



REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS E SAÚDE

V.4, N.2 - Edição 2017

Contribuição dos telômeros e da telomerase no surgimento de neoplasias e no processo de envelhecimento

Contribution of the telomere and the telomerase on the onset of neoplasms and on the aging process

Daniela Moura Parente Ferrer¹, Elton Brito Sousa², Lara Cavalcante Mourão³, Alessandra da Rocha Loures Ferraz Neiva⁴

¹Doutora em Biotecnologia – área Imunologia e Biologia Molecular. Docente da disciplina de Genética

²Acadêmico do 3º período do curso de Medicina na UNINOVAFAP

³Acadêmica do 3º período do curso de Medicina na UNINOVAFAP

⁴Acadêmica do 3º período do curso de Medicina na UNINOVAFAP

Endereço para correspondência: Universidade Federal do Piauí, Coordenação do Mestrado em Ciências e Saúde, Av. Frei Serafim, Nº 2280
E-mail: elton_brito_psn@hotmail.com

RESUMO

A senescência replicativa e o envelhecimento em células humanas estão associados à ausência de atividade da enzima telomerase sobre o telômero. Ao mesmo tempo, a presença de telomerase se faz comum na maioria das células cancerígenas humanas. Ciente disso, o presente artigo tem por objetivo analisar a literatura científica sobre a contribuição dos telômeros e da telomerase para a carcinogênese e no processo de envelhecimento. Para tanto, desenvolveu-se uma revisão integrativa da literatura utilizando 17 trabalhos científicos publicados no período entre 2014 e 2017. A análise dos estudos permitiu aferir que a atividade da telomerase e a dinâmica do telômero tem um papel crucial no ciclo celular. Há necessidade de elucidar melhor os mecanismos que conduzem ao envelhecimento bem como a carcinogênese a fim de que se desenvolvam estratégias que se focalizassem no alongamento do telômero e no "rejuvenescimento" celular, bem como a seleção de intervenções terapêuticas para a prevenção da proliferação de células malignas.

Descritores: Telômeros. Telomerase. Envelhecimento. Câncer.

ABSTRACT

Replicative senescence and aging in human cells are associated with the absence of telomerase enzyme activity on telomere. At the same time, the presence of telomerase becomes common in most human cancer cells. Aware of this, this article aims to analyze the scientific literature on the contribution of telomeres and telomerase to carcinogenesis and aging process. To do so, an integrative literature review was developed using 17 scientific papers published between 2014 and 2017. The analysis of the studies allowed to verify that telomerase activity and telomere dynamics play a crucial role in the cell cycle. There is a need to better elucidate aging mechanisms as well as carcinogenesis in order to develop strategies that focus on telomere elongation and cellular rejuvenation, as well as the selection of therapeutic interventions to prevent the proliferation of Malignant cells.

Keywords: Telomeres. Telomerase. Aging. Cancer.

INTRODUÇÃO

O antigo entendimento de que a etiologia do envelhecimento é única, talvez causada por um gene ou pelo declínio de um sistema fisiológico, foi progressivamente substituído pelo princípio de que um processo multifatorial resultante da interação de mecanismos moleculares, celulares e sistêmico. Envelhecimento e câncer são fenômenos que andam de mãos dadas, pois apesar dos casos mais dramáticos de neoplasia serem muitas vezes encontrados nas faixas etárias mais jovens, é inequívoca a correlação positiva entre idade e câncer (BARBON; WIETHOLTER; FLORES, 2016).

Ao nível biológico, evidências apontam para uma semelhança entre tais entidades. Define-se envelhecimento celular como a incapacidade de divisão somática acompanhada por perda de função (senescência celular) ao passo que o câncer é o resultado da capacidade de divisão celular descontrolada acompanhada por perda ou alteração de função. Estes processos podem converter-se um no outro: células senescentes que ao invés de pararem a divisão celular se multiplicam freneticamente a todo o custo ou tecido neoplásico que após terapia dão lugar a tecido cicatrizado com células sem capacidade de divisão, nem função (LEMOS, 2015).

Em toda essa trama há participação crucial dos telômeros bem como da telomerase, uma vez que integram um sistema de proteção dos cromossomos durante a divisão celular. Já foi largamente demonstrado que o encurtamento telomérico e o consequente envelhecimento celular são evitados na presença da telomerase, ao passo que vários tipos de cânceres humanos tem uma correlação entre a atividade da telomerase e a malignidade tumoral (BARBON et al., 2016).

Frente a tais disposições, o presente artigo tem por objetivo analisar a literatura científica sobre a contribuição dos telômeros e da telomerase para a carcinogênese e no processo de envelhecimento.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura. Este método possibilita a síntese do conhecimento, a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática e vem sendo empregado em artigos, dissertações e teses na área da saúde, em particular na enfermagem nas últimas décadas.

