**EDYMARA DOS ANJOS OLIVEIRA**

**GRAZIELE GALVÃO**

**GENÉTICA DO ENVELHECIMENTO: RELAÇÃO ENTRE O COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS E DOENÇAS ASSOCIADAS À IDADE**

Projeto de Pesquisa apresentado ao curso de Biomedicina, das Faculdades Integradas de Jaú - FIJ, para a disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I, sob a orientação do Prof. André Luiz Ventura Sávio.

**Jaú - SP**

**2021**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO: GENÉTICA DO ENVELHECIMENTO: RELAÇÃO ENTRE O COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS E DOENÇAS ASSOCIADAS À IDADE**

**AUTORES:**

1. **EDYMARA DOS ANJOS OLIVEIRA**
2. **GRAZIELE GALVÃO**

**ORIENTADOR (A): Prof. Dr. André Luiz Ventura Sávio.**

 Aprovado como parte das exigências para a obtenção do grau de **BACHAREL EM BIOMEDICINA**, pela Comissão Examinadora.

Prof. Dr. André Luiz Ventura Sávio – Orientador – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Prof. Dr. Eliete Janaína Bueno Bigheti – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Prof. Me. Ariane Maria Carmellin – Universidade Nove de Julho

Jaú 13 de Dezembro de 2021.

**AGRADECIMENTOS**

**Edymara**

 Gostaria de expressar gratidão a importantes pessoas que me ajudaram durante esses quatro anos de graduação e que proporcionaram a força, o ensino e a coragem para chegar até aqui. Dedico essa dissertação com muito carinho:

A Deus que, primeiramente, proporcionou-me o privilégio de cursar essa faculdade, e dentro da ciência que eu estudo, apresentou-me os detalhes das maravilhas de suas obras, capacitando-me todos os dias, com inteligência e sabedoria durante esses anos, sendo o meu pilar e jamais me deixando só.

Aos meus pais, José Edivaldo e Francisca, meus maiores exemplos de amor, sempre me auxiliando com muita humildade, puxando minha orelha sempre que necessário, mas também sendo a minha força nos dias mais difíceis.

Aos meus docentes, em especial, ao Professor Thiago e a Professora Tanize, senti que fomos adotados por vocês durante toda graduação. Gratidão por fazerem tão bem essa arte que é o ensinar, proporcionando um ensino de qualidade, sem o qual, não seríamos os profissionais capacitados de hoje.

Ao meu Orientador, Professor André Sávio, que acreditou em nós desde o início do nosso trabalho e colocou fé no desenvolvimento do tema, motivando-nos a buscar mais a fundo a ciência e sempre exigindo o melhor de nós.

Aos meus amigos de faculdade; a Júlia, minha melhor amiga e fiel companheira que tornou a realização dessa graduação mais doce, mais feliz e mais divertida; a Inaianne, que se parece tanto comigo, e que me ajudou como amiga e como parceira de faculdade; A Giovanna, que no decorrer do estágio, se aproximou e tornou minhas manhãs mais leves dentro da rotina laboratorial; a Grazi, minha parceira de dupla em todos os trabalhos da faculdade; a Maria Laura, minha confidente desde o início do curso, que me ajudou na graduação, mas que também me proporcionou sua amizade durante o curso e o estágio.

Aos meus colegas de trabalho do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Amaral Carvalho e do Dr. André Miotto. Gostaria de agradecer às biomédicas Juliana, Julie, Liane, Gabriela, Tamires e Thamiris por toda paciência comigo, pela torcida e por me fazerem amar a Biomedicina. Também quero expressar gratidão pelo Alef e pela Camila, por terem me ajudado com o estágio, e pelos conhecimentos repassados de forma tão prestativa e sempre com disponibilidade para ajudar.

Sou agradecida ao corpo formador das Faculdades Integradas de Jahu (FIJ) pelas oportunidades e pelas pessoas que auxiliaram sempre que necessário.

A todas as outras pessoas que de forma direta ou indireta me ajudaram na realização desse trabalho, que me deram apoio e auxílio sempre que necessário.

**Grazielle**

Agradeço a Deus, que me proporcionou força e saúde para concluir esta etapa de minha vida, a qual sem ele nada seria possível.

Aos meus pais, Rozeni e Joaquim e minhas irmãs Karine e Mariele pelo incentivo e apoio incondicional.

A todos os docentes do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Jaú pelo ensino de qualidade e por desde o início acreditarem no nosso potencial.

Ao orientador André Sávio, pela paciência durante este tempo. Sem dúvidas, seu conhecimento fez grande diferença no resultado final deste trabalho.

As minhas amigas Jaqueline, Ana Laura Modolo, Inaiane, Gabriela e Edymara que tornaram esta fase ainda mais maravilhosa, engraçada e menos difícil por eu permanecer durante a semana longe de casa e, por principalmente no terceiro ano não me deixarem desanimar pelos problemas de saúde que obtive.

Gostaria de agradecer a biomédica Priscila Gadea, minha supervisora de estágio e responsável técnica do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Unimed de Botucatu pela oportunidade de poder aprender com ela e as biomédicas Beatriz Pupo, Beatriz Mayara, Carla de Oliveira, Fernanda Antoniassi, Fernanda Covre, Jhennifer Rebecca, Luana Rodrigues, Marcela Fábio e Thamires Silva. Aos biomédicos Mário Botasso e Daniel Azevedo. A farmacêutica Márcia Oliveira. As biólogas Paola Pirula e Aline Michelin. Ao biólogo Lourival Michelin.

As técnicas Natália Neres, Joseane Aparecida, Erika de Camargo, Aparecida Lopes, e Jéssica Renath. As recepcionistas Cristiane Delmanto, Grace Guilherme, Gisabel, Madjori Duarte e Rafaela.

Todos os quais serei eternamente grata por todo carinho, paciência e aprendizado não somente no quesito profissional, mas também pessoal.

A todas as outras pessoas que de forma direta ou indireta me ajudaram na realização desse trabalho, que me deram apoio e auxílio sempre que necessário.

