. 2013 Mar, 5(3): 344-352.
12. Pereira T. C. B. Caracterização das sirtuínas frente a modelo de inflamação em zebrafish e avaliação de parâmetros associados à inflamação, apoptose e estresse oxidativo. Tese [Internet]. Porto Alegre: Pontifícia universidade católica do Rio grande do Sul, 2016 Feb.
13. Someya, S.; Yu, W.; Hallows, W. C.; Xu, J.; Vann, J. M.; Leeuwenburgh, C. et al. SIRT3 Mediates Reduction of Oxidative Damage and Prevention of Age-Related Hearing Loss under Caloric Restriction. *Cell*. 2010 Nov, 143: 802-812.
14. Ansari, A.; Rahman, M. S.; Saha, S. K.; Saikot, F. K.; Deep, A.; Kim, K. Function of the SIRT3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease. *Aging Cell*. 2017 Set, 16: 4-16.
15. Shi, H.; Deng, H.X.; Gius, D.; Schumacker, P. T.; Surmeier, D. J.; Ma, Y.C.; Sirt3 protects dopaminergic neurons from mitochondrial oxidative stress. *Hum Mol Genet*. 2017 May, 0: 1-12.
16. Jeong S.M.; Xiao C.; Finley L.W.; Lahusen T.; Souza A.L.; Pierce K. et al. SIRT4 Has Tumor-Suppressive Activity and Regulates the Cellular Metabolic Response to DNA Damage by Inhibiting Mitochondrial Glutamine Metabolism. *Cancer Cell*. 2013 Apr, 23(4): 450-463
17. Kumar S. Lombard D.B. Mitochondrial Sirtuins and Their Relationships with Metabolic Disease and Cancer. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015 Apr, 22(12): 1060-1077.
18. Shih J.; Liu L.; Mason A.; Higashimori H.; Donmez G. Loss of SIRT4 decreases GLT-1-dependent glutamate uptake and increases sensitivity to kainic acid. *J Neurochem*. 2014 Dec, 131(5): 573-581.
19. Li F.; Liu L. SIRT5 Deficiency Enhances Susceptibility to Kainate-Induced Seizures and Exacerbates Hippocampal Neurodegeneration not through Mitochondrial Antioxidant Enzyme SOD2. *Front. Cell. Neurosci*. 2016 June, 10 (171): 1-13.
20. Jia, G.; Su, L.; Singhal, S.; Liu, X. Emerging roles of SIRT6 on telomere maintenance, DNA repair, metabolism and mammalian aging. *Mol Cell Biochem*. 2012 May, 364: 345-350.
21. Chalkiadaki, A.; Guarente, L. The multifaceted functions of sirtuins in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2015 Oct, 15(10): 608-624.
22. Blank, M. F.; Grummt, I. The seven faces of SIRT7. *Transcription*. 2017 May, 8(2): 67-74.