Para identificação dos estudos publicados, foi realizada uma busca em periódicos indexados nas bases de dados *National Library of Medicine* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2014 a 2017, utilizando-se os seguintes descritores: “Envelhecimento”, “Câncer”, “Telomerase” e “Telômero”. O levantamento das publicações sobre a temática ocorreu no período de abril a maio de 2017.

O universo do estudo foi constituído por 114 artigos. Desse total, 17 publicações fizeram parte da amostra, por atenderem aos seguintes critérios de inclusão: artigos de periódicos online indexados nas bases de dados, cujos textos estivessem disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol, e publicados no período compreendido entre 2014 e 2017.

RESULTADOS

A partir das publicações encontradas foram selecionados 15 artigos e dois outros documentos científicos (dissertação e tese) pertencentes ao período de 2014 a 2017. Os elementos a serem analisados foram retirados de seus respectivos estudos, sistematizados (Tabela 1) e analisados. Em seguida, fez-se uma discussão a respeito do tema proposto, correlacionando os achados de diferentes autores, procurando atender ao objetivo exposto.

Tabela 1- Relação de trabalhos científicos utilizados na revisão literária.

Ano de Publicação	Periódico	Título	Autor(es)
2016	Cell. Mol. Life Sci.	Reactivation of telomerase in câncer.	AKINCILAR, S.C.; UNAL, B.; TERGAONKAR, V.
2016	J Oral Invest	Alterações celulares no envelhecimento humano.	BARBON, F. J.; WIETHOLTER P.; FLORES, R.A.
2016	GENE	Polymorphisms in human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene and susceptibility to gastric cancer in a Turkish population: Hospital-based case-control study	BAYARAM, S. et al.
2016		Study of clinicopathological associations with molecular and genetic alterations in testicular germ cell tumors	CÁRCANO, FM.
2015	Annals of Diagnostic Pathology	Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in glandular lesions of the urinary bladder	ERIC VAIL, M.D. et al.
2015	Gynecology and Obstetrics	Can Genomic Amplification of human telomerase gene and C-MYC in Liquid-Based Cytological Specimens be use as a method for opportunistic cervical cancer screening?,	GAO, K. et al.
2017	Mutation Research	TERT promoter mutations in telomere biology.	HEIDENREICH, B.; KUMAR, R.
2015		Aspectos estruturais e funcionais do complexo telômero/telomerase	LEMOS, C.A.R.C.
2016	J Can Res Ther, ,	Polymorphisms in the telomerase reverse transcriptase promoter are associated with risk of breast cancer: A meta-analysis.	LI, Z.Y. et al.
2016	Biochemistry.	Possible interventions to modify aging	LIBERTINI, G.; FERRARA, N.
2016	Endocrinology and Cancer	TERT promoter mutations in thyroid cancer	LIU, R.; XING, M
2017	The Journal of Cell Biology.	Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies.	MARTINEZ, P.; BLASCO, M.A

2015	Anais CIEH	Produção científica sobre envelhecimento e câncer: uma revisão integrativa.	MELO, V.C. et al.
2014	OncoTarget sandTher apy,	Clinical implications of antitelomeric drugs with respect to the nontelomeric functions of telomerase in câncer.	ROH, J.; SUNG, Y.H.; LEE, H.W.
2016	CELL	Live Cell Imaging Reveals the Dynamics of Telomerase Recruitment to Telomeres.	SCHIMIDT, J.C. ZAUG, A.J.; CECH, T.R.
2014	VirchowsA rch	Telomerase promoter mutations in cancer: an emerging molecular biomarker.	VINAGRE, J. et al
2016	Oncotarge t,	BRCA1/2 mutations perturb telomere biology: characterization of structural and functional abnormalities <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> .	UZIEL, O. et al.

Fonte: Elaboração Própria

DISCUSSÃO

Os telômeros e a telomerase

Inicialmente, destaca-se que uma das características mais importantes de todos os organismos vivos é a sua capacidade de reprodução, através da qual transmitem à descendência as suas próprias características. O conjunto de características transmitidas pelos progenitores aos seus descendentes constitui a sua herança genética (HEIDENREICH ; KUMAR, 2017).

Nessa temática, encontra-se a participação essencial dos telômeros (do grego “telos”, final, e do grego “meros”, partes), estruturas terminais dos cromossomos identificados no início do século XX, descritas pela primeira vez por Hermann Joseph Muller. As mesmas estão presentes nas células eucarióticas, constituídas por segmentos repetidos de DNA não codificante e proteínas e que têm como principal função manter a estabilidade do cromossoma, nomeadamente como protetoras dos cromossomas (LEMOS, 2015).