*“Quanto mais eu estudo a natureza,*

*mais eu fico maravilhado com as obras do Criador.*

*A ciência me aproxima de Deus”*

*(Louis Pasteur)*

**RESUMO**

**GENÉTICA DO ENVELHECIMENTO: RELAÇÃO ENTRE O COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS E DOENÇAS ASSOCIADAS À IDADE**

O estudo da biologia molecular, demonstrou o encurtamento dos telômeros, uma estrutura especializada localizada nas extremidades dos cromossomos, processo esse que têm sido amplamente relacionado com o estado de senescência celular e com o desenvolvimento biológico do envelhecimento. Neste contexto, existem diversas lacunas sobre as causas e consequências que levam a gênese do envelhecimento e, descobrir o ponto de partida molecular tem sido uma das chaves para o desenvolvimento de técnicas terapêuticas que podem solucionar os possíveis desequilíbrios fisiológicos ocasionados pelo encurtamento dos telômeros, principalmente, os de doenças e distúrbios comuns nessa fase da vida como, as doenças cardiovasculares, neurológicas, o câncer e as respostas do sistema imunológico quando entram em fase de senescência celular . A população mundial tem um crescimento acentuado de pessoas idosas, e de acordo com as perspectivas futuras, tende a aumentar ainda mais. A relevância em esclarecer a associação de fatores como o envelhecimento e o aparecimento de doenças, está na preocupação em promover longevidade com saúde para essas gerações ao utilizar as técnicas de genética e seu avanço para explanar e solucionar esses quebra-cabeças que permeiam o DNA. O presente estudo teve como objetivo estabelecer a associação do encurtamento dos telômeros com as doenças de aparecimento comum na terceira idade. A revisão bibliográfica foi realizada através da coleta de dados na busca de artigos de descrição literária entre os anos de 2000 a 2021, e foi feito a partir de pesquisas no Google Scholar, Scielo e Pubmed, utilizando os principais descritores “Telomeres”, “Senescence” e “Age diseases”. Os dados demonstraram que o encurtamento dos telômeros foi encontrado presente na maioria das células *in vitro* em doenças como o câncer e, também, tiveram papel relevante no aparecimento das doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. No sistema imunológico, o encurtamento dos telômeros foi associado a imunossenescência, estado que pode levar a diminuição na ação imunológica predispondo o aparecimento de doenças na terceira idade. Em conclusão, assim como o envelhecimento, as peculiaridades que envolvem o encurtamento dos telômeros são multifatoriais e podem afetar diretamente a maquinaria celular e desequilibrar a fisiologia do organismo. O impasse presente nos resultados comprobatórios em algumas doenças e a ausência de resultados em outras revela que as descobertas genéticas nessa área ainda são recentes e precisam de aprimoramento no desenvolvimento de novos métodos de pesquisa, todavia a maioria dos estudos *in vitro* estabelecem a associação dos telômeros com o aparecimento das patologias durante o envelhecer. Com o aumento da população idosa e o avanço da ciência denominada genética, faz-se necessário os estudos nesse âmbito visando promover expectativa de vida com qualidade para essa geração.

**Palavras-chave:** Telômeros; Envelhecimento; Doenças da idade, DNA, Cromossomos, Senescência Celular, Telomerase

**ABSTRACT**

**AGING GENETICS: RELATIONSHIP BETWEEN TELOMERE LENGTH AND AGE-ASSOCIATED DISEASES**

The study of molecular biology demonstrated the shortening of telomeres, a specialized structure located at the ends of chromosomes, a process that has been widely related to the state of cellular senescence and the biological development of aging. In this context, there are several gaps about the causes and consequences that lead to the genesis of aging, and discovering the molecular starting point has been one of the keys to the development of therapeutic techniques that can solve the possible physiological imbalances caused by telomere shortening, especially , those of diseases and disorders common in this stage of life, such as cardiovascular and neurological diseases, cancer and the responses of the immune system when they enter the cellular senescence phase. The world population has a sharp growth of elderly people, and according to future prospects, tends to increase even more. The relevance of clarifying the association of factors such as aging and the onset of diseases lies in the concern to promote healthy longevity for these generations by using genetic techniques and their advances to explain and solve these puzzles that permeate DNA. The present study aimed to establish the association of telomere shortening with diseases that commonly appear in old age. The literature review was carried out by collecting data in the search for articles of literary description between the years 2000 to 2021, and was carried out from searches in Google Scholar, Scielo and Pubmed, using the main descriptors “Telomeres”, “Senescence” and “Age diseases”. The data showed that telomere shortening was found to be present in most cells in vitro in diseases such as cancer and also played a relevant role in the onset of cardiovascular and cerebrovascular diseases. In the immune system, telomere shortening has been associated with immunosenescence, a state that can lead to a decrease in immunological action, predisposing the onset of diseases in old age. In conclusion, like aging, the peculiarities involving telomere shortening are multifactorial and can directly affect the cellular machinery and unbalance the organism's physiology. The impasse present in the evidentiary results in some diseases and the lack of results in others reveals that genetic discoveries in this area are still recent and need improvement in the development of new research methods, however most in vitro studies establish the association of telomeres with the appearance of pathologies during aging. With the increase in the elderly population and the advancement of the science called genetics, studies in this area are needed to promote quality life expectancy for this generation.

**Keywords:** Telomeres; Aging; Diseases of Age, DNA, Chromosomes, Cell Senescence, Telomerase

#

# INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo biológico que ocorre de forma progressiva e multifatorial (NASCIMENTO, 2020). Trata-se de um fenômeno complexo e difícil de ser delimitado, sendo caracterizado pela diminuição das funções fisiológicas a nível molecular e celular que sobrevêm com o aumento da idade no decorrer dos anos tornando, assim, o organismo mais propenso ao desenvolvimento de doenças (MELZER, PILLING e FERRUCCI, 2019).

As teorias evolucionárias modernas, teorias programadas, teorias de danos e teorias combinadas são parte de um conjunto de teorias acerca do envelhecimento e foram criadas a fim de entender e explicar este processo inerente à vida (NASCIMENTO, 2020; GAVA e ZANONI, 2005). O fato é que mesmo com todas as pesquisas desenvolvidas no decorrer dos séculos até os dias atuais existem muitas incógnitas acerca do envelhecimento (MELZER, PILLING e FERRUCCI, 2019).

Desde a Antiguidade, quando os gregos utilizavam da mitologia para explicar que o ato de envelhecer era ocasionado como punição dos deuses aos homens era perceptível a necessidade de explicação e anseio humano pela busca da imortalidade (OLIVEIRA, 2013; BORSON e ROMANO, 2020). Por diversos séculos a responsabilidade de esclarecimento foi procurada nos mágicos, feiticeiros e alquimistas (GAVA e ZANONI, 2005), com o passar dos anos e o avanço da ciência a dúvida se torna cada vez mais latente. O descobrimento das características moleculares e estruturais relacionadas ao envelhecimento, foram descobertas com a evolução dos estudos genéticos a partir do sequenciamento do genoma humano (BORSON e ROMANO, 2020).

A genética é conceituada como a ciência de estudo do ácido desoxirribonucleico (DNA) e teve a origem de sua palavra no termo grego *genno* que significa “fazer nascer” (FIOCRUZ, 2013). Trata-se de uma ciência relativamente jovem que iniciou seus estudos com foco em hereditariedade, porém apenas por conhecimento empírico, baseado nos estudos de Gregor Mendel, todavia, os aspectos moleculares causadores desse processo, eram desconhecidos nessa época (SNUSTAD e SIMMONS, 2015). Porém, no ano de 1953, a genética entra em um patamar que abriria portas para o conhecimento das características moleculares, funcionamento e explicação de fatos até então desconhecidos sobre o assunto, esse conhecimento só foi possível devido a elucidação da molécula de DNA proposta pelos pesquisadores James Watson e Francis Crick e publicada em um artigo da revista Nature no dia 25 de abril do mesmo ano (WATSON e CRICK, 1953). A elucidação mostra a organização do DNA no espaço tridimensional, com sua estrutura de dupla-hélice unindo duas fitas filamentares, opostas entre si, compostas por nucleotídeos e ligadas uma à outra através de ligações de hidrogênio (SNUSTAD e SIMMONS, 2015).

