



O PAPEL DOS TELÔMEROS NO ENVELHECIMENTO E NA CARCINOGENÊSE: breve revisão geral

*Jair Rodrigues de Oliveira Júnior*¹

*Rogério Fraga Troian*¹

*Ana Vitória Cordeiro Rocha*²

*Ana Flávia Penido Troian*²

*Victor Domingos Lisita Rosa*³

RESUMO: O envelhecimento é um processo biológico de caráter universal, dinâmico e progressivo, no qual ocorrem alterações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas que reduzem a capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente. O envelhecimento biológico é resultante de múltiplas alterações celulares no âmbito estrutural e fisiológico cujo impacto no comportamento das células permanece incerto. Foi realizada uma revisão bibliográfica com o intuito de confrontar as variáveis de interesse com os dados da literatura. Observou-se que além da perda da capacidade de replicação, a senescência é determinada pela ausência da atividade da enzima telomerase, resultando em telômeros com um tamanho limitado e aumento no estresse oxidativo e acúmulo de radicais livres. As células tumorais, por outro lado, apresentam uma capacidade de multiplicação infinita devido às alterações ocorridas ao longo das suas divisões celulares. Isso ocorre porque, mesmo em senescência, podem reativar a telomerase, perdendo o controle sobre o seu ciclo celular.

PALAVRAS-CHAVE: Telômeros. Carcinogênese. Senescência.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo biológico de caráter universal, dinâmico e progressivo, no qual ocorrem alterações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas que reduzem a capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente. Este fenômeno determina a longevidade do indivíduo afetando sua integridade e tornando-o suscetível à doenças crônicas que impactam na qualidade de vida (TEIXEIRA, 2010).

O envelhecimento biológico é resultante de múltiplas alterações celulares no âmbito estrutural e fisiológico cujo impacto no comportamento das células permanece incerto.

¹ Acadêmicos de Medicina da Faculdade Alfredo Nasser; Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil.

² Acadêmicas de Medicina da Universidade Federal de Goiás; Goiânia, Goiás, Brasil.

³ Professor de Medicina da Faculdade Alfredo Nasser; Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil.

Entretanto, sabe-se que as células se tornam fenotipicamente senescentes após o término da fase replicativa e inibem sua metabolização. O acúmulo de danos moleculares, ao longo dos ciclos celulares, que comprometem a funcionalidade das células ocorrem pela interação de fatores genéticos e epigenéticos e são influenciados por coeficientes hereditários, ambientais e estocásticos (RODRÍGUEZ-RODERO, 2011).

O processo de divisão celular (mitose) é comandado pelo núcleo da célula a partir da duplicação do material genético, incluindo os cromossomos, que são repassados para novas células formadas. Nos cromossomos estão localizadas estruturas essenciais para o funcionamento celular, assim como, os responsáveis pelo modelamento genético: centrômeros e telômeros. Durante a mitose, uma parte dos telômeros é perdida e, segundo a hipótese telomérica de senescência, essa perda progressiva atua como relógio biológico para as divisões celulares, desencadeando, dessa forma, o fim da divisão celular. Quando esse fenômeno acontece, o processo de envelhecimento celular é desencadeado. Esse processo é denominado limite de Hayflick (HAYFLICK, 2007).

Além da perda da capacidade de replicação, a senescência é determinada pela ausência da atividade da enzima telomerase (transcriptase reversa), resultando em telômeros com um tamanho limitado e aumento no estresse oxidativo e acúmulo de radicais livres. No final do período de senescência, a morte celular é deflagrada por mecanismo de apoptose celular (FILHO, JK, 2008).