Assim, os telômeros estão envolvidos em diversas funções biológicas de suma importância, entre as quais: proteger os cromossomos de recombinações e fusões das sequências finais com outros cromossomos; reconhecer danificações no DNA; estabelecer mecanismos para replicações dos cromossomos; contribuir na organização funcional cromossômica no interior do núcleo; participar na regulação da expressão genética, e servir à maquinaria molecular como um "relógio" que controla a capacidade replicativa de células humanas e a entrada destas em senescência celular (LIBERTINI ; FERRARA, 2016).

Quanto a sua estrutura, deve-se entender que os telômeros são constituídos de longas séries de sequências curtas e repetidas. Eles são estruturas nucleoprotéicas de comprimento variável, geralmente formados por heterocromatina, e constituídas por longas extensões de repetições hexaméricas 5'-TTAGGG-3' de cadeia dupla e por um complexo proteico específico designado por *shelterin*. Nos telômeros humanos, o seu comprimento pode variar entre 9 e 15 Kb (GAO et al., 2015).

A ação de exonucleases, ao nível do telômero, forma estruturas repetidas de cadeia simples, i.e., saliências ricas em guaninas na extremidade 3', que se dobram para trás sobre si mesmas ao longo da cadeia dupla de DNA conduzindo à formação de um laço (T-Loop) com o auxílio de TRF2 (*Telomericrepeatbindingfactor 2*). Os T-Loops representam uma capa protetora contra a ação da maquinaria molecular de vigilância e reparação de danos no DNA. A formação destas estruturas também veda o acesso de proteínas às extremidades dos telômeros, impedindo a fusão de extremidades teloméricas e protegendo, desta forma, os cromossomas (LEMOS, 2015).

Ainda sobre sua estrutura, seis proteínas constituem o complexo proteico que se liga às sequências de DNA telomérico, entre as quais: TRF1 (*Telomericrepeatbindingfactor1*), TRF2, RAP1 (*Repressor/activatorprotein 1*), TIN2 (*TRF1 interactingprotein 2*), TINT1/PIP1/PTOP1 (TTP1- também designado por POT1-*interacting protein*) e POT1 (*Protectionoftelomeresprotein 1*).Progressivamente, ainda na replicação, percebe-se uma perda paulatina de DNA das extremidades dos cromossomos, uma vez que a DNA polimerase convencional não pode reproduzir a extremidade 3' da molécula linear, num problema da replicação final (LIBERTINI ; FERRARA, 2016).

Logo, ocorre o encurtamento progressivo do cromossomo ao longo das divisões de uma linhagem celular, com conseguinte perda de capacidade replicativa e aumento do envelhecimento. Com a eliminação do último *primer* na ponta do telômero, a DNA polimerase β não pode sintetizar o segmento de DNA que o substitui porque carece de uma extremidade 3' a partir da qual esse segmento possa crescer, levando à descontinuidade dos telômeros. Portanto, nas divisões celulares subsequentes, com cada retirada do *primer*, perde-se um segmento da DNA, o que provoca o encurtamento progressivo do telômero (MARTINEZ; BLASCO, 2017).

Contudo, há evidências em diferentes estudos que a eficiência do reparo de DNA e da manutenção do tamanho dos telômeros varia entre os diferentes tipos de células-tronco. Como prova disso, as células-tronco embrionárias são bastante resistentes ao dano de DNA e mantêm o comprimento das repetições do telômero ao longo de mitoses consecutivas; ao passo que células-tronco são bastante sensíveis ao dano de DNA e menos capazes de manter o comprimento do telômero (LEMOS, 2015).

Também é válido ressaltar que com a idade o comprimento do telômero em células humanas mostra um declínio considerável. Ao induzir quebras nos cromossomos, a diminuição dos telômeros induz, indiretamente, a interrupção do ciclo celular e o reparo do cromossomo antes que a célula possa prosseguir sua divisão celular e dar continuidade ao ciclo de replicação. Além disso, os telômeros parecem estabilizar extremidades cromossomais de células intactas, por eles protegidos da degradação nuclear e da fusão com outros cromossomos quebrados, mantendo a estabilidade genética. Portanto, ambas as funções desta estrutura estão relacionadas à capacidade de proliferação celular, o que é especialmente importante em linhagens com alta taxa de duplicação (CÁRCANO, 2016).

Uma vez que a maquinaria da replicação do DNA de uma célula não é capaz de realizar a replicação completa das extremidades dos cromossomos, os telômeros podem estar sujeitos à ação de nucleases. Logo, pode-se originar o encurtamento dos cromossomos em cada divisão celular e, eventualmente, conduzir a senescência e morte celular. A fim de que tais fatos não ocorram a cada divisão celular e não levem a perda da informação genética, um complexo enzimático ribonucleoprotéico, chamado telomerase, atua periodicamente nos segmentos de DNA perdidos, recuperando-os (HEIDENREICH ; KUMAR, 2017).