As células eucarióticas possuem organelas mais complexas e o seu DNA apresenta-se alocado em um sub-compartimento isolado das outras estruturas, denominado núcleo (SNUSTAD e SIMMONS, 2015). O DNA humano possui cerca de seis bilhões de pares de base, podendo atingir aproximadamente quase dois metros de comprimento, presente em cada célula (GONÇALVES, 2020). Essa cadeia longa de nucleotídeos é compactada no núcleo, formando uma estrutura conhecida como cromossomo (OLIVEIRA, *et al.*, 2007; GONÇALVES, 2020). Nas extremidades dos cromossomos, existe uma estrutura responsável pela manutenção da estabilidade do genômica, chamada de telômeros (MINELLA, 2017; JARDIM, ASHTON-PROLLA e MALUF, 2010).

Os telômeros são estruturas específicas localizadas nas extremidades dos cromossomos eucarióticos, que contêm uma curta sequência de DNA e desempenham um papel muito importante na manutenção, estabilidade dos cromossomos e preservação do DNA (SNUSTAD e SIMMONS, 2015). Foi observado que a cada divisão celular, estes são encurtados devido a incompleta replicação e que quando chegam ao limite entram em senescência finalizando a divisão celular, ou seja, eles determinam o número de divisões e o tempo de vida da célula (FERRER et al., 2017). Em função disso, os telômeros têm chamado a atenção de muitos pesquisadores por estar relacionado ao envelhecimento dos indivíduos (OLIVEIRA, 2018).

O envelhecimento é inexorável e com isso observa-se o aumento na incidência de doenças crônicas associadas com a idade, como a diabetes, as doenças neurológicas, as doenças cardiovasculares e o câncer (CARDOSO, DIETRICH e SOUZA, 2021). Por essa razão, muitos estudos têm sido realizados na tentativa de elucidação do mecanismo molecular associado com o envelhecimento, visando uma melhor qualidade de vida e um envelhecimento saudável (OLIVEIRA, 2018). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o aumento das expectativas de vida tem aumentado o número de pessoas acima de 60 anos (WHO, 2021). No Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), desde 2012, a população brasileira superou a marca de 30,2 milhões de idosos (IBGE, 2018), fato que se justifica pelo aumento da expectativa de vida e fatores socioeconômicos.

As pesquisas sobre o envelhecimento, auxiliam na prevenção de doenças degenerativas crônicas, melhoram a qualidade de vida e podem proporcionar maior longevidade do ser humano (BORSON e ROMANO, 2020). O presente estudo tem como finalidade revisar as alterações teloméricas associadas com o envelhecimento e as doenças associadas com a idade.

# OBJETIVOS

## 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as alterações teloméricas relacionadas com o processo de envelhecimento por meio de revisão bibliográfica.

## 2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

* Analisar o papel do encurtamento dos telômeros com o envelhecimento.
* Estabelecer a possível relação entre o encurtamento dos telômeros e doenças associadas à idade.
* Avaliar a correlação entre a Imunossenescência e o COVID19.

# MATERIAL E MÉTODOS

De forma a integrar diversos artigos com relação direta ao envelhecimento, foram coletados dados de artigos científicos e livros publicados nos últimos 21 anos (2000 a 2021). O material foi obtido a partir das plataformas, Google Scholar, Scielo e Pubmed e somente foram selecionados para o presente estudo artigos que possuíam as palavras-chaves: Envelhecimento, Telômeros, Telomerase, Senescência e Doenças da idade. Foram considerados artigos no idioma inglês e português.

#

# FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## TELÔMEROS: HISTÓRICO, ESTRUTURA E FUNÇÃO

A descoberta dos telômeros envolveu dois estudos diferentes na mesma época que relataram semelhanças no aparecimento de estruturas cromossômicas sequenciadas (TITSKI, 2018). A indução de quebras cromossômicas em genoma de milho, evidenciou eventos relevantes de rearranjos e “saltos” entre locus genéticos, mecanismo conhecido como elementos transponíveis (BIRCHLER e HAN, 2018; FEDOROFF, 2012). Estes elementos transposons são fragmentos móveis que podem se deslocar de uma parte a outra dentro do cromossomo e de acordo com sua localização, resultando em mutações (GUIMARÃES, 2012; BIRCHLER e HAN, 2018). Estudos com *Drosophila sp* mostraram a presença de estruturas na palindrômicas na extremidade do DNA, região responsável pela proteção e estabilidade do DNA (BLACKBURN e GALL, 1978).

Dentre as funções desempenhadas pelos telômeros, as principais são: a manutenção de estabilidade do material genético, impedir fusões indesejadas de cromossomos, proteger o DNA da degradação por enzimas endonucleases e, além disso, garante a replicação do material genético completo (SNUSTAD e SIMMONS, 2015).

A estrutura do telômero é formada por um complexo nucleoproteíco de sequência padrão, 5' T1–4A0–1G1–83', variando de acordo com a espécie (SNUSTAD e SIMMONS, 2015). Nos *homo sapiens*, a sequência repetida na extremidade dos cromossomos é composta por TTAGGG, podendo chegar em até 3000 repetições em células somáticas (SANT´ANNA enevc LUIZA GIAROLA, 2020). A estrutura telomérica, também possui proteínas que se alocam ao longo dos nucleotídeos e contribuem para o seu formato e a sua função de proteção cromossômica, esse conjunto de proteínas forma uma estrutura chamada de Shelterina (SNUSTAD e SIMMONS, 2015). A Shelterina, desempenha um papel estrutural importante na composição do telômero, pois dentro da sequência telomérica “o filamento único na terminação 3' invade uma repetição telomérica no sentido 5' e faz par com o filamento complementar, deslocando o filamento equivalente” (SNUSTAD e SIMMONS, 2015, p. 212). Esse evento forma uma alça chamada de T-Loop (SANT´ANNA e LUIZA GIAROLA, 2020), essa alça é protegida pela Shelterina, formada por um conjunto de seis proteínas TRF1, TRF2, POT1, TIN2, TPP1 e Rap1 e esse conjunto impede a degradação por endonucleases de reparo a danos no DNA (SNUSTAD e SIMMONS, 2015).



