

A INFLUÊNCIA DA TELOMERASE SOBRE O TELÔMERO NO DESENVOLVIMENTO DE LEUCEMIA

Letícia Carla de Lima Cavalcante¹

Larissa Cristina de Lima Cavalcante²

Jaim Simões de Oliveira³

Medicina



cadernos de
graduação

ciências biológicas e da saúde

ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

RESUMO

A leucemia é uma doença caracterizada pelo comprometimento das células hematopoiéticas que irão apresentar um telômero reduzido em detrimento da função ativada da enzima telomerase. Este estudo tem o intuito de descrever a influência da telomerase no processo de encurtamento do telômero e de senescência celular e como estes contribuem para o surgimento do câncer com enfoque na leucemia. Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura. O estudo permitiu comprovar a relação existente entre o telômero e telomerase e o desenvolvimento da leucemia. Comprovou-se que células com telômeros que não sofrem encurtamento tendem a apresentar maiores probabilidades de anomalias genéticas e diferenciação para células cancerígenas.

PALAVRAS-CHAVES

Leucemia; Telomerase; Telômero.

ABSTRACT

Leukemia is a disease characterized by the involvement of hematopoietic cells that will present a reduced telomere because of the activated function of the telomerase enzyme. This study aims to describe the influence of telomerase in the process of telomere shortening and cell senescence, and how they contribute to the onset of cancer, focusing on leukemia. It is an Integrative Literature Review. The study showed the relationship between telomere and telomerase and the development of leukemia. Cells with non-shortening telomeres have been shown to be more likely to have genetic anomalies and differentiation for cancer cells.

KEYWORDS

Leukemia; Telomerase; Telômero.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia é uma doença caracterizada por um conjunto de neoplasias malignas determinadas pelo comprometimento das células hematopoiéticas que se iniciam na medula óssea, local de produção dessas células. Nessa patologia há a afecção dos glóbulos brancos, havendo o acometimento do sistema de defesa do corpo por meio da perda da homeostase das células sanguíneas, promovendo uma proliferação de células-tronco. Essa difusão atinge o sangue periférico e assim alcança os diversos órgãos e como consequência há uma produção excessiva dessas células que irão reduzir o espaço na medula óssea para a formação de células sanguíneas que se espalharam na circulação em sua forma imatura para exercer suas funções (ABRALE, 2016).

A depender da célula de origem afetada a leucemia pode ser mielóide, que originam hemácias, monócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e plaquetas, ou linfocítica, que originam os linfócitos. Estas ainda podem ser classificadas em crônica ou aguda, que se diferenciarão mediante ao ritmo de disseminação no sangue e medula óssea, sendo a primeira identificada por um ritmo mais lento de difusão e progressão que a segunda (INCA, 2018).

Sabe-se que na grande maioria das células somáticas, a telomerase, enzima responsável pela síntese de DNA telomérico no final do cromossomo, encontra-se inativada. Dessa maneira, o telômero dessa célula é reduzido a cada divisão celular, chegando a seu tamanho crítico até a perda de sua função. Esses telômeros encurtados podem causar fusão no fim dos cromossomos que ocasionam instabilidade genômica e contribuem para a carcinogênese (VASINA *et al.*, 2017; PARK *et al.*, 2017).

Desse modo, células cancerosas são capazes de superar o encurtamento dos telômeros e ativar a telomerase para garantir a imortalidade celular como nas leucemias e linfomas (OLBERTOVA *et al.*, 2019). A atividade da telomerase é regulada por múltiplos mecanismos regulatórios que garantem a homeostase do encurtamento do telômero. Assim, qualquer disfunção pode ocasionar sua hiperatividade, a exemplo de seu com-

portamento em células cancerígenas as quais podem alongar os telômeros e impedir a instabilidade genômica para que ela possa se proliferar (FIORINI; SANTONI; COLLA, 2018).

Essa hiperatividade da enzima telomerase acontece devido à exposição da célula a processos inflamatórios e estresse oxidativo que a longo prazo aumentam o atrito do telômero, levando ao envelhecimento da célula gerada por uma disfunção celular que acelera esse processo (ZHANG *et al.*, 2015). A ação da telomerase é modulada pelo gene *Transcriptase reversa da telomerase* (TERT) e este quando expresso em grande quantidade, promove a hiperatividade que contribui para a senescência replicativa. Desse modo, o envelhecimento celular é um processo natural que se hiperativado se relaciona com o câncer (YUAN; LARSSON; XU, 2019).