Tal enzima foi descoberta ainda no início da década de 1970 e promove a elongação a partir da extremidade 3' do cromossoma, enquanto que a sequência da cadeia complementar é completada por ação da DNA polimerase. Portanto, na maioria dos organismos, a telomerase leva a adição de repetições de DNA telomérico, o que proporciona uma molécula molde para a produção dessa sequência de DNA telomérico em falta (GAO et al., 2015).

Sobre sua estrutura, encontra-se que a telomerase é um complexo ribonucleoproteico conhecido por RNA telomerase (TER, Telomerase RNA). Seu centro inclui a subunidade catalítica, com atividade de transcriptase reversa (TERT, *Telomerase reverse transcriptase*), e RNA (TR – Telomerase RNA, TER-Telomerase RNA ou TERC – *Telomerase RNA component*), que representa a sequência molde para a elongação do DNA telomérico. TERT possui

sequências de aminoácidos semelhantes a outras transcriptases reversas, as quais são responsáveis pela ação catalítica, ligação ao DNA e reconhecimento de nucleótidos. Desde a descoberta da TERT já foram identificadas mais de 40 proteínas TERT em eucariotas que, na sua maioria, partilham o mesmo tipo de organização estrutural (LIU ; XING, 2016).

Quando madura, a TER é uma pequena molécula de RNA de 451 nucleótidos. As principais características estruturais incluem o domínio central, regiões conservadas 4 e 5 (CR4/CR5, ou STE), TBE (*templateboundaryelement*) e o domínio constituído pelas caixas H/ACA que contém a região conservada 7 (CR7). TER efetua 2 contatos independentes com TERT, através do domínio central e do domínio CR4/CR5. Estes dois domínios, conjuntamente com TERT, constituem os requisitos mínimos para reconstituir a atividade de telomerase *in vitro* (MARTINEZ ; BLASCO, 2017).

Assim, afere-se que este complexo enzimático é uma DNA-polimerase RNA-dependente que sintetiza as repetições teloméricas de DNA. A telomerase estabelece bases moleculares para um potencial proliferativo ilimitado, e consiste de dois componentes essenciais: o componente funcional do RNA (nos seres humanos chamado hTERC), que serve como um molde para a síntese telomérica do DNA, e a proteína catalítica (hTERT) com atividade de transcriptase reversa (LIBERTINI; FERRARA, 2016).

Contudo, a atividade da telomerase está em geral baixa ou inexistente em células maduras normais e em diferenciação, a exemplo das células sanguíneas. Contudo, em células imortalizadas (células-tronco formadoras de tecidos adultos, células cancerígenas), encontra-se uma atividade aumentada desta enzima. Percebe-se que na maioria das células tumorais e células-tronco embrionárias a senescência replicativa é protelada através do aumento da atividade da telomerase, que conduz à estabilização dos telômeros e poderia contribuir na aquisição de um "fenótipo imortal" (HEIDENREICH ; KUMAR, 2017).

Quanto a sua atuação, encontra-se também que essa enzima age de forma inversa ao comprimento do telômero. Logo, telômeros curtos estão abertos à atividade da telomerase, o que pode ser observado na maioria das células humanas, nas quais a atividade da telomerase segue níveis limitados de replicação, permitindo o alongamento telomérico somente em células com telômeros relativamente curtos. Portanto, os telômeros podem comutar entre um estado aberto à atividade replicativa da telomerase, que estabelece o alongamento destes, e um estado fechado, que não permite a soma de repetições teloméricas associadas à enzima telomerase (ROH; SUNG; LEE, 2014; LEMOS, 2015).

Já foi largamente demonstrado que a senescência replicativa e o envelhecimento em células humanas estão associados justamente a essa perda de repetições, à ausência de atividade da enzima telomerase sobre o telômero. Ao mesmo tempo, a presença de telomerase se faz comum na maioria das células cancerígenas humanas, fazendo com que esta enzima seja um importante marcador para o diagnóstico e propósitos de prognóstico (GAO et al., 2015). Tais disposições serão discutidas a seguir.

Telômeros, telomerase e a senescência

Cada indivíduo é submetido a um processo natural do envelhecimento e a forma de envelhecer é diferente para cada indivíduo, pois cada um envelhece em ritmos variados e diferentes se comparado a mesma idade cronológica. Essas variações podem ser genéticas, fisiológicas, associadas a enfermidades, estilos de vida, gênero, cultura, educação e condição socioeconômica. Assim, nota-se que esse é fenômeno multifatorial, no qual atuam fatores fundamentais de origem genética e ambiental (MELO et al., 2015; BARBON et al., 2016).