**Figura 1** – Proteínas do Telômero e Alça T-Loop. Fonte: SNUSTAD (2015)

## 4.2 TELOMERASE

A telomerase é um complexo ribonucleoprotéico envolvido intrinsecamente com a extensão dos telômeros ao longo do DNA (LEMOS, 2015). Esta enzima é classificada como uma transcriptase reversa, ou seja, apresenta capacidade de sintetizar uma molécula de DNA a partir de um RNA molde (FERRER et al., 2017). As células somáticas apresentam baixa expressão desta enzima, enquanto estudos recentes evidenciam o aumento da expressão desta enzima em células tumorais (DE VITIS, BERARDINELLI e SGURA, 2018). Estudos recentes têm evidenciado o papel da ação da telomerase no mecanismo de senescência celular, uma vez que as células somáticas com baixa expressão desta enzima apresentam um encurtamento telomérico ao longo do processo de divisão celular, e como consequência, o término das sequências repetitivas leva em um bloqueio de divisão celular e indução de apoptose (DE VITIS, BERARDINELLI e SGURA, 2018).

## 4.3 ENVELHECIMENTO

Existem diversas teorias que explicam o processo do envelhecimento e cada uma delas apresenta propostas de mecanismos diferentes sobre os fatores etiológicos associados com o processo de envelhecimento (NASCIMENTO, 2020). Uma destas teorias, é a teoria da morte programada proposta por Weissman no ano de 1882, que se referia ao envelhecimento como um mecanismo evolutivo para eliminação de espécies, devido às características de sobrevivência e recursos disponíveis (NEVES, 2016; NASCIMENTO, 2020). Outra teoria importante neste contexto, é a teoria dos radicais livres, classificada no grupo das teorias não-programadas que foi postulada em 1956 por Denham Harman, fundamentado nos conhecimentos de respiração celular e processos aeróbicos das mitocôndrias (FERREIRA e MATSUBARA, 1997). Harman, relatou que o envelhecimento apresenta relação direta com as altas produções de radicais livres e seus danos celulares, principalmente, a sua genotoxicidade, que resulta em um estresse oxidativo (NEVES, 2016). O aumento na ação desses radicais devido a diminuição das atividades dos agentes antioxidantes, foram comprovadas nesta teoria (FERREIRA e MATSUBARA, 1997).

## 4.4 FISIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO E ENCURTAMENTO DOS TELÔMEROS

O envelhecer é um processo multifacetado que é consequência de uma série de eventos biológicos, moleculares, bioquímicos e também de causas externas do ambiente (D’AVILA et al., 2020). Os eventos resultantes desse processo podem ser caracterizados como a perda de funcionalidade celular e sua incapacidade de renovação, refletindo no fenótipo do ser e na fisiologia do seu organismo (LAVANDOSKI, 2016). É um processo natural que faz parte do ciclo de vida dos seres humanos, mas que acarreta vulnerabilidades fisiopatológicas visto que as células começam a ter perdas funcionais irreversíveis que ocorrem ao longo do tempo, essa perda funcional celular é chamada de senescência e está diretamente ligada a diminuição da divisão celular e a deterioração homeostática das células (BELLAMY, 2012).

Durante a divisão celular, os telômeros encurtam a cada divisão até um momento que a célula não consegue mais se multiplicar. Para evitar danos na replicação do DNA, a célula entra em apoptose (DE VITIS; BERARDINELLI e SGURA, 2018). A maioria das células somáticas, apresenta baixa atividade da telomerase, com isso, eventos ambientais podem ser fatais para contribuir com o encurtamento dos telômeros (DE VITIS, BERARDINELLI e SGURA, 2018).

## 4.5 SENESCÊNCIA CELULAR

O envelhecimento celular é caracterizado pela perda progressiva das funcionalidades celulares ao longo do tempo, levando à senescência e à morte celular (D’AVILA et al., 2020).

As células do organismo estão em constante divisão e, a cada ciclo, ocorre progressivo encurtamento dos telômeros. Isso se deve a um processo molecular que envolve a problemática da replicação de DNA na fita *lagging* (SNUSTAD e SIMMONS, 2015). De acordo com a genética, sabe-se que a enzima DNA polimerase sintetiza a fita de DNA em sentido único 5'- 3'. A fita nesse sentido na forquilha de replicação é chamada de fita principal, e a fita no sentido oposto é chamada de fita retardada (do inglês, *lagging*) (SNUSTAD e SIMMONS, 2015). A DNA polimerase não consegue sintetizar a fita no sentido 3'-5', devido às suas propriedades físico-químicas e da instabilidade da fita oposta (CHAGIN; STEAR; CARDOSO, 2010). Então, nesse processo, surgem os fragmentos de Okazaki, que são espaços entre os DNAs sintetizados (OKAZAKI et al., 1968). Esses fragmentos estão presentes na inserção de primers de RNA, funcionando como região iniciadora para reconhecimento da DNA polimerase (SNUSTAD e SIMMONS, 2015). A DNA polimerase, assim, atua a partir desses primers, de forma fragmentada, no sentido 5’-3’. Podemos ver a síntese na fita oposta detalhadamente na Figura 1.

**Figura 2** - Síntese de DNA na fita descontínua a partir dos iniciadores de RNA (primers)



Fonte: SNUSTAD (2015)

Após a síntese de DNA, os primers são removidos e os espaços são preenchidos por DNA através da DNA polimerase (SNUSTAD e SIMMONS, 2015). Esse processo está diretamente ligado ao encurtamento dos telômeros (KUMAR, ABBAS, *et al.*, 2016). A replicação dos telômeros no final da fita *lagging*, após a retirada do primer final, deixará um espaço que não poderá ser preenchido pela DNA polimerase, já que não há nenhum iniciador que possa ser reconhecido para terminar a replicação, deixando a fita incompleta (curta) (SNUSTAD e SIMMONS, 2015).

Quando os telômeros encurtam até seu estágio final a nível de DNA codificador, a célula fica impossibilitada de continuar seu processo replicativo, entrando então em um estado que chamamos de senescência celular (KUMAR, ABBAS, *et al.*, 2016). O estado de senescência é quando uma célula fica estagnada, não realiza mais replicação nem divisão (KUMAR, ABBAS, *et al.*, 2016).

## 4.6 ESTRESSE OXIDATIVO, DOENÇAS DA IDADE E ENCURTAMENTO DO TELOMERO

O estresse oxidativo se dá pelo desequilíbrio entre os espécimes de radicais livres formados durante a respiração celular e os agentes de defesa com ação antioxidante, responsáveis por combater seus efeitos danosos (LIGUORI et al., 2018). Nas células são produzidos diversos espécimes oxidantes como resultados do processo aeróbico de respiração celular (LIGUORI et al., 2018). A homeostase nas células permite que esses oxidantes sejam contidos e permaneçam em baixas quantidades através de fatores de proteção endógenos como a ação da enzima catalase, a superóxido dismutase (SOD) e da Glutationa Peroxidase; e de fatores exógenos inseridos na dieta, como as vitaminas C e E (MOLDOGAZIEVA et al., 2019). Todavia, existem fatores que podem contribuir para o aumento dos radicais livres causando desequilíbrio na ação homeostática, geralmente fatores ambientais como a exposição a raios solares, radiação, poluição do ar, exposição a químicos e tabaco (LIGUORI et al., 2018).