O objetivo desta revisão integrativa é descrever a influência da telomerase no processo de encurtamento do telômero e de senescência celular e como estes contribuem para o surgimento do câncer, com enfoque na leucemia.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa na literatura nos últimos 5 anos nos idiomas: português e inglês, durante os meses de agosto e setembro de 2019 nas bases de dados PUBMED, LILACS E BVS, utilizando os descritores “Telomerase” AND “Leukemia”, “Telomero” AND “Leukemia”, “Leukemia” AND “TERT” e “Telomerase” AND “Hyperactivity” com o objetivo de padronizar a busca de artigos para a realização desta revisão integrativa, com um total de 71 artigos encontrados. No PUBMED foram encontrados um total de 71 artigos e aqueles encontrados na BVS coincidiram com os achados nas plataformas já citadas.

Após estabelecidos critérios de exclusão e inclusão mediante a relevância do tema, foram selecionados 15 artigos para análise. Os critérios de inclusão foram pautados a partir de artigos científicos originais os quais discorriam acerca da influência do telômero e telomerase no desenvolvimento de leucemia, estudo de coorte e caso-controle. Como critério de exclusão, empregou-se a especificidade do tema mediante o objetivo desta revisão.

Para mediação dos artigos encontrados, a estratégia utilizada começou a partir da análise dos títulos e resumos. Posteriormente, houve a leitura dos artigos pelos integrantes, detalhamento das principais referências, produção da tabela síntese e, por fim, a elaboração da discussão acerca do disposto nos artigos.

RESULTADOS

Quadro 1 – Artigos selecionados para a escrita da revisão

ARTIGO/ANO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS INFORMAÇÕES
VASINA <i>et al.</i> , 2017	Revisão integrativa	A grande expressão de EndoG nas células CD4+ T regula negativamente a expressão e ativação do hTERT e regula positivamente a inativação alternativa da variante de splicing

ARTIGO/ANO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS INFORMAÇÕES
PARK <i>et al.</i> , 2017	Estudo coorte	Acredita-se que o encurtamento do telômero está envolvido com a fisiopatologia de malignidades mieloides.
OBERTOVA <i>et al.</i> , 2019	Revisão integrativa	Telômero são sequencias repetitivas de DNA que protegem fisicamente o final dos cromossomos. Células cancerosas são capazes de superar essa barreira e se torarem imortal.
FIORINI; SANTONI; COLLA, 2018	Estudo transversal	Distúrbios no telômero, caracterizados por acelerado encurtamento dos telômeros, geralmente se manifestam em doenças degenerativas com as do sistema hematopoiético que são vulneráveis a defeitos nos genes de manutenção dos telômeros.
ZHANG <i>et al.</i> , 2015	Estudo transversal	Telômeros encurtados ativam a senescência e morte celular. Esse encurtamento pode ser aumentado por inflamações e estresse oxidativo.
YUAN; LARSSON; XU, 2019	Revisão integrativa	A falta de expressão de telômero e telomerase levam a uma progressiva erosão nas células em divisão em que o encurtamento crítico do tamanho do telômero leva a senescência.
BHAT <i>et al.</i> , 2019	Estudo caso- controle	Vários estudos de associação em todo o genoma em diferentes grupos populacionais revelaram que o polimorfismo no gene de manutenção do telômero (TERT) localizado no 5p 15.33 estão à suscetibilidade à leucemia e ao risco de câncer de pulmão.
CALVELLO <i>et al.</i> , 2018	Estudo de Coorte	Alternativamente, spliced variantes de hTERT geram diferentes atividades de telomerase. O objetivo do estudo foi determinar o papel de diferentes isoformas hTERT na regulação da expressão da telomerase em pacientes com LMA.
ALLEGRA, <i>et al.</i> 2017	Revisão integrativa	Essa revisão aborda sobre a expressão da telomerase e alterações genéticas nos tipos mais relevantes de doenças hematológicas. A erosão dos telômeros prejudica a capacidade das células-tronco hematopoiéticas de se replicarem efetivamente, resultando clinicamente em falha da medula óssea.
ESKANDARI, <i>et al.</i> 2018	Estudo caso- controle	A transcriptase reversa da telomerase humana (TERT) é essencial para a manutenção do comprimento do DNA do telômero. O polimorfismo afeta a expressão de TERT e a atividade da telomerase.
HANDA <i>et al.</i> , 2019	Estudo transversal	Células imortalizadas mostram telômeros estáveis mantidos pela ativação da telomerase e potencial proliferativo ilimitado. A atividade da telomerase elevada foi encontrada no estágio avançado da maioria dos cânceres comuns, incluindo MDS e leucemia aguda.

