

INFLUÊNCIA DOS TELÔMEROS NO SURGIMENTO DO CÂNCER DURANTE O ENVELHECIMENTO

Steffany Larissa Galdino Galisa¹
Raysla Maria de Sousa Almeida²
Thaynara Teodosio Bezerra³
Mathias Weller⁴

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é o inevitável declínio da função fisiológica, esse declínio por sua vez, está associado a perturbações altamente reprodutíveis na metilação do DNA, estrutura da cromatina, modificações de histonas, os quais também contribuem na incidência de câncer. Juntos, esses defeitos se acumulam progressivamente, levando a um aumento geral da instabilidade genômica e dano ao DNA (HARTLEY et al., 2019). O envelhecimento é considerado um importante fator de risco para muitos tipos de câncer, sendo de grande importância para a saúde pública (DEMAREST et al., 2019).

Há evidências crescentes da existência de uma importante relação entre telômeros, envelhecimento celular e câncer (SHAY; WRIGHT, 2011). Telômeros são estruturas de nucleoproteínas que protegem as extremidades dos cromossomos eucarióticos e são particularmente vulneráveis devido ao encurtamento progressivo durante cada replicação do DNA e, portanto, uma vida inteira de renovação tecidual coloca o organismo em risco de aumentar a instabilidade cromossômica (ARTANDI; DEPINHO, 2010). Sendo assim, a disfunção dos telômeros é a principal causa do envelhecimento (DE JESUS; BLASCO, 2013). O objetivo desta revisão narrativa será apresentar um panorama geral sobre a importante relação entre telômeros, envelhecimento celular e câncer destacando o papel dos telômeros no surgimento do câncer durante o envelhecimento.

¹ Mestranda do Curso de Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, steffany139@gmail.com

² Graduanda do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, rayslastalchmidt@outlook.com;

³ Graduanda pelo Curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, thaynara.teodosio@outlook.com;

⁴ Professor orientador: Doutor em Genética, Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, mathiasweller@hotmail.com

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, entre abril e maio de 2020. As bases eletrônicas pesquisadas foram PUBMED, MEDLINE e SCIENCE DIRECT, utilizando-se os seguintes descritores: Telomere AND aging AND cancer. Os critérios de inclusão foram: publicações nos últimos 5 anos, artigos completos disponíveis gratuitamente e em língua inglesa, totalizando em 184 artigos. Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica foram revisados. Foram excluídos artigos que não se enquadraram nos critérios de interesse, resultando em 26 artigos viáveis para revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O envelhecimento é definido como um processo biológico e físico complexo caracterizado pelo aumento da suscetibilidade a doenças (ANDRAWUS et al., 2020). Com o declínio nas funções fisiológicas e bioquímicas é considerado um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão do câncer na população idosa. Devido aos avanços nos cuidados de saúde, a expectativa de vida está aumentando e a população nos países mais desenvolvidos está mudando para uma proporção crescente de pessoas em idade suscetível ao câncer (ANUAN, CHO, SØREIDE 2017; BARAJAS-GÓMEZ et al., 2017). No envelhecimento ocorre uma diminuição na integridade do genoma (ADAMS; JASPER; RUDOLPH, 2015), e um declínio nas respostas imunes contribuindo na maior probabilidade de desenvolver doenças (RAY; YUNG, 2018). No envelhecimento, prevalecem o estresse oxidativo e o dano ao DNA, levando à instabilidade genômica e à disfunção dos telômeros (CHANDRA; PARK; PIGNOLO, 2019). Dessa forma, o envelhecimento e o desenvolvimento do câncer compartilham vários mecanismos tais como instabilidade genômica, atrito de telômeros, alterações epigenéticas, diminuição da detecção de nutrientes e metabolismo alterado, senescência celular, sendo considerado uma doença do envelhecimento (ANUAN, CHO, SØREIDE 2017).

As extremidades dos cromossomos eucarióticos são protegidas contra atividades enzimáticas indesejadas por um complexo de nucleoproteínas chamado telômero. Evidências crescentes indicam que os telômeros têm funções centrais no envelhecimento humano e na tumorigênese (HAYASHI, 2017), uma vez que o excesso de encurtamento de telômeros tem

sido observado na maioria das células cancerígenas (DAHLGREN et al., 2018). Os telômeros, desempenham um papel celular essencial, impedindo que a extremidade cromossômica inicie uma resposta a danos no DNA. Esta função pode ser comprometida à medida que os telômeros se desgastam como consequência da divisão celular como parte normal do envelhecimento celular nos tecidos proliferativos (ROAKE, ARTANDI, 2017). Portanto os telômeros são considerados guardiões da estabilidade do genoma e supressores de tumores e defeitos no comprimento dos telômeros podem acelerar o envelhecimento (MAJERSKÁ, REDON, LINGNER, 2017) por isso é considerado um marcador biológico do envelhecimento (GU, 2015).