O aumento do estresse oxidativo, tem sido associado com uma aceleração do processo de encurtamento telomérico, enquanto que o uso de antioxidantes, reduz este processo de encurtamento (REICHERT e STIER, 2017; BOONEKAMP et al., 2017). Este evento pode ser explicado pelo potencial genotóxico dos agentes oxidantes, principalmente em regiões de purinas, no qual as ligações entre as bases são mais fracas, neste caso destaca-se a sequência telomérica TTAGGG, região mais susceptíveis às lesões (VON ZGLINICKI, 2002). Além das quebras de DNA ocasionadas pela lesão, estudos anteriores mostraram que células submetidas a leve estresse oxidativo demandam replicação de DNA, levando também ao encurtamento dos telômeros mesmo sem a presença de lesão (VON ZGLINICKI, 2002). Os episódios envolvendo o estresse oxidativo estão, na maioria das vezes, relacionados às patologias ligadas à idade, dentre as principais, doenças degenerativas, neurológicas e as doenças cardiovasculares (MOLDOGAZIEVA et al., 2019)

## 4.7 DOENÇAS CARDIOVASCULARES, CEREBROVASCULARES E IDADE

De acordo com a World Health Organization (WHO, 2019), as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo, causando cerca de 17,9 milhões de óbitos a cada ano, sendo que 75% ocorrem em países em desenvolvimento e de baixa e média renda. As DCV representam importante causa de óbito entre os idosos. Um estudo de coorte prospectiva publicado na revista Geriatrics, Gerontology and Aging mostrou que, em um período de 9 anos de seguimento, a maioria das mortes em idosos com mais de 80 anos ocorreu por DCV, seguida pelas doenças neurológicas (CABRERA, ANDRADE, WAJNGARTEN, 2007).

As doenças cardiovasculares como a diabetes mellitus, a hipertensão arterial, a doença arterial coronariana, a insuficiência cardíaca e o acidente vascular cerebral figuram como as mais prevalentes entre idosos (MITCHELL, 2016). Em segundo lugar, estão as doenças neurológicas (MITCHELL, 2016).

O envelhecimento predispõe ao surgimento dessas doenças devido diversos processos celulares como o estresse oxidativo, aspectos genéticos, processos inflamatórios, à própria senescência e também fatores externos relacionados ao estilo de vida, como o sedentarismo e a obesidade (CARDOSO, DIETRICH e SOUZA, 2021; WHO, 2019; FERREIRA e MATSUBARA, 1997; KUMAR, ABBAS, *et al.*, 2016).

As doenças cardiovasculares estão ligadas ao processo de aterogênese que ocorre devido a disfunção endotelial dos vasos sanguíneos, formando placas ateroscleróticas que limitam o fluxo sanguíneo vascular causando isquemias (HADI, CARR e AL SUWAIDI, 2005; FERREIRA e MATSUBARA, 1997). O desenvolvimento da placa de ateroma durante a vida é gradativo e lento e, dessa forma, é mais frequente no idoso (MITCHELL, 2016).

O estresse oxidativo é um processo relevante na ocorrência da disfunção endotelial e da aterogênese. (HADI, CARR e AL SUWAIDI, 2005). Diariamente, as espécies reativas de oxigênio são liberadas nas células contribuindo para o efeito aterosclerótico (LIGUORI et al., 2018). Os hábitos de vida, exposição a químicos, alimentação e diversas condições de susceptibilidade causam a liberação dos radicais livres, a oxidação e os danos celulares que predispõem ao envelhecimento e doenças (FERREIRA e MATSUBARA, 1997). As células que entram em senescência secretam vários componentes como interleucinas, fatores pró-inflamatórios, quimiocinas e fatores de crescimento (FERRUCCI e FABBRI, 2018) e as reações decorrentes podem contribuir para os danos no endotélio vascular, desestabilizando o processo fisiológico de transporte das lipoproteínas precipitando a formação das placas de ateroma (HADI, CARR, AL SUWAIDI, 2005).

**4.8 NEOPLASIAS E O COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS**

De acordo com o Ministério da Saúde a predisposição em neoplasias denominadas da terceira idade, ocorre em maior parte a partir dos 65 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Segundo a Drª Theodora Karnakis, médica geriatra e presidente da Comissão de Oncogeriatria da SBGG, aproximadamente 60% dos cânceres acometem pessoas com 60 anos ou mais. Além disso, cerca de 70% das mortes por câncer acontecem com idosos. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2020)

O encurtamento dos telômeros junto a outras predisposições oncogênicas estão diretamente ligados ao aparecimento de câncer na maioria dos casos, principalmente em idosos (AVIV, ANDERSON e SHAY, 2017). O telômero mais curto é frequentemente encontrado em grande parte das células cancerígenas de tecido proliferativo, esse fato é diretamente associado à idade, visto que, o telômero encurta à medida que o organismo envelhece, explicando o fato do aparecimento de câncer ser tão frequente em pessoas idosas (AVIV, ANDERSON e SHAY, 2017). As hipóteses que explicam essa ocorrência demonstram que apesar da senescência celular, devido a instabilidades genômicas, as células com telômeros curtos são capazes de contornar o processo de senescência através da inibição de supressores tumorais importantes, como a p53 e a proteína Retinoblastoma (Rb) (MASER e DEPINHO, 2002), e a partir daí continuar seu processo de divisão celular com material genético mutado, já que ela ultrapassa o limite de divisão relatado no problema da replicação final da fita *lagging* (SNUSTAD e SIMMONS, 2015). Outra associação com o aparecimento de câncer relacionado aos telômeros, expõe a atividade da enzima telomerase, que diminuída contribui para o encurtamento dos telômeros e para o envelhecimento, em contraponto, a alta atividade dessa enzima pode auxiliar na manutenção do câncer (SHAY, 2016). Assim como o protozoário *Tetrahymena*, que possui alta atividade da telomerase e é imortal (HERBERT, 2011), células cancerígenas também são, pois possuem alta atividade dessa enzima que é capaz de induzir um constante processo de divisão de células que não ficam senescentes e não entram em apoptose (SHAY e WRIGHT, 2011). Como citado anteriormente, o encurtamento dos telômeros leva a um estado de senescência celular, que pode perdurar por anos, fazendo com que a célula apenas produza algumas proteínas, mas que não encaminhe um novo processo de divisão. A telomerase por sua vez é expressa em situações de necessidade no prolongamento dos telômeros, como é o caso dos gametas, que possuem uma alta taxa de divisão (DE VITIS, BERARDINELLI e SGURA, 2018). Durante a vida adulta, a telomerase não é expressa na maioria das células somáticas ou tem atividade quase nula (KUMAR, ABBAS, *et al.*, 2016), porém, em aproximadamente 90% das células tumorais malignas há uma alta atividade da enzima telomerase (SUGARMAN, ZHANG e SHAY, 2019). Em células tumorais observou-se que a atividade da telomerase se tornou um mecanismo que também conseguiu contornar a situação de senescência, permitindo que uma célula cancerígena tenha taxas de replicação infinitas (SHAY e WRIGHT, 2011). Não é possível afirmar que, o desenvolvimento do câncer se dá somente devido às relações de telômero/telomerase durante o envelhecimento, mas as células tumorais exibem características importantes para o estudo terapêutico, já que a telomerase pode ser utilizada como um biomarcador importante quando há silenciamento dos genes de supressão tumoral, como no caso do *TP53* (SHAY e WRIGHT, 2011).