Especificamente sob a ótica dos mecanismos genéticos, encontra-se que são modulados pela manutenção da reparação celular, pois há acúmulo de mutações combinadas com fatores genéticos e ambientais, como a expressão de genes específicos do envelhecimento, que são relacionados com a idade e formam os fenótipos

individuais para o envelhecimento. Esses genes responsáveis pelo envelhecimento são conhecidos como gerontogenes. Contudo, a existência de um único gene responsável pelo fenômeno do envelhecimento em humanos parece pouco provável, apesar de já terem sido feitas algumas identificações de genes em doenças específicas em idades mais avançadas (HEIDENREICH ; KUMAR, 2017).

Nesse contexto, entende-se por envelhecimento celular a incapacidade de divisão somática acompanhada por perda de função (senescência celular). O encurtamento dos telômeros é uma das teorias determinísticas do envelhecimento mais aceitas e difundidas na comunidade científica. Ela explica, ao menos em parte, a limitação da divisão somática de uma célula, ainda que o processo de envelhecimento afete sistemas moleculares muito além dos telômeros (VINAGRE et al., 2014; CÁRCANO, 2016).

Assim, sabe-se que a existência de um tempo de vida finito nas células eucariotas normais pode depender dos telômeros. Essas estruturas compreendem sequências de nucleótidos que protegem as extremidades dos cromossomos da sua degeneração e da sua fusão com outro cromossomo, prevenindo a instabilidade genômica. A cada duplicação celular a célula pode perder entre 50 e 201 pares de bases de DNA telomérico uma vez que a maioria das células somáticas normais não sintetiza a telomerase (BARBON et al., 2016).

Logo, afere-se que o comprimento telomérico está relacionado tanto à maturação como também ao envelhecimento celular, pois, superados alguns limites de encurtamento dos telômeros, ocorre a morte celular, e células senescentes apresentam telômeros que não se recuperam com a mesma velocidade com que o fazem as células jovens. Portanto, o rápido encurtamento dos telômeros seria devido a uma redução progressiva da síntese de telomerase à medida que a idade avança (CÁRCANO, 2016).

Uma vez que o encurtamento dos telômeros limita a proliferação celular e está intimamente relacionado com o envelhecimento, diversos estudos confirmam haver um certo equilíbrio na dispersão dos comprimentos teloméricos de acordo com a faixa etária. Constatou-se que grandes grupos ou classes etárias têm tendência para apresentarem um comprimento telomérico semelhante. Também é aceita a ideia de que o comprimento telomérico, para indivíduos da mesma faixa etária, varia consoante ao gênero, sendo que o feminino apresenta, geralmente, maior comprimento telomérico que o gênero masculino, nestas condições (MELO et al., 2015).

Contudo, também devem ser considerados alguns fatores genéticos determinantes no comprimento dos telômeros: para o mesmo tipo de célula, os telômeros de uma pessoa de maior idade podem ser mais compridos do que os de uma pessoa mais jovem. Tudo depende do genótipo de cada um. As células jovens não apresentam fenótipos velhos, reproduzindo-se igualmente a determinada velocidade, exceto quando surgem telômeros de tamanho diminuto. Assim, durante toda a vida, mesmo no início, existem células em divisão e células em senescência e sua frequência aumenta com a idade, até que todas as células entrem em senescência (MARTINEZ ; BLASCO, 2017).

Considerando o nível celular, a distinção entre populações jovens e senis encontra-se na razão entre células em divisão e células em senescência. Em várias células do organismo, como as renais, hepáticas e endoteliais há uma relação entre a idade do organismo e o comprimento telomérico, havendo uma tendência para que as espécies com maior expectativa média de vida apresentem uma menor redução telomérica, a cada divisão celular. Contudo, existem células que envelhecem sem que o comprimento dos seus telômeros diminua (como as células nervosas e as células do tecido muscular cardíaco), uma vez que são tecidos que não sofrem mitose (LI et al., 2016).

Existem evidências que a reintrodução da telomerase pode atrasar ou prevenir o envelhecimento. Como prova disso, alguns estudos experimentais indicam que a reintrodução da telomerase faz a reparação de telômeros muito curtos. Deste modo, aponta-se que a telomerase é capaz de reconhecer telômeros reduzidos e de os reconstituir, prevenindo fusões cromossômicas e fenótipos envelhecidos. Coloca-se por isso a possibilidade da reintrodução da telomerase ser útil também no combate a síndromes de envelhecimento e patologias associadas a este (BARBON et al., 2016).