ARTIGO/ANO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS INFORMAÇÕES
LANSDORP, 2017	Revisão integrativa	Essa revisão examina alguns princípios da biologia dos telômeros, e relaciona como a função do telômero, a atividade da telomerase e as mutações no TERC ou TERT estão envolvidas na insuficiência da medula óssea, leucemias e outros tipos de câncer.
WYSOCZANSKA <i>et al</i> , 2019	Estudo caso- controle	O gene da transcriptase reversa da telomerase humana codifica a subunidade catalítica da telomerase, essencial para a manutenção do comprimento dos telômeros. O objetivo do estudo foi descobrir se a variabilidade dentro do gene TERT poderia estar associada ao comprimento dos telômeros e ao desenvolvimento da doença em pacientes não tratados com leucemia linfocítica crônica.
GUIÈZE <i>et al</i> , 2016	Estudo Compreensivo	TP53 está envolvida em resposta celular em telômeros disfuncionais, e sua inativação é o prognóstico mais forte para leucemia linfocítica crônica.
GHASEMIMEHR <i>et al</i> , 2018	Estudo experimental	Terapia para câncer com alvo na telomerase tem recebido grande atenção porque a telomerase é expressada em quase todas as células cancerígenas, mas é inativada na maioria das células somáticas normais.

Fonte: Dados da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A formação e progressão do câncer resultam no acúmulo de mutações genéticas nas células. Como todas as células são expostas à mutagênicos em cada divisão celular e os animais maiores passam por mais divisões celulares e experimentam mais exposição mutagênica, o risco de câncer em desenvolvimento deve ser teoricamente maior em espécies com tamanhos corporais maiores e vida útil mais longa (YUAN; LARSSON; XU, 2019).

A leucemia é um tipo de câncer que se desenvolve nas células do tecido sanguíneo e se caracteriza por uma proliferação exacerbada dessas células. Tal multiplicação ocasiona um acúmulo de células jovens anormais imaturas que se tornam cancerígenas, não sofrem o processo de apoptose e nem funcionam adequadamente, substituindo as células híidas na medula óssea, desenvolvendo a doença. Tal patologia pode ser dividida em aguda ou crônica, dependendo da velocidade de evolução e, a depender do tipo de célula afetada, estas podem ainda ser caracterizadas em leucemia mieloide ou linfocítica, sendo os glóbulos brancos o tipo de célula do sangue que se tornam câncer com maior frequência (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Para todos os tipos de leucemia, a estimativa desse tipo de câncer no Brasil é de 5.940 casos novos em homens e 4.530 em mulheres a cada ano (INCA, 2018). No ranking mundial, entre os cânceres mais incidentes, as leucemias ocupam a 11ª posi-

ção e quanto à mortalidade por câncer, o 10º lugar (WHO, 2014). As leucemias em geral, podem ser causadas por fatores extrínsecos como radiação, substâncias químicas e agentes infecciosos específicos ou fatores intrínsecos ligados a desordens genéticas que envolvem os mecanismos de apoptose e senescência celular (INCA, 2012).

Anormalidades no cromossomo e nos genes são responsáveis pelo aparecimento da leucemia, estando extremidades cromossômicas anormais, rearranjos e aneuploidia envolvidos na leucogênese. No terminal cromossômico de cada célula está localizado o telômero, sequências repetidas de DNA que atuam, mantendo a estabilidade genômica, a integridade cromossômica e reconhecimento de DNA danificados. A estabilidade do telômero depende da integridade de proteínas associadas a ele denominadas de *Shelterin complex*, que é um importante grupo de proteínas formados por seis subunidades (TRF1, TRF2, POT1, hRAP1, TIN2 e TPP1) que juntas atuam na determinação do tamanho do telômero por meio do recrutamento da telomerase (BHAT *et al.*, 2019; CALVELLO *et al.*, 2017).

A telomerase é uma enzima ribonucleoproteica, expressada pelas células germinativas e células tronco, que atua na manutenção do comprimento do telômero por meio da diminuição do atrito telomérico, e sua forma de atuação possui três etapas (FIORINI; SANTONI; COLLA, 2018). A primeira consiste na ligação da sequência curta de telômeros na extremidade da matriz 3' do cromossomo ao domínio do RNA; a segunda, na elongação cujo objetivo é a adição de nucleotídeos, e a terceira na translocação, que possibilita o uso do mesmo sítio de ligação (ALLEGRA *et al.*, 2017).