Por outro lado, Julin e colaboradores (2015), descreveram que os telômeros muito longos também predispõe maior risco no aparecimento de câncer, porém, não são tão frequentes em idosos e estão relacionados a diferentes tipos de câncer, com maior frequência de linfomas e sarcomas, enquanto que os telômeros curtos são frequentes em carcinomas (FERRER et al., 2017). Na tentativa de preencher essa lacuna existente em relação ao mecanismo carcinogênico dos comprimentos de telômeros, inúmeros estudos têm proposto modelos experimentais para explicar essa relação (SHAY e WRIGHT, 2011).

##

## 4.9 IMUNOSSENESCÊNCIA E DOENÇAS DA IDADE

A senescência pode acontecer em vários tipos celulares e processos diferentes, mas levando em consideração a abordagem de doenças no envelhecimento, sabe-se que no aspecto multifatorial etiológico, a debilidade do sistema imunológico com o passar dos anos pode contribuir para o desenvolvimento das mais diversas doenças na terceira idade (AGARWAL e BUSSE, 2010).

O sistema imunológico é responsável pela defesa do nosso organismo atuando na proteção contra antígenos que podem desequilibrar a fisiologia do corpo humano (KUMAR, ABBAS, *et al.*, 2016). Ele atua através de mecanismos que envolvem a produção de prostaglandinas, citocinas, indução a processos inflamatórios, elevação da temperatura, produção de imunoglobulinas, recrutamento de células de defesa (os leucócitos), iniciação na atividade fagocítica, entre outros meios para sua ação preventiva fisiológica (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2015). Sabendo disso, a imunossenescência tem por conceito a senescência (estagnação na replicação das células) do sistema imunológico (KUMAR, ABBAS, *et al.*, 2016).

A senescência está diretamente ligada ao encurtamento dos telômeros que quando chegam ao seu limite, interrompem o processo de replicação, paralisando a célula em um estado senescente (TAVARES et al., 2020). No sistema imunológico a imunossenescência resulta em fragilidade das células imunológicas e apresenta uma diminuição, não só em atividade celular, quanto em quantidade celular das principais células desse sistema, os leucócitos (TAVARES et al., 2020). O aparecimento de doenças durante o envelhecimento, em todos os aspectos permeia a imunossenescência, pois conforme o indivíduo vai ficando idoso, alterações do sistema imune podem contribuir para desfechos fatais em qualquer desequilíbrio fisiológico que, na maioria das vezes, não seria o mesmo, caso o indivíduo fosse mais jovem (BARBÉ-TUANA et al., 2020). As pesquisas atuais revelam que pessoas jovens com condições crônicas relacionadas a imunossenescência acelerada estão propícias a estarem em mesmo risco que pessoas idosas, como é o caso dos indivíduos com artrite reumatóide (BARBÉ-TUANA et al., 2020), ainda, dentro do grupo de risco para doenças infecciosas, como por exemplo, a COVID-19, os estudos indicam que as cargas virais de SARS-Cov-2 podem ser mais altas em idosos devido ao enfraquecimento celular, consequente da imunossenescência (TAVARES et al., 2020)

O sistema imune abrange dois tipos de imunidades importantes para sua ação efetiva, que são divididos em imunidade inata e imunidade adaptativa (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2015). A imunidade inata, é mais efetiva para respostas rápidas e ação a curto prazo no combate a infecções, todavia, não possui memória, desse modo apresenta a mesma resposta a um estímulo, mesmo que repetidamente (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2015). A imunidade adaptativa, tem em sua família a ação das células B e T, de maneira geral, possui ação em quantidade maior a longo prazo, e é um sistema não tão efetivo em primeira resposta, porém, tem grande potencial de memória tendo sua ação melhorada após seguidos estímulos (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2015).

Os processos inflamatórios decorrentes da ação do sistema imune são diferentes, e podem ser relacionados ao desenvolvimento da idade (BARBÉ-TUANA et al., 2020). A inflamação aguda é um processo que pode ser recorrente em qualquer fase da vida e tem por objetivo “a eliminação de patógenos e regeneração de tecidos, orquestrada por células da imunidade inata” (BARBÉ-TUANA et al., 2020, p. 1), porém, no envelhecimento as doenças de maior aparecimento estão diretamente ligadas a um processo inflamatório crônico (FRANCESCHI et al., 2006). Retomando as doenças já discorridas durante o texto, a imunossenescência é fortemente contribuinte para o aparecimento delas (BARBÉ-TUANA et al., 2020). No câncer, a imunossenescência pode contribuir para a redução na ação homeostática de controle da progressão tumoral já que o sistema imunológico pode reconhecer e destruir os precursores do câncer (ZITVOGEL; TESNIERE; KROEMER, 2006), o que sustenta a ligação da imunossenescência no câncer, por exemplo, é que a ação terapêutica em pacientes com câncer pode ter baixa resposta do sistema imune, predizendo que o estímulo antitumoral imunológico possa estar ineficiente devido a senescência (BARBÉ-TUANA et al., 2020).

Outro exemplo sobre esta ação do sistema imune não tão eficaz em idosos, refere-se à gravidade da infecção por SARS-COV2 nestes pacientes. A ocorrência de óbitos em idosos, mesmo após a vacinação completa para COVID-19, pode ser explicada pela imunossenescência relacionada com o processo de envelhecimento (TAVARES et al., 2020). Os especialistas explicam que a imunossenescência está ligada a esses fatos, isso pois a eficácia global das vacinas tem alta porcentagem podendo chegar até 100% (VILELA, 2021). Nesses casos, a explicação é mediada pelo sistema imune adaptativo que com o passar dos anos, mesmo após o estímulo da vacina e contato com o antígeno, não consegue produzir imunoglobulinas suficientes para ação contra o vírus da SARS-Cov-2 (TAVARES et al., 2020).