As células tumorais, por outro lado, apresentam uma capacidade de multiplicação infinita devido às alterações ocorridas ao longo das suas divisões celulares. Isso ocorre porque, mesmo estando em senescência, podem reativar a telomerase, perdendo, assim, o controle sobre o seu ciclo celular e garantindo a imortalidade. Normalmente, tais células apresentam telômeros curtos e passam acumular, de forma gradual, mutações nos seus cromossomos o que desencadeia uma instabilidade no seu material genético. Além disso, o acúmulo de radicais livres, característica comum das células em senescência, compromete o funcionamento celular suscitando o processo de carcinogênese.

2 METODOLOGIA

Realizar uma revisão bibliográfica a partir de artigos selecionados, das bases de dados do Scielo, Lilacs, PubMed, utilizando os seguintes descritores: Oncogênese, Telomerase,

telômeros, senescência com o intuito de confrontar as variáveis de interesse com os dados da literatura.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O envelhecimento é um fenômeno universal que atinge todos os seres humanos na fase pós reprodutiva sendo determinado pelas características genéticas do indivíduo. Primariamente, o envelhecimento não depende de influências ambientais ou de presença de doenças. Acontece de forma gradual e progressiva e possui efeito cumulativo no organismo (NETTO, 2002).

Atualmente diversas teorias foram propostas para explicar tal processo, dentre elas destacam-se as teorias do envelhecimento celular, neuroendócrina, imunológica e, por fim, a teoria dos telômeros.

Hayflick e Morhead (1997) demonstraram que as células humanas possuem uma capacidade finita de duplicação celular pré-determinada geneticamente. Dessa forma, a morte celular não era decorrente de causas que envolvem o meio de cultura, mas sim às alterações celulares provocados pelo seu próprio material genético, tal fenômeno foi denominado teoria do envelhecimento celular. Durante seus experimentos, os autores demonstraram dois tipos de células: as células normais, diplóides e mortais e as células cancerosas, heteroploides e imortais. As primeiras com capacidade de duplicação finitas enquanto que nas segundas esta capacidade é infinita. Sendo assim, concluíram que a longevidade é determinada geneticamente, uma vez que a célula possui sua capacidade de proliferação predefinida (HAYFLICK, 2007; MOTA, 2004).

A teoria neuroendócrina propõe que o nível de envelhecimento é resultado do declínio dos hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que controlam o sistema reprodutor, o metabolismo basal e outros aspectos do organismo. Todo esse eixo é controlado, principalmente, pelo hipotálamo que coordena a liberação de neuropeptídios e neurotransmissores através da expressão de genes específicos. Durante o processo de senescência esses genes são suprimidos ou hipoexpressos, diminuindo a capacidade de regulação do hipotálamo e prejudicando o funcionamento de todo o eixo hormonal. Assim, a incapacidade fisiológica do organismo associada à idade pode ser explicada com base na alteração hormonal desencadeada pela alteração na expressão genética (DUARTE 2010; MOTA, 2004).

As alterações imunológicas também estão relacionadas ao processo de envelhecimento. Com o passar dos anos, ocorre um declínio na resposta imunológica de um indivíduo desencadeada pelas células-T, além de menor resistência aos processos infecciosos, diminuição na produção de interleucinas e alteração no sistema antígeno leucocitário humano (HLA). Todas essas alterações contribuem para o acúmulo de danos celulares, imunossupressão e a acentuação do processo de envelhecimento secundário (KALIL FILHO, 2008, DUARTE, 2010).

Além de todas estas alterações genéticas do envelhecimento, as células normais perdem bases teloméricas após a divisão celular, assim, quando esta perda é muito expressiva o telômero diminui de tamanho e a célula perde a capacidade de divisão celular. Fisiologicamente, para manter a capacidade de multiplicação celular, a enzima telomerase com função de transcrição reversa produz um segmento de DNA telomérico e acrescenta ao cromossomo evitando seu encurtamento. Porém, ao longo do desenvolvimento humano a atividade dessa enzima declina e a maioria das células somáticas normais não consegue sintetizá-la novamente, levando ao processo genético de morte celular por senescência (OLIVEIRA, 2013).