O comprimento reduzido dos telômeros foi associado ao aumento do risco de mortalidade e má progressão do câncer. Telômeros curtos foram associados ao aumento da mortalidade por câncer colorretal e diminuição da sobrevida global do câncer de esôfago (ZHANG et al., 2015). Há evidências de que alguns tipos de câncer familiares, como o melanoma, são causados por mutações que prolongam os telômeros (STANLEY; ARMANIOS, 2015). O encurtamento dos telômeros causam patologias degenerativas relacionadas ao envelhecimento e aumentam o risco de câncer (SUN et al., 2015). Um comprimento reduzido de telômeros no tecido canceroso da mama, cólon e próstata está associado a um estado avançado da doença no diagnóstico, progressão mais rápida da doença e pior sobrevida. Os telômeros medidos no tecido tumoral da mama, cólon e próstata são mais curtos do que no tecido saudável. Isso mostra a relação entre o comprimento dos telômeros e as doenças relacionadas à idade (HERRMANN et al., 2018).

O comprimento do telômero e a função celular podem ser preservados pela telomerase que sintetiza o novo DNA telomérico de um modelo de RNA (JAGER; WALTER, 2016). A telomerase é expressa no desenvolvimento humano inicial e depois é silenciada na maioria dos tecidos normais. Como cerca de 90% dos tumores humanos primários expressam telomerase e geralmente mantêm telômeros muito curtos, a telomerase é cuidadosamente regulada (KIM et al., 2016) Alterações no comprimento dos telômeros e na atividade da telomerase são um denominador comum para a patologia subjacente a essas doenças (AIT-AISSA et al., 2016). Uma característica marcante das neoplasias avançadas é a capacidade de divisões celulares contínuas que quase universalmente se correlacionam com a estabilização do comprimento dos telômeros pela reativação da telomerase. Esses achados colocam os telômeros como atores importantes em condições patológicas, como o câncer (MARIÓN et al., 2017).

A atividade da telomerase é um determinante crítico da saúde humana, afetando o envelhecimento, o câncer e a renovação de células-tronco (JIANG et al., 2018). A telomerase é um alvo de câncer bem validado e acredita-se que os inibidores da telomerase que são capazes de se ligar seletivamente à telomerase sejam medicamentos potenciais para o tratamento clínico (WANG; LIU; MA, 2017). Evidências sustentam que o comprimento dos telômeros de leucócitos e células musculares esqueléticas pode estar associado positivamente a uma vida saudável e correlacionado com o risco de várias doenças relacionadas à idade, como o câncer. Níveis mais altos de atividade física estão relacionados a comprimentos mais longos de telômeros. Essa relação sugere o papel da atividade física no combate aos decréscimos induzidos pela idade no comprimento dos telômeros (ARSENIS et al., 2017).

Os telômeros e a telomerase fornecem uma via de estudo única e importante para melhorar a expectativa de vida e a qualidade de vida devido à sua estreita associação com o envelhecimento e a doença (BRANE; TOLLEFSBOL, 2019). Os telômeros são cruciais na manutenção da integridade cromossômica e da estabilidade genômica (YUAN et al., 2018). Por isso um entendimento detalhado dos mecanismos de perda e preservação de telômeros é importante para a saúde humana (BARNES; FOUQUEREL; OPRESKO, 2019). Além disso, o passo chave da carcinogênese é a transformação maligna que é fundamentalmente uma disfunção da biologia dos telômeros. Assim, todas as estruturas envolvidas na manutenção, proteção e alongamento dos telômeros podem ser considerados como possíveis alvos terapêuticos anticâncer (ROUSSEAU; AUTEXIER, 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os telômeros são cruciais para estabilidade do genoma humano e tem papel fundamental no envelhecimento humano e surgimento do câncer. Por isso a preservação dos telômeros é de fundamental importância para saúde humana. Além disso, podem ser considerados possíveis alvos terapêuticos para o câncer, uma vez que a transformação maligna, passo chave da carcinogênese, está diretamente associada a uma disfunção da biologia dos telômeros.