# CONCLUSÃO

A associação entre o envelhecimento e o encurtamento dos telômeros tem no cerne do seu estudo a busca pelo entendimento de seu processo para identificar soluções genéticas que possam resolver os problemas associados à idade, desde as hipóteses na interrupção do processo de envelhecer, quanto às terapêuticas que possam ser benéficas no tratamento e cura das doenças frequentes durante essa fase da vida. Os estudos científicos conseguem de muitas maneiras comprovar que o encurtamento dos telômeros estão relacionados ao avançar da idade, todavia, ainda existem muitas incógnitas que permeiam os problemas causados pelo alongamento dos telômeros oposto ao seu encurtamento. O número de pessoas consideradas idosas no Brasil e no mundo continua a crescer, e considerando os fatores socioeconômicos mundiais, essa tendência deve continuar ao longo dos anos, por isso, a importância no estudo das etiologias do envelhecimento e as ocorrências consequentes desse processo. A genética tem sido uma área médica muito relevante para esses estudos, graças aos seus avanços no descobrimento de técnicas como a edição genômica, diagnósticos através da análise de genes, mapeamento genético, entre outros recursos altamente disseminados nos dias atuais, e ela pode ajudar e nortear o progresso nas ciências médicas que estudam o envelhecimento.

#

# REFERÊNCIAS

AGARWAL, S.; BUSSE, P. J**. Innate and adaptive immunosenescence. Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 104, n. 3, p. 183–190, mar. 2010.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Propriedades e Visão Geral das Respostas Imunes. *In:* ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015 p.1-12.

AVIV, A.; ANDERSON, J. J.; SHAY, J. W. **Mutations, Cancer and the Telomere Length Paradox.**Trends in Cancer, v. 3, n. 4, p. 253–258, abr. 2017.

BELLAMY, D. Mechanisms of ageing. In: Pathy MSJ, ed. **Principles and practice of geriatric medicine.** Chichester: Wiley, 2012:13-30.

BARBÉ-TUANA, F. et al. **The interplay between immunosenescence and age-related diseases. Seminars in Immunopathology**, v. 42, n. 5, p. 545–557, 3 ago. 2020.

BIRCHLER, J. A.; HAN, F. **Barbara McClintock’s Unsolved Chromosomal Mysteries: Parallels to Common Rearrangements and Karyotype Evolution.** The Plant Cell, v. 30, n. 4, p. 771–779, 15 mar. 2018.

BLACKBURN, E. H.; GALL, J. G. **A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena**. Journal of Molecular Biology, v. 120, n. 1, p. 33–53, mar. 1978.

BORSON, L. A. M. G.; ROMANO, L. H. **REVISÃO: O PROCESSO GENÉTICO DE ENVELHECIMENTO E OS CAMINHOS PARA A LONGEVIDADE.** Revista Saúde em Foco, Amparo, n. 12ª, p. 239-244, 2020.

BOONEKAMP, J. J. et al. **Does oxidative stress shorten telomeres?** Biology Letters, v. 13, n. 5, p. 20170164, maio 2017.

CABRERA, M. A. S.; ANDRADE. S. M.; WAJNGARTEN. M. **Causes of mortality in elderly people: a 9-year follow-up study.**Geriatrics, Gerontology and Aging,v. 1, n. 1, p. 12–18, 2019.

CANO, M. I. N. **A Vida nas "pontas".** Ciência Hoje, [S.I], v. 39, p. 16-23, jan. 2006.

CARDOSO, E.; DIETRICH, T. P.; SOUZA, A. P. **Envelhecimento da população e desigualdade.** Revista de Economia Política, São Paulo, v. 41, p. 23-43, fev. 2021.

CHAGIN, V. O.; STEAR, J. H.; CARDOSO, M. C**. Organization of DNA Replication. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology,** v. 2, n. 4, p. a000737, 1 abr. 2010.

‌D’AVILA, J. D. C. et al. **Mecanismos moleculares do envelhecimento: revisão da literatura.**Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano, v. 17, n. 1, 19 jun. 2020.

DE VITIS, M.; BERARDINELLI, F.; SGURA, A. **Telomere Length Maintenance in Cancer: At the Crossroad between Telomerase and Alternative Lengthening of Telomeres (ALT).**International Journal of Molecular Sciences, v. 19, n. 2, p. 606, 18 fev. 2018.

FEDOROFF, N. V. **McClintock’s challenge in the 21st century.**Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 109, n. 50, p. 20200–20203, nov. 2012.

FERRER, D. M. P. et al. **Contribuição dos telômeros e da telomerase no surgimento de neoplasias e no processo de envelhecimento.** REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS E SAÚDE - RICS, v. 4, n. 2, 2017.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. **Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo.** Revista da Associação Médica Brasileira, v. 43, n. 1, mar. 1997.

FERRUCCI, L.; FABBRI, E. **Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty.** Nature Reviews Cardiology, v. 15, n. 9, p. 505–522, 31 jul. 2018.

FIOCRUZ. **Genética**. Observatório Juventude e Ciência da Tecnologia, 2013. Disponivel em: <http://www.juventudect.fiocruz.br/categoria-ciencia/ciencias-biologicas/genetica>. Acesso em: 23 mar. 2021.

FRANCESCHI, C. et al. **Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence.** Annals of the New York Academy of Sciences, v. 908, n. 1, p. 244–254, 25 jan. 2006. ‌

OLIVEIRA, J. F. P. O Envelhecimento nos Caminhos da Filosofia. In: FREITAS, E. V. D.; PY, L. (Ed.). **Tratado de geriatria e gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 119-132

GAVA, A. A.; ZANONI, J. N. **ENVELHECIMENTO CELULAR.** Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, Umuarama, p. 41-46, 2005. Disponível em: <https://core.ac.uk/reader/235580761> Acesso em: 20 mar. 2021.

GONÇALVES, T. M. **DNA, HISTONAS E CROMOSSOMOS: UMA MODELAGEM TRIDIMENSIONAL DE BAIXO CUSTO PARA O ENSINO E APRENDIZAGEM DA COMPACTAÇÃO DO DNA EUCARIÓTICO NAS DISCIPLINAS DE BIOLOGIA MOLECULAR E GENÉTICA CLÁSSICA**. V Congresso nacional de Ensino e Pesquisa em Ciências, 2020. Disponível em: <http://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/73086>. Acesso em: 01 abr. 2021.

GUIMARÃES, M. **DNA cigano**. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/dna-cigano/>. Acesso em: 21 jul. 2021.

HADI, H. A. R.; CARR, C. S.; AL SUWAIDI, J. **Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome.** Vascular health and risk management, v. 1, n. 3, p. 183–98, 2005.

HERBERT, B.-S. **The impact of telomeres and telomerase in cellular biology and medicine: it’s not the end of the story**. Journal of cellular and molecular medicine, Indianopolis, v. 15, p. 1-2, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017**. Rio de Janeiro. 2018. Disponível em <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>. Acesso em: 20 out. 2021

JARDIM, L. B.; ASHTON-PROLLA, P.; MALUF, S. W. **O Papel dos Telômeros e da Telomerase na Manutenção dos Cromossomos.** Clinical & Biomedical Research, [S.I], v. 29, jan. 2010. ISSN 2357-9730. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/11831>. Acesso em: 16 abril, 2021.

JULIN, B. et al. **Circulating leukocyte telomere length and risk of overall and aggressive prostate cancer.** British Journal of Cancer, v. 112, n. 4, p. 769–776, jan. 2015.