Os telômeros são complexos de DNA presentes na extremidade dos cromossomos, onde tem como a principal função protegê-los de qualquer injúria, promovendo assim a integridade do material genético que compõem tais estruturas. Eles possuem uma estrutura em forma de loop que é essencial à sua estabilidade, a sua atividade e impede a degradação por ação das DNAses (OLIVEIRA, 2013).

As terminações cromossômicas possuem diversas proteínas, dentre elas as principais são: TRF1 e TRF2. A primeira é uma proteína responsável por regular o tamanho do telômero enquanto que a segunda auxilia na estabilização cromossômica e impede o reparo da célula (CANO, 2006).

Conforme a teoria dos telômeros no processo de envelhecimento celular, após um processo de divisão celular, a célula perde bases de DNA resultando, assim, em um encurtamento cromossômico. Quando esses terminais chegam a um tamanho mínimo – limite de Hayflick - ocorre uma sinalização para a parada das divisões celulares. À medida que as células atingem seu limite predeterminado de divisão, os telômeros encurtados encontram-se desgastados, ficando mais vulneráveis aos danos não compensados pelo DNA. Diante dos crescentes danos de DNA ocorre uma ativação do gene p53 impedindo a divisão das células ordenando que permaneçam em repouso ou que sejam destruídas. Essa sinalização é mediada pela proteína transcrita pelo gene p53 e resulta na formação de um ponto de controle entre a

fase G1 e S do ciclo celular, no qual a célula permanece até sofrer apoptose. (CANO, 2006). Neste estágio a célula mantém o metabolismo preservado, mas sem a capacidade replicativa.

Antes de chegar à fase de senescência, as células mantêm o comprimento telomérico estável através da ação da enzima telomerase, uma enzima transcriptase reversa que adiciona repetições de DNA à extremidade 3' do cromossomo após o processo de divisão celular. Essa enzima é encontrada nas células embrionárias e em algumas células somáticas, como as células hematopoiéticas e células-tronco da pele (células basais da epiderme) que a mantêm ativa por toda a vida. Entretanto, a maioria das células somáticas não expressam a telomerase. A enzima é composta por duas subunidades, a subunidade catalítica hTERT(human Telomerase Reverse Transcriptase) e a subunidade RNA nuclear RNA hTR(human Telomerase RNA), produzida pelo gene TERC (Telomerase RNA Component). A subunidade hTERT funciona como transcriptase reversa e a hTRC serve de molde para a síntese teloméricas do DNA (PERINI, 2008).

Dessa forma, a capacidade proliferativa das células está relacionada com a atividade da enzima telomerase. As células somáticas normais quando atingirem o limite de Hayflick estabilizará o ciclo celular até sofrer apoptose enquanto que as células somáticas que passaram a se dividir infinitamente apresentará alta atividade da telomerase e perda do controle celular. Em consequência da instabilidade genômica ocorre o acionamento da maquinaria de reparo celular que, normalmente, é inibido pelo TRF2. O reparo celular interpreta que o DNA está defeituoso e passa a reparar esses danos favorecendo, por exemplo, a fusão dos terminais cromossômicos. A somatória desses efeitos determina o início da oncogênese em determinados tipos de tumores.

Na maioria dos tipos de câncer, verifica-se que as células readquiriram a telomerase ativa de forma errônea, o que possibilita que sofram muitas divisões celulares de forma desorganizada e descontrolada. Além disso, com a inativação do gene supressor tumoral, a célula garante uma capacidade de imortalidade que constitui um passo importante na formação de tumores. Discute-se também que a agressividade do tumor esteja diretamente relacionada com os níveis desta enzima.

4 CONCLUSÕES

Mecanismo de carcinogênese geralmente acontece lentamente e pode levar anos para a formação de um tumor visível. Esse processo passa por vários estágios antes de atingir o

tumor. Muitos cânceres são esporádicos e ocorrem por alterações epigenéticas, isto é, as mudanças duráveis que afetam o genoma de um indivíduo durante o desenvolvimento e o envelhecimento, mas que não são do genoma das gerações anteriores. Telômeros e telomerasas têm se mostrado envolvidos nessas mudanças epigenéticas.