Palavras-chave: Telômeros, Envelhecimento, Câncer.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, P. D.; JASPER, H; RUDOLPH, K. Lenhard. Aging-induced stem cell mutations as drivers for disease and cancer. **Cell stem cell**, v. 16, n. 6, p. 601-612, 2015.
- AIT-AISSA, K. et al. Friend or foe? Telomerase as a pharmacological target in cancer and cardiovascular disease. **Pharmacological research**, v. 111, p. 422-433, 2016.
- ANDRAWUS, M et al. The effects of environmental stressors on candidate aging associated genes. **Experimental Gerontology**, p. 110952, 2020.
- ARSENIS, N. C. et al. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. **Oncotarget**, v. 8, n. 27, p. 45008, 2017.
- ARTANDI, S.E.; DEPINHO, R.A. Telomeres and telomerase in cancer. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 1, p. 9-18, 2010.
- AUNAN, J.R.; CHO, W.C.; SØREIDE, K. The biology of aging and cancer: a brief overview of shared and divergent molecular hallmarks. **Aging and disease**, v. 8, n. 5, p. 628, 2017.
- BARAJAS-GÓMEZ, B. A et al. Relationship of inflammatory profile of elderly patients serum and senescence-associated secretory phenotype with human breast cancer cells proliferation: Role of IL6/IL8 ratio. **Cytokine**, v. 91, p. 13-29, 2017.
- BARNES, R.P.; FOUQUEREL, E; OPRESKO, P. L. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. **Mechanisms of ageing and development**, v. 177, p. 37-45, 2019.
- BRANE, A.C.; TOLLEFSBOL, T.O. Targeting telomeres and telomerase: studies in aging and disease utilizing CRISPR/Cas9 technology. **Cells**, v. 8, n. 2, p. 186, 2019.
- CHANDRA, A; PARK, S. S.; PIGNOLO, R. J. Potential role of senescence in radiation-induced damage of the aged skeleton. **Bone**, v. 120, p. 423-431, 2019.
- DAHLGREN, P. N. et al. Development of a New Monochrome Multiplex qPCR Method for Relative Telomere Length Measurement in Cancer. **Neoplasia**, v. 20, n. 5, p. 425-431, 2018.
- DE JESUS, B.B; BLASCO, M.A. Telomerase at the intersection of cancer and aging. **Trends in genetics**, v. 29, n. 9, p. 513-520, 2013.
- DEMAREST, T. G. et al. NAD⁺ metabolism in aging and cancer. **Annual Review of Cancer Biology**, v. 3, p. 105-130, 2019.
- GU, J. Leukocyte telomere length and cancer risk: a dynamic problem. **EBioMedicine**, v. 2, n. 6, p. 493-494, 2015.
- HARTLEY, A.V et al. Epigenetics of Aging and Cancer: A Comprehensive Look. In: **Pharmacoepigenetics**. Academic Press, 2019. p. 885-901.
- HERRMANN, M et al. Telomere biology and age-related diseases. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 56, n. 8, p. 1210-1222, 2018.
- JÄGER, K; WALTER, M. Therapeutic targeting of telomerase. **Genes**, v. 7, n. 7, p. 39, 2016.
- JIANG, J et al. Structure of telomerase with telomeric DNA. **Cell**, v. 173, n. 5, p. 1179-1190. e13, 2018.
- KIM, W et al. Regulation of the human telomerase gene TERT by telomere position effect—over long distances (TPE-OLD): implications for aging and cancer. **PLoS biology**, v. 14, n. 12, 2016.
- MAJERSKÁ, J; REDON, S; LINGNER, J. Quantitative telomeric chromatin isolation protocol for human cells. **Methods**, v. 114, p. 28-38, 2017.
- MARIÓN, R. M. et al. Common telomere changes during in vivo reprogramming and early stages of tumorigenesis. **Stem cell reports**, v. 8, n. 2, p. 460-475, 2017.
- RAY, D; YUNG, R. Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. **Clinical Immunology**, v. 196, p. 59-63, 2018.

- ROAKE, C.M.; ARTANDI, S.E. Control of cellular aging, tissue function, and cancer by p53 downstream of telomeres. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 7, n. 5, p. a026088, 2017.
- ROUSSEAU, P; AUTEXIER, C. Telomere biology: Rationale for diagnostics and therapeutics in cancer. **RNA biology**, v. 12, n. 10, p. 1078-1082, 2015.
- SHAY, J.W.; WRIGHT, W. E. Role of telomeres and telomerase in cancer. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2011. p. 349-353.
- STANLEY, S. E.; ARMANIOS, M. The short and long telomere syndromes: paired paradigms for molecular medicine. **Current opinion in genetics & development**, v. 33, p. 1-9, 2015.
- SUN, L et al. Targeted DNA damage at individual telomeres disrupts their integrity and triggers cell death. **Nucleic acids research**, v. 43, n. 13, p. 6334-6347, 2015.
- WANG, J; LIU, L; MA, H. Label-free real-time investigation of the effect of telomerase inhibitors based on quartz crystal microbalance measurement. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 239, p. 943-950, 2017.
- YUAN, J. M et al. Leukocyte telomere length in relation to risk of lung adenocarcinoma incidence: Findings from the Singapore Chinese Health Study. **International journal of cancer**, v. 142, n. 11, p. 2234-2243, 2018.
- ZHANG, C. et al. The association between telomere length and cancer prognosis: evidence from a meta-analysis. **PloS one**, v. 10, n. 7, 2015.