O complexo da telomerase envolve a transcriptase reversa da telomerase humana (hTERT), que catalisa a adição de repetições teloméricas e pode regenerar e estabilizar o encurtamento do telômero, permitindo uma proliferação celular ilimitada; a subunidade de RNA (TERC), que serve como um molde para essa atividade, e as proteínas do Shelterin (ESKANDARI *et al.*, 2018; CALVELLO *et al.*, 2018).

Em seres humanos, o comprimento médio dos telômeros é de cerca de 10 a 15 kb no nascimento e diminui na taxa de 40 a 200 pb por divisão, permitindo cerca de 200 divisões celulares em leucócitos, é observado ainda nos anos iniciais de vida (> 1 kb/ ano), enquanto mais tarde a taxa se reduz para cerca de 20-60 bp/ ano durante a vida adulta (ZHANG *et al.*, 2015). O encurtamento do telômero é um processo natural que ocorre nas células somáticas a cada nova divisão.

À medida que essa proliferação aumenta, a célula atinge um nível crítico de encurtamento que caracteriza a senescência celular. Em contraste a este mecanismo, as células cancerígenas apresentam telômeros estáveis mantidos pela ativação da telomerase, que impede o envelhecimento celular e garante a "imortalidade" dessas células. A cada nova divisão celular a repetição telomérica é perdida devido a incapacidade da DNA polimerase de duplicar as extremidades dos cromossomos e a perda dessa repetição resulta no encurtamento do telômero e na deficiência de encobrir corretamente a extremidade deletada (HANDA *et al.*, 2019).

Quando o telômero atinge um limite de comprimento ele se torna disfuncional e recruta a proteína p53, responsável por assegurar a integridade genômica mediante mecanismos de apoptose e senescência celular. Tal limite de encurtamento resulta

na perda da proteção do telômero, levando à instabilidade cromossômica que limita o crescimento de muitas células somáticas e atua como mecanismo de supressão tumoral. (GUIÈZE *et al.*, 2016; LANSDORP, 2017).

Por outro lado, a manutenção de longos telômeros pode facilitar a tumorigênese uma vez que a célula fica disposta a uma senescência retardada, com maiores chances de aparecimento de anormalidades genéticas, confirmando que tanto um encurtamento exagerado do telômero quanto o alongamento favorecem a carcinogênese, sendo mutações na telomerase fatores de risco genéticos para o aparecimento de cânceres nas células sanguíneas devido a um atrito progressivo do telômero e atividade da telomerase aumentada (ESKANDARI *et al.*, 2018).

A telomerase é inativa e suprimida na maioria das células somáticas normais. No entanto, em casos de leucemia, mutações nos genes TERC e TERT podem causar insuficiência na medula óssea, bem como anemia aplástica. Desse modo, alterações no gene TERT resultam na manutenção do comprimento do telômero e consequente imortalidade celular pelo aumento da expressão da enzima telomerase, que irá permitir que as células cancerígenas desativem a apoptose, morte programada da célula, e continuem a se proliferar descontroladamente (BHAT *et al.*, 2019).

As células cancerígenas possuem mecanismos que atuam, estabilizando os telômeros durante o seu encurtamento para limitar a instabilidade genômica e escapar da ação antiproliferativa determinada pela disfunção telomérica. Desse modo, sua estrutura é frequentemente associada com a evolução de neoplasias uma vez que quase 90% dos cânceres possuem mecanismos adaptativos que garantem a ativação da telomerase para assegurar sua proliferação (GHASEMIMEHR *et al.*, 2018).

Variabilidade genética entre os genes pode modular o tamanho do telômero e constitui um fator de risco para o surgimento de cânceres e neoplasias. A reação causada por defeitos no telômero de células que apresentam DNA danificados irão resultar em fusões de suas extremidades, aneuploidias e seleção de células com telômeros mais resistentes. Assim, a leucemia é influenciada por um complexo genético heterogêneo e fatores microambientais que resultam em diferentes casos clínicos a depender do local afetado e dano causado (WYSOCZANSKA *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Desse modo, é perceptível o papel que o telômero e a telomerase exercem no desenvolvimento da leucemia por meio de mecanismos que possibilitam que a célula interrompa seu ciclo normal e mantenha o tamanho do telômero, favorecendo o surgimento de anormalidades genéticas, bem como a probabilidade maior de carcinogênese.