Nesse mesmo contexto celular, também deve-se considerar que quanto mais próximas as células chegam da fase de senescência replicativa, mais a proteína p53 é sintetizada, que atua interrompendo as duas primeiras fases do ciclo celular, G1 e S. Essa proteína é particularmente importante no controle do ciclo celular, estando sua inativação ou mutação associada a um aumento da proliferação celular, que independe do comprimento dos telômeros. Esses dados indicam que os telômeros podem não ser tão decisivos no envelhecimento. Eles podem ter uma função preponderante no envelhecimento tecidual, onde as células mantêm a sua capacidade proliferativa ao longo da vida do indivíduo (MELO et al., 2015).

Assim, sob tais raciocínios, a atividade da telomerase e o comprimento dos telômeros seriam mais indicativos da taxa de divisão de uma célula do que propriamente da expectativa de vida do organismo. Tais evidências sugerem que o estado de encurtamento ou alongamento dos telômeros não é a causa do envelhecimento celular, mas sim uma consequência. Frente a tais proposições, percebe-se que ainda existem muitas lacunas de processos celulares que não foram completamente elucidados, especialmente relacionados a participação dos telômeros e da telomerase no envelhecimento. Identificá-los e compreender o seu funcionamento são fundamentais, pois constituem os fatores decisivos na manutenção da integridade celular (BARBON et al., 2016).

Telômeros, telomerase e o aparecimento de neoplasias malignas

O surgimento do câncer tem íntima relação com uma tétrade composta pela perda da regulação do ciclo celular, perda do controle sobre invasão e metástases, falha dos mecanismos apoptóticos e sobrepujamento do envelhecimento. Logo, nota-se que o processo que leva a um estado cancerígeno requer a acumulação de uma série de alterações genéticas, necessitando de alterações sucessivas num número de genes. Cada passo envolve a alteração de um gene e a expressão clonal da célula mutante (AKINCILAR ; UNAL; TERGAONKAR, 2016; VINAGRE et al., 2014).

Em grande parte dos mecanismos de controle de uma célula há participação de componentes inibidores e componentes estimuladores (proto-oncogenes), sendo que as mutações a este nível são altamente favoráveis para a formação de neoplasias. Um oncogene não é suficiente para tornar uma célula normal em cancerígena. Associado a este é necessária uma mutação ao nível do gene tumor supressor que leve à sua inativação (LI et al., 2016).

Portanto, a maioria das células cancerígenas proliferam devido a mutações em genes que regulam a divisão celular. Contudo, para conseguir esta proliferação celular não só é necessário levar as células a se dividirem, mas também impedi-las de sofrer apoptose. Tal processo leva a imortalização, um importante aspecto da biologia das células cancerígenas. É o fenótipo imortal das inúmeras células cancerígenas que as distingue das células somáticas normais, que se dividem um número finito de vezes antes de entrar em senescência (BAYARAM et al., 2016).

A síntese da telomerase está aumentada no câncer o que explicaria as divisões perpétuas comuns em células neoplásicas. Muitos clones cancerígenos possuem tanto a atividade da enzima telomerase quanto o comprimento do telômero muito elevados, demonstrando com isso o potencial marcador da telomerase para diagnóstico de muitos cânceres. Isto porque em cerca de 90% de todas as neoplasias humanas encontram-se altos níveis de expressão de telomerase (SCHIMIDT; ZAUG; CECH, 2016).

Já o comprimento telomérico das linhagens celulares imortais varia com o tempo tanto para mais quanto para menos, revelando uma atividade compensatória reativa da telomerase. Para se sustentarem como células transformadas, as células neoplásicas devem manter a fase de proliferação celular além da fase de senescência, reativando a atividade da telomerase, determinada pela expressão da subunidade catalítica hTERT, e inibindo possíveis repressores da atividade desta enzima (AKINCILAR et al., 2016; SCHIMIDT et al., 2016).

Portanto, enquanto a checagem dos pontos de verificação nas quebras do DNA, induzida pelas disfunções no telômero, tem um importante papel na supressão tumoral, o encurtamento do telômero também pode contribuir

para a iniciação do câncer, induzida pela instabilidade cromossomal. Tal fato foi verificado experimentalmente ao ser constatada a deficiência de mTERC, sugerindo a primeira evidência experimental que a diminuição do telômero pode ser um evento pré-tumoral, por estar relacionada com a instabilidade do cromossomo (LI et al., 2016).

Quanto as evidências de alteração telomérica/telomerásica em neoplasias percebe-se que carcinomas geralmente ocorrem em pacientes de mais idade e sabidamente os telômeros diminuem de comprimento nos pacientes idosos, ao passo que nos pacientes mais jovens, com telômeros em média mais longos, apresentam linfomas e sarcomas com maior frequência (ERIC VAIL et al., 2015).