KUMAR. V.; ABBAS, A. K.; Fausto N.; ASTER, J. C. Doenças do Sistema Imunológico. In: KUMAR. V.; ABBAS, A. K.; Fausto N.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran:** **Patologia - Bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p.308-343.

KUMAR. V.; ABBAS, A. K.; Fausto N.; ASTER, J. C. Respostas celulares ao estresse e aos estímulos tóxicos: Adaptação, lesão e morte. In: KUMAR. V.; ABBAS, A. K.; Fausto N.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran:** **Patologia - Bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p.113-114.

LAVANDOSKI, P. **Avaliação De Parâmetros De Senescência E Inflamação Em Células Mononucleares Em Resposta Ao Plasma De Indivíduos Portadores De Obesidade.** Curso de Graduação em Ciências Biológicas. Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul. Porto Alegre, 2016. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/170661/001027867.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 06 ago. 2021

LEMOS, C. A. R. C. **Aspetos estruturais e funcionais do complexo telômero/telomerase.** Trabalho final de mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, apresentado à Universidade Fernando Pessoa, 2015. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5320/1/PPG\_28168.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2021.

LIGUORI, I. et al. **Oxidative stress, aging, and diseases.**Clinical Interventions in Aging, v. Volume 13, p. 757–772, abr. 2018.

MASER, R. S.; DEPINHO, R. A. **Connecting Chromosomes, Crisis, and Cancer.** Science, v. 297, n. 5581, p. 565–569, 26 jul. 2002.

MELZER, D.; PILLING, L. C.; FERRUCCI, L. **The genetics of human ageing**. Nature Reviews Genetics, [S.I], nov. 2019. p. 88-101.

MITCHELL, R.N. Vasos sanguíneos. In: KUMAR, V; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER J. C. **Robbins & Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p. 862-868

MINELLA, L. S. **NO TRONO DA CIÊNCIA I: MULHERES NO NOBEL DA FISIOLOGIA OU MEDICINA (1947-1988)**. Cad. Pesquisa, São Paulo, v. 47, p. 70-93, mar. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **ABC DO CÂNCER: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer**, Rio de Janeiro, n. 4ª, p. 109, 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-4-edicao.pdf>. Acesso em: 21 out. 2021.

MOLDOGAZIEVA, N. T. et al. **Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2019, p. 1–14, 14 ago. 2019.

NASCIMENTO, M. D. M. **Uma visão geral das teorias do envelhecimento humano.** Revista Saúde e Desenvolvimento Humano, Canoas, v. 8, p. 161-168, fev. 2020. ISSN 2317-8582.

NEVES, J. M. O. DAS. **Teorias de envelhecimento: passado e presente**. Trabalho final de mestrado integrado em Medicina (Geriatria), apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/30676>. Acesso em: 06 ago, 2021

OKAZAKI, R. et al. **Mechanism of DNA chain growth. I. Possible discontinuity and unusual secondary structure of newly synthesized chains**. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 59, n. 2, p. 598–605, 1 fev. 1968.

OLIVEIRA, I. M. R. F. **Marcadores Moleculares de Envelhecimento: O Comprimento dos Telómeros em Doenças Associadas à Idade.** Dissertação de mestrado em Medicina Legal, Instituto de Ciências Biomédicas Izabel Salazar da Universidade do Porto, Porto, 2018. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/117983/2/304926.pdf>. Acesso em: 23 ago, 2021.

RAJ, V. et al. **Avaliação da Senescência de Células Sanguíneas Mononucleares Periféricas e na Disfunção Endotelial entre Adultos com Alto Risco Cardiovascular.**Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 1, p. 37–47, jan. 2021.

REICHERT, S.; STIER, A. **Does oxidative stress shorten telomeres in vivo? A review.** Biology Letters, v. 13, n. 12, p. 20170463, dez. 2017.

SANT'ANNA, L. G. **O comportamento telomérico dos portadores da mutação R337H da Síndrome Li-Fraumeni.** 2020. Monografia (Graduação em Biomedicina) - Faculdade de Ciências da Educação e da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15041/1/Luiza Giarola.pdf> Acesso em: 18 jul, 2021.

SHAY, J. W. **Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer.**Cancer Discovery, v. 6, n. 6, p. 584–593, 30 mar. 2016.

SHAY, J. W.; WRIGHT, W. E. **Role of telomeres and telomerase in cancer.** Seminars in Cancer Biology, v. 21, n. 6, p. 349–353, dez. 2011.

SNUSTAD, P.; SIMMONS, M. J. DNA and the Molecular Structure of Chromosomes: Special Features of Eukaryotic Chromosomes. In: SNUSTAD, P.; SIMMONS, M. J., Org(s). **Principles of Genetics**. New York: John Wiley & Sons, 2015. p. 208-216.

SNUSTAD, P.; SIMMONS, M. J. Replication of DNA and Chromosomes. In: SNUSTAD, P.; SIMMONS, M. J., Org(s). **Principles of Genetics**.New York: John Wiley & Sons, 2015. p. 217-251.

SNUSTAD, P.; SIMMONS, M. J.The Science of Genetics. In: SNUSTAD, P.; SIMMONS, M. J., Org(s). **Principles of Genetics**.New York: John Wiley & Sons, 2015. p. 2-5.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. **População idosa corresponde a 60% dos brasileiros com câncer**. Disponível em: <https://sbgg.org.br/populacao-idosa-corresponde-a-60-dos-brasileiros-com-cancer/>. Acesso em: 21 out. 2021.

SUGARMAN, E. T.; ZHANG, G.; SHAY, J. W**. In perspective: An update on telomere targeting in cancer.**Molecular Carcinogenesis, v. 58, n. 9, p. 1581–1588, maio 2019.

TAVARES, C. DE A. M. et al. **Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada.**Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, n. 4, p. 701–707, out. 2020.

TITSKI, A. C. K. **Fibromialgia e envelhecimento biológico precoce: influência da aptidão física e dos fatores metabólicos, inflamatórios e psicológicos.** Ensaio teórico (Doutorado em Educação Física) Pós-Graduação do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, p. 25-26, 2018.

VILELA, P. R. **Mortes por covid-19 de pessoas vacinadas são raras, diz especialista.** Agência Brasil, 2021. Disponivel em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-08/mortes-por-covid-19-de-pessoas-vacinadas-sao-raras-diz-especialista>. Acesso em: 21 set. 2021.

VON ZGLINICKI, T. **Oxidative stress shortens telomeres**. Trends in Biochemical Sciences, v. 27, n. 7, p. 339–344, jul. 2002

WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C. **Molecular Structure of Nucleic Acids:** A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. Nature, v. 171, n. 4356, p. 737–738, 25 abr. 1953.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular Disease**, 2019. Disponivel em: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>. Acesso em: 02 out. 2021.

ZITVOGEL, L.; TESNIERE, A.; KROEMER, G. **Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion**. Nature Reviews Immunology, v. 6, n. 10, p. 715–727, 15 set. 2006.

‌

‌

‌

‌