

ENVELHECIMENTO E A REGULAÇÃO DA DIVISÃO CELULAR

Jessyka Mariane Cruz Silva ¹

Iago Alexandre da Silva ²

Kelen Jussara Tavares Caminha ³

Paulo Fernando da Silva ⁴

Francisco Ronner Andrade da Silva ⁵

INTRODUÇÃO

Células de mamíferos envelhecidas podem parar de se dividir e entrar na senescência se estiverem danificadas ou tiverem telômeros defeituosos. A senescência protege contra a formação de tumores, e os genes supressores de tumor incluem alguns que regulam a divisão celular e levam à senescência. Duas vias - uma envolvendo o gene supressor de tumor p53, a outra envolvendo o gene supressor de tumor RB - levam a uma interrupção da divisão seguida por apoptose (suicídio celular) ou senescência (interrupção da divisão celular). Estudos de genes mutantes da p53 têm apoiado a ideia de que o aumento da proteção do tumor pela p53 pode encurtar o tempo de vida de camundongos.

À medida que as células dos mamíferos envelhecem, elas param de se dividir. Possivelmente, isso protege as células contra o desenvolvimento do câncer, uma vez que muitos genes que afetam o envelhecimento celular foram descobertos como supressores de tumor.

As taxas de câncer aumentam acentuadamente com a idade. Esse é um indício importante de que existe alguma conexão entre o envelhecimento e a regulação da divisão celular. Embora os cânceres da infância sejam raros, os cânceres entre os idosos são comuns. Os poucos tratamentos que retardaram o envelhecimento, como a restrição calórica e a inibição da insulina / fator de crescimento 1 semelhante à insulina, também retardam o início do câncer. Esse resultado comum é um tanto inesperado, já que o câncer é marcado principalmente pela divisão celular descontrolada, um estado celular imortal.

O nascimento da pesquisa sobre a célula

Em 1961, o envelhecimento celular foi descrito pela primeira vez por Hayflick e Moorhead. Eles mostraram que as células humanas em cultura não se dividem indefinidamente, mas atingem um limite (chamado de limite Hayflick) de replicação e impedem toda divisão posterior.

As células se aproximam desse limite retardando suas divisões e entrando na senescência celular, um período inativo. Recentemente, para células danificadas, essa via de progressão celular tem sido considerada uma alternativa à apoptose (suicídio celular). Tanto o dano ao DNA quanto a replicação insuficiente dos telômeros são sinais comuns que levam a esses eventos. Quando a célula não ativa nenhuma dessas vias, ela pode se tornar cancerosa (Campisi & Yaswen 2009; Campisi 2009).

¹ Graduando do Curso de Nutrição da Faculdade São Francisco da Paraíba - FASP, jessykamelacruz@hotmail.com;

² Graduando do Curso de Farmácia da Faculdade São Francisco da Paraíba - FASP, iagoalexandredasilva@gmail.com;

³ Mestre em Terapia Intensiva e Enfermeira Assistencial do Hospital Universitário Júlio Bandeira - HUJB, kelenjpa@gmail.com;

⁴ Doutor pelo Curso de Nutrição da Faculdade São Francisco da Paraíba - FASP, cap_fernando12@hotmail.com;

⁵ Professor orientador: Fisioterapeuta, Mestre em Terapia Intensiva e Professor da Faculdade São Francisco da Paraíba - FASP, ronner_andrade@hotmail.com.

Os sinais que levam à formação de tumores podem iniciar dois caminhos diferentes. O primeiro é uma via envolvendo a proteína supressora de tumor p53, codificada pelo gene p53, e a segunda inclui outro supressor tumoral, a proteína retinoblastoma (Rb), codificada pelo gene do retinoblastoma (Rb). Ambas as vias levam a uma parada transitória na divisão celular e depois à apoptose ou à senescência. Se um erro na sinalização fizer com que a célula não sofra apoptose ou entre na senescência, essas vias também resultarão na formação de tumor.

Como sabemos que os supressores de tumor afetam o envelhecimento?