Em trabalhos experimentais usando camundongos nulizigotos para o gene supressor de tumor p53, aqueles com telomerase ativa apresentaram maior incidência de sarcomas e linfomas, num comportamento semelhante aos jovens. Já nos camundongos com telomerase não ativa houve maior incidência de carcinomas. Em carcinomas intestinais, a disfunção telomérica leva a instabilidade genética fundamental a carcinogênese inicial, mas a ativação posterior da telomerase permite a estabilidade genômica necessária para a progressão tumoral. Em neoplasias da pele, a transformação maligna é permeada pelo aumento da expressão da telomerase (ROH et al., 2014; BAYARAM et al., 2016).

Nesse mesmo sentido, o estudo de Uzielet al. (2016) sobre o papel de BRCA1 na manutenção de telômeros em linfócitos de portadores de mutação BRCA1 / 2 demonstrou que a mesma causou perturbação da homeostase dos telômeros, encurtando a saliência de telômeros de cadeia simples e aumento da variabilidade intercelular de comprimento deles, bem como o número de extremidades cromossômicas livres e de círculos teloméricos.

Estas alterações resultaram num aumento do estado de dano no DNA. A mutação BRCA1 resultou também em alterações na ligação de proteínas *shelterin* aos telômeros. Os autores concluíram que tais resultados mostram que os produtos gênicos de BRCA têm um papel na homeostase do comprimento dos telômeros. É plausível que estas perturbações contribuam para a transformação maligna em mutantes de BRCA.

No trabalho de Liu e Xing (2016) sobre o papel oncogênico das mutações do promotor TERT no câncer de tireoide encontrou-se que as mesmas estão associadas a características agressivas do tumor da tireoide, à recorrência do tumor e à mortalidade do doente, bem como à mutação BRAF V600E. As mutações do promotor BRAF V600E e TERT coexistentes têm um forte impacto sinérgico na agressividade desse câncer, incluindo uma recorrência do tumor acentuadamente aumentada e mortalidade do doente, enquanto que qualquer das mutações por si só tem um impacto modesto.

Assim, o TERT com mutações promotoras representa um novo oncogene proeminente no cancro da tiróide e as mutações são promissores novos marcadores genéticos de diagnóstico e prognóstico para o cancro da tiróide, os quais, em combinação com a mutação BRAF V600E ou outros marcadores genéticos (por exemplo, mutações RAS) podem vir a ser clinicamente úteis para o tratamento do cancro da tiróide. Os autores ainda ressaltam que estudos futuros definirão especificamente essas utilidades clínicas, elucidarão os mecanismos biológicos e explorarão o potencial como alvos terapêuticos das mutações do promotor TERT no câncer de tireóide.

Frente aos achados, percebe-se que futuramente a detecção da telomerase ativa poderá servir como método de diagnóstico de câncer e ainda como pré-diagnóstico. Devido à ligação entre proliferação celular e telomerase ativa, a inativação desta enzima também poderá ser um potencial tratamento para as neoplasias malignas (ERIC VAIL et al., 2015).

Já foram criadas moléculas inibidoras desta enzima, nomeadamente RNA “anti-sense”, oligonucleotídeos que inibem a subunidade hTR. Após um determinado número de duplicações, as células cancerígenas atingirão a senescência ou crise celular. Estes oligonucleotídeos são capazes de entrar nas culturas cancerígenas, provocar a diminuição do comprimento telomérico e reduzir a proliferação celular. Além disso, apresentam baixa toxicidade em humanos, alta estabilidade in vivo e baixos custos de síntese. Trata-se de uma descoberta muito importante na luta contra o câncer, pois promove bons resultados e é uma terapia simples, requerendo baixa concentração de

fármaco. Estas descobertas abriram perspectivas para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas que utilizem a manipulação da telomerase para o combate a células tumorais (AKINCILAR et al., 2016).

CONCLUSÃO

Face a literatura consultada, afere-se que para compreender melhor o papel dos telômeros e da telomerase no envelhecimento e em doenças como o câncer, devem-se buscar mecanismos para caracterizar o encurtamento telomérico e a atividade da telomerase. É importante perceber que a atividade da telomerase e a dinâmica do telômero tem um papel crucial no ciclo celular.

Elucidar melhor os mecanismos que conduzem ao envelhecimento bem como a carcinogênese poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias que se focalizassem no alongamento do telômero e no "rejuvenescimento" celular. De um ponto de vista clínico, têm-se a necessidade de confirmar alguns pontos importantes. O primeiro é se a inibição da telomerase ocorre para limitar a proliferação e induzir à apoptose celular e no câncer. Outro ponto é se a estabilização dos telômeros nas doenças pré-malignas pode inibir a evolução da instabilidade cromossomal e a transformação das células-tronco em câncer.

