

I SEMANA ACADÊMICA INTEGRADA
Cocriar, Viver, Inovar, Despertar (COVID)
Temáticas para Superar a Pandemia

TELÔMEROS E SAÚDE HUMANA: UMA NOVA VISÃO PARA UMA VELHA HISTÓRIA

Kahl VFS¹

1. Telomere Length Regulation Unit, Children's Medical Research Institute (CMRI), Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, Australia

E-mail: vkahl@cmri.org.au

No início dos anos 70, A. Olovnikov descobriu que os cromossomos não tinham habilidade de replicarem suas porções finais de forma completa. Essa idéia foi complementada pela teoria do limite da divisão celular, de L. Hayflick. Ambos cientistas concluíram que sequências de DNA são perdidas a cada divisão celular, e quando essa perda atinge um nível crítico, a célula não mais se divide. Em outras palavras, eles haviam identificado os telômeros e o “*end-replication-problem*”. Logo depois, E. Blackburn e seu time identificaram a incomum estrutura telomérica da repetição da sequência de DNA TTAGGG. Eles descobriram que telômeros e a enzima telomerase protegem os cromossomos. O estudo da biologia dos telômeros passou a ser focado no desencadeamento da senescência celular, levando a envelhecimento e, em caso de crise telomérica, o desencadeamento de câncer. O comprimento telomérico passou a ser visto então como um excelente marcador de envelhecimento e potencial diagnóstico e alvo para estratégias de tratamento de tumores. Muitos métodos de medição de tamanho de telômeros foram desenvolvidos e aprimorados desde os anos 80, e são amplamente utilizados na pesquisa básica, epidemiologia e clínica médica. Porém, estudos mais recentes mostram que a integridade telomérica é ainda mais relevante no que diz respeito à saúde humana. Evidências sólidas mostram que os telômeros não são compostos apenas da sequência canônica mais conhecida, mas que, de fato, contêm variantes. A porção subtelomérica dos cromossomos também apresenta grande variação na composição de suas repetições, as quais são específicas de cada cromossomo. Tais evidências levantam questões como: existe uma preferência de encurtamento dependendo da proporção e localização das variantes nos (sub)telômeros? A frequência de variantes predispõe alguns telômeros a mais danos que outros? Além da estrutura, as funções teloméricas também são mais amplas do que se supunha: remodelagem da cromatina, modificações da estrutura nuclear, acesso e repressão da resposta de danos ao DNA, entre outras, são algumas das funções às quais os telômeros contribuem ativamente. É cada vez mais claro que não apenas o encurtamento telomérico exerce efeitos na saúde humana, mas o fato de telômeros participarem muito além de apenas na senescência celular causada pelo *end-replication-problem* é o que também os faz estarem associados a diversas patologias humanas.

Suporte Financeiro: Children's Medical Research Institute; University of Sydney Faculty of Medicine and Health, KickStart Grant 2019; Cure Cancer Australia PdCCRs Grant #1160171