Uma parte importante da compreensão de como esses sistemas funcionam para controlar a divisão celular foi a descoberta de que o p53 afeta tanto o câncer quanto o envelhecimento. Tyner *et al.* (2002) elaboraram uma estratégia genética em camundongos para comparar os efeitos da ausência de p53 ou uma proteína p53 menor que a normal. As duas linhas de ratinho transgênicas mutantes tinham uma deleção completa do gene p53 (p53-) ou uma forma truncada de p53 (p53m, mutante) que não possuía os primeiros seis exões do gene p53.

A primeira metade do estudo comparou três grupos de camundongos: grupo 1, p53+ / p53- (deleção de uma cópia de p53); grupo 2, p53+ / p53m (mutante de deleção parcial); e grupo 3, p53+ / p53+ (tipo selvagem, normal). Curiosamente, nenhum dos camundongos do grupo 2, com a proteína p53 truncada, desenvolveu tumores que ameaçam a vida, enquanto 45% do grupo 3 (tipo selvagem) e mais de 80% do grupo 1 desenvolveram tumores com risco de vida. Os murganhos do Grupo 2 também tinham uma duração intermédia de vida a meio caminho entre o tempo de vida muito curto do grupo 1 e o tempo de vida mais longo dos murganhos de tipo selvagem do grupo 3. A conclusão desses dados é que a mutação parcial do p53 reduziu a incidência de câncer e, ao mesmo tempo, pareceu causar um déficit no tempo de vida, não um tempo de vida prolongado.

Os autores também observaram que os camundongos do grupo 2 desenvolveram fenótipos característicos de camundongos velhos, como crescimento lento do cabelo e espinhas corcundas devido a alterações esqueléticas, mais cedo do que os camundongos selvagens.

Na segunda metade do estudo, Tyner e colegas perguntaram se o mutante p53 funcionava de maneira diferente na presença de p53 normal. Eles criaram uma linhagem de camundongos transgênicos adicionais com alelos mutantes p53- / p53m e descobriram que esses camundongos não tinham a proteção forte contra tumores e exibiam um efeito de vida útil muito menor. Então o mutante p53 de alguma forma precisava trabalhar em conjunto com o p53 normal para ter um efeito. Como uma observação geral, os pesquisadores relataram que as células do heterozigoto p53+ / p53m se mostraram cerca de três vezes mais difíceis de transformar que as células do tipo selvagem. Assim, apesar de essas células serem resistentes ao câncer, essa formação de p53+ / p53m também causou envelhecimento precoce. De fato, a atividade de p53 nestes heterozigóticos pareceu ser notavelmente mais elevada do que a sua atividade no tipo selvagem. Parecia que tal mudança, a priori, seria boa contra o câncer e a senescência, mas acabou não sendo o caso.

Mais tarde, Moore *et al.* demonstraram que em células cultivadas com a mesma mutação causando a proteína p53 truncada, esta proteína truncada entrou no núcleo e colocalizou com a p53 normal. Eles também estudaram a meia-vida da proteína p53 dentro das células e descobriram que os heterozigotos com uma cópia da p53 mutante tiveram um aumento de cerca de três vezes na estabilidade da proteína p53 normal, comparado à estabilidade apenas no tipo selvagem, significando estabilidade da proteína p53. A proteína foi melhorada ao longo do normal. Esses resultados em células cultivadas se estenderam e confirmaram o estudo conduzido por Tyner *et al.* em ratos. Além disso, esta foi a primeira via de resposta da divisão

celular descoberta a funcionar via p53 e claramente modula a incidência de câncer e o envelhecimento.

Na via Rb, que pode sinalizar a saída do ciclo de divisão celular, eventos como danos no DNA ou replicação insuficiente levando a telômeros curtos nas extremidades dos cromossomos causam diminuição da sinalização de CDK. Isso, por sua vez, aumenta a atividade da proteína quinase Rb e, conseqüentemente, aumenta a atividade do fator de transcrição E2F. Qual é o significado do E2F? Este fator de transcrição se liga aos promotores das subunidades de RNA polimerase e outras proteínas necessárias para a fase S começar, e isso ajuda a iniciar a divisão celular (Campisi 2003; Weinberg 1995). Assim, parece que ambas as vias p53 e Rb colidem com os mesmos mecanismos de controle do ciclo celular.