Uma grande promessa para o futuro, e outra questão a ser mais investigada, é a identificação de proteínas marcadoras de senescência nas células-tronco que pudessem prever o risco do câncer, a fim de otimizar a seleção de intervenções terapêuticas para a prevenção da proliferação maligna. Assim, nota-se que apesar de todas as pesquisas sobre este assunto desenvolvidas na última década, muitas questões ainda permanecem em aberto.

REFERÊNCIAS

- AKINCILAR, S.C.; UNAL, B.; TERGAONKAR, V. Reactivation of telomerase in câncer. **Cell. Mol. Life Sci.** v..73, p.1659–1670, 2016.
- BARBON, F. J.; WIETHOLTER P.; FLORES, R.A. Alterações celulares no envelhecimento humano. **J Oral Invest**, v.5, n.1, p. 61-65, 2016.
- BAYARAM, S. et al. Polymorphisms in human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene and susceptibility to gastric cancer in a Turkish population: Hospital-based case–control study. **GENE**, v.585, n.1, p.84-92, 2016.
- CÁRCANO, FM. **Study of clinicopathological associations with molecular and genetic alterations in testicular germ cell tumors**. Thesis (Doctorate's degree). Barretos: Barretos Cancer Hospital, 2016.
- ERIC VAIL, M.D. et al. *Telomerase reverse transcriptase* promoter mutations in glandular lesions of the urinary bladder. **Annals of Diagnostic Pathology**, v.19, n.5, p. 301-305, 2015. Disponível em: <[http://www.annalspathology.com/article/S1092-9134\(15\)00094-5/fulltext](http://www.annalspathology.com/article/S1092-9134(15)00094-5/fulltext)>. Acesso em 26/05/17.
- GAO, K. et al. Can Genomic Amplification of human telomerase gene and C-MYC in Liquid-Based Cytological Specimens be use as a method for opportunistic cervical cancer screening? **GynecolObstetInvest**, v.80, p.153-163, 2015. Disponível em :<<https://www.karger.com/Article/Abstract/371760#>>. Acesso em 26/05/17.
- HEIDENREICH, B.; KUMAR, R. *TERT* promoter mutations in telomere biology. **MutationResearch**, v.771, p. 15-31, 2017. Disponível em :<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574216301016>>. Acesso em 26/05/17.
- LEMOES, C.A.R.C. **Aspectos estruturais e funcionais do complexo telômero/telomerase**. 2015. 60f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015. Disponível em :<http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5320/1/PPG_28168.pdf>. Acesso em 26/05/17.
- LI, Z.Y. et al. Polymorphisms in the telomerase reverse transcriptase promoter are associated with risk of breast cancer: A meta-analysis. **J Can Res Ther**, v.12, p.1040-4, 2016. Disponível em: < <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2016/12/2/1040/1647701>>. Acesso em 26/05/17.

LIBERTINI, G.; FERRARA, N. Possible interventions to modify aging. **Biochemistry**, Moscow, v. 81, n. 12, pp. 1413-1428, 2016.

LIU, R.; XING, M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. **EndocrRelat Cancer**, v.24, n.2, p.97-106, 2016. Disponível em: <<http://erc.endocrinology-journals.org/content/23/3/R143>>. Acesso em 26/05/17.

MARTINEZ, P.; BLASCO, M.A. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. **The JournalofCellBiology**. Mar. 2017.

MELO, V.C. et al. Produção científica sobre envelhecimento e câncer: uma revisão integrativa. **Anais CIEH**, v. 2, n.1, 2015. Disponível em :<http://www.editorarealize.com.br/revistas/cieh/trabalhos/TRABALHO_EV040_MD4_SA2_ID577_27072015140529.pdf>. Acessoem 26/05/17.

ROH, J.; SUNG, Y.H.; LEE, H.W. Clinical implications of antitelomeric drugs with respect to the nontelomeric functions of telomerase in câncer. **OncoTargets and Therapy**, v.6, p.1161–1166, 2014.

SCHMIDT, J.C. ZAUG, A.J.; CECH, T.R. Live Cell Imaging Reveals the Dynamics of Telomerase Recruitment to Telomeres. **CELL**, v.166, n.5, p.1188-1197, 2016.

VINAGRE, J. et al. Telomerase promoter mutations in cancer: an emerging molecular biomarker. **Virchows Arch**, v.465, p.119–133, 2014.

UZIEL, O. et al. BRCA1/2 mutations perturb telomere biology: characterization of structural and functional abnormalities *in vitro* and *in vivo*. **Oncotarget**, v.7, n.3, p.2433-24