O encurtamento dos telômeros foi encontrado na maioria das células somáticas em divisão, levando à senescência celular quando extremidades cromossômicas excessivamente curtas atingiram. Elas preservam a estabilidade do genoma, a proliferação em nível celular e previnem doenças degenerativas e câncer em nível de organismo. Em contraste, a maioria dos tumores malignos demonstram uma alta atividade da telomerase que torna o comprimento dos telômeros estável, permitindo a capacidade proliferativa ilimitada e a imortalidade das células tumorais.

Por ser uma importante alteração epigenética na carcinogênese, o mecanismo de regulação da telomerase e do comprimento dos telômeros deve ser extensivamente investigado, a fim de se descobrir novas estratégias para prevenir ou reverter o processo de oncogênese.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. G.; DUARTE, D. A. Aspectos Moleculares do Sistema Imunológico no Envelhecimento. **REVA**, v. 1, p. 26-35, 2010.

CANO, M. I. N. A vida nas pontas dos cromossomos. **Ciência Hoje**, v. 39, p. 16-23, 2006.

CESARE, A. J.; REDDEL, R. R. *Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications*. **Nat. Rev. Genet**, v. 11, p. 319-30, 2010.

FOUQUEREL, E.; PARIKH, D.; OPRESKO, P. *DNA damage processing at telomeres: The ends justify the means*. **DNA Repair** v. 44, p. 159-68, 2016.

GIARDINI, M. A. *et al. Telomere and telomerase biology*. **Prog Mol Biol Transl Sci**, v. 125, p. 1-40, 2014.

HATHCOCK, K. S.; JEFFREY CHIANG, Y.; HODES, R. J. *In vivo regulation of telomerase activity and telomere length*. **Immunol Rev**, v. 205, p. 104-13, 2005.

HAYFLICK, L. *Biological aging is no longer an unsolved problem. Ann. N Y Acad Sci*, v. 1100, p. 1-13, 2011.

HAYFLICK, L.; MOORHEAD, P. S. *The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res*, v. 25, p. 585-621, 1961.

KISHTAGARI, A.; WATTS, J. *Biological and clinical implications of telomere dysfunction in myeloid malignancies. Ther Adv Hematol*, v. 8, p. 317-26, 2017.

LU, W. *et al. Wan M. Telomeres - Structure, Function, and Regulation. Exp Cell Res.*, v. 319, p. 133-41, 2013.

MOTA, M. P.; FIGUEIREDO, P. A.; DUARTE, J. A. Teorias biológicas do envelhecimento. *Rev Port Ciênc Desp*, v. 4, p. 81-110, 2004.

NARITA, M. *Cellular senescence and chromatin organization. Br J Cancer*, v. 96, p. 686-91, 2007.

PERINI, S.; SILLA, L. M. R.; ANDRADE, F. M. A telomerase em células-tronco hematopoéticas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 30, p. 47-53, 2008.

RAHMAN, R.; FORSYTH, N. R.; CUI, W. *Telomeric 3'-overhang length is associated with the size of telomeres. Exp Gerontol* v. 43, p. 258-65, 2008.

RODRÍGUEZ-RODERO, S. *et al. Aging Genetics and Aging. Aging Dis*, v. 2, p. 186-95, 2011.

TEIXEIRA, I. N. A. O.; GUARIENTO, M. E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, p. 2845-57, 2010.

TZUKERMAN, M.; SELIG, S.; SKORECKI, K. *Telomeres and telomerase in human health and disease. J Pediatr Endocrinol Metab*, v. 15, p. 229-40, 2002.

WANG, Y. *The Epigenetic Trends in Telomere Research. J Clin Epigenet*, v. 3, p. 44, 2017.