METODOLOGIA

Foram feitas pesquisas relacionadas à senescência celular, a diminuição da sua divisão e a apoptose, abrangendo inúmeros documentos que abordavam de maneira confiável os dados necessários para que se chegasse ao objetivo proposto, e tomado como base o estudo feito em camundongos, estratégia esta realizada em 2002 por Tyner *et al.*, que comparou de modo preciso os efeitos da ausência de p53 ou uma proteína p53 menor que a normal.

DESENVOLVIMENTO

A presente pesquisa se deu, especialmente, através de estudos expostos por autores como Hayflick e Moorhead (1961), Weinberg (1991), Tyner *et al.* (2002), Campisi (2003) e Yaswen (juntamente com o Campisi em 2009).

Cada estudo encontrado foi de enorme valia, acrescentando dados que corroboraram desde o desenvolvimento até a conclusão, e mostraram que, com o decorrer dos anos, a ciência avança de modo benéfico encontrando cada vez mais medidas profiláticas na prevenção contra o câncer provocado pelo envelhecimento celular, bem como a constante busca do tratamento para indivíduos que já apresentam o primeiro estágio da condição.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Hayflick e Moorhead, em 1961, falaram pela primeira vez acerca da senescência celular, mostrando que as células humanas atingem um limite de replicação, denominado “limite Hayflick”.

Em 2002, Tyner *et al.* elaboraram uma estratégia genética em camundongos afim de comparar os efeitos da ausência/baixa disponibilidade de p53, chegando a conclusão de que a manutenção parcial da proteína em questão, a p53, reduz a incidência de câncer, e, ao mesmo tempo, parece causar um déficit no tempo de vida.

Desde 1991, Weinberg já apontava fatores que auxiliam na divisão celular, apontamentos estes também expostos por Campisi em 2003.

Campisi & Yaswen apontaram, em 2009, possíveis motivos que levariam uma célula a se tornar cancerosa.

Moore *et al.* estudaram acerca do cultivo das células em conjunto com a meia-vida da proteína p53 dentro destas, e descobriram que os heterozigotos com uma cópia da p53 mutante tinham um aumento de cerca de três vezes na estabilidade da proteína p53 normal, confirmando o estudo conduzido por Tyner *et al.* em ratos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notável o quanto a ciência busca, sem medir esforços, elucidar os principais motivos que provocam o desenvolvimento de doenças graves, tais como o câncer. São inúmeros os estudos voltados à busca de medidas profiláticas, de tratamentos eficazes, e até mesmo da cura.

De acordo com os dados encontrados, observa-se o ser humano chega cada vez mais perto da tão sonhada cura do câncer, porém ainda há muito o que se fazer em relação. Deste modo, se faz necessário que a ciência invista cada vez mais em pesquisas, na implantação de políticas públicas relacionadas à manutenção da saúde e na conscientização da população em prol da adoção de hábitos de vida saudáveis.

Palavras-chave: Senescência celular, Apoptose, Câncer, Regulação da divisão celular, Formação de Tumores.

REFERÊNCIAS

Campisi, J. Cancer and ageing: **Rival demons?** *Nature Reviews Cancer* **3**, 229–249 (2003)

Campisi, J. & d'Adda do Fagagna, F. **Cellular senescence: When bad things happen to good cells.** *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **8**, 729–740 (2007).

Campisi, J. & Yaswen, P. **Aging and cancer biology, 2009.** *Aging Cell* **8**, 221–225 (2009).

Hayflick, L. & Moorhead, P. S. **The serial cultivation of human diploid cell strains.** *Experimental Cell Research* **25**, 585–621 (1961).

Moore, L., *et al.* **Aging-associated truncated form of p53 interacts with wild-type p53 and alters p53 stability, localization, and activity.** *Mechanisms of Ageing and Development* **128**, 717–730 (2007).

Tyner, S. D., *et al.* **P53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes.** *Nature* **415**, 45–53 (2002).

Weinberg, R. A. **The retinoblastoma protein and cell cycle control.** *Cell* **81**, 323-330 (1995).