Logo, podemos perceber a importância da vitalidade do telômero quanto ao seu processo normal de encurtamento, uma vez que processos inflamatórios e estresse oxidativo podem influenciar em sua atividade, promovendo uma desregulação de sua função e potencializando os riscos de desenvolvimento de células cancerígenas mediante sua afecção podendo assim ocasionar leucemia.

REFERÊNCIAS

ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. **Leucemia**. 14 de março de 2016. Disponível em: <http://abrale.org.br/doencas/leucemia>. Acesso em: 10 set. 2019.

ALLEGRA, A. *et al.* Telomerase and telomere biology in hematological diseases: A new therapeutic target. **Leukemia Research**, v. 56, p. 60-74. Maio 2017.

BHAT, R. *et al.* Association of newly identified genetic variant rs2853677 of TERT with non-small cell lung cancer and leukemia in population of Jammu and Kashmir, India. **BMC Cancer**, v.19, p. 493, maio 2019.

CALVELLO, C. *et al.* Alternative splicing of hTERT: a further mechanism for the control of active hTERT in acute myeloid leukemia. **Leukemia & Lymphoma**, v. 59, p. 702-709, jul. 2017.

ESKANDARI, E. *et al.* Leukocyte Telomere Length Shortening, hTERT Genetic Polymorphisms and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, p. 1515-1521, jun. 2018.

FIORINI, E; SANTONI, A; COLLA, S. Dysfunctional telomeres and hematological disorders. **HHS Public Access**, v. 100, p. 1-11, jan. 2018.

GHASEMIMEHR, N. *et al.* The telomere inhibitor MST-312 synergistically enhances the apoptotic effect of doxorubicin in the pre-B acute lymphoblastic leukemia cells. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 106, p. 1742-1750. Oct, out. 2018.

GUIÈZE, R. *et al.* Telomere status in chronic lymphocytic leukemia with TP53 disruption. **Oncotarget**, v. 7, n. 35, ago. 2016.

HANDA, H. *et al.* Human telomerase reverse transcriptase expression in a CD34-positive hematopoietic progenitor of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. **Hematological Oncology**, v. 4, p. 520-522, maio 2019.

HOFFBRAND A. V.; MOSS P. H. A. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

INCA. **Leucemia**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>. Acesso em: 10 set. 2019.

LANSDORP, P. Maintenance of telomere length in ML. **Blood Advances**, v. 25, p. 2467-2472, nov. 2017.

OLBERTOVA, H. *et al.* Telomere dynamics in adult hematological malignancies.

Biomedical Papers, v. 163, p. 1-7, jan. 2019.

PARK, H. *et al.* Dysregulation of Telomere Lengths and Telomerase Activity in

Myelodysplastic Syndrome. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 37, p. 195-203, fev. 2017.

VASINA, D. *et al.* Apoptotic Endonuclease EndoG Inhibits Telomerase activity and

Induces Malignant Transformation of Human CD4+ T Cells. **Biochemistry (Moscow)**,

v. 82, p. 24-37, jan. 2018.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Haematopoietic and lymphoid

malignancies. In: International Agency for Research on Cancer (IARC). **World**

Cancer Report. Lyon: IARC; 2014. p. 703-722

WYSOCZANSKA, B. *et al.* Variability within the human TERT gene, telomere length

and predisposition to chronic lymphocytic leucemia. **Onco Targets and Therapy**, v. 12, p. 4309-4320, maio 2019.

YUAN, X; LARSSON, C; XU, D. Mechanisms underlying the activation of TERT

transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players.

Oncogene, v. 34, p. 6172-6183, ago. 2019.

ZHANG, X. *et al.* Ageing and the telomere connection: Na intimate relationship with

inflammation. **Ageing Research Reviews**, v. 25, p. 55-69, jan. 2016.

Data do recebimento: 10 de dezembro de 2019

Data da avaliação: 30 de janeiro de 2020

Data de aceite: 3 de fevereiro de 2020

1 Acadêmica do curso de Medicina pelo Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL.

E-mail: leticia.carla@souunit.com.br

2 Acadêmica do curso de Medicina pelo Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL.

E-mail: larissa.cristina00@souunit.com.br

3 Professor do curso de Medicina pelo Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL.

E-mail: jaimsimoes@hotmail.com

