

RELAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DA TELOMERASE NO DESENVOLVIMENTO DA ANEMIA APLÁSTICA, UMA REVISÃO NARRATIVA

Déborah Raila Luz da Silva Soares¹
Manuela Alves da Silva²
Samara Clementino Soares³
Teodomiro Ferreira dos Santos Filho⁴
Iaponira Sales de Oliveira⁵

RESUMO

A anemia é uma condição patológica que normalmente indica a presença de alguma doença basilar. Dentre elas, a anemia aplástica, é uma condição clínica de baixa incidência, as causas são desconhecidas e os sinais clínicos não são evidentes. As mutações na enzima telomerase são consideradas causas que levam ao aparecimento da patologia, logo a compreensão dos distúrbios que acometem a telomerase e os telômeros são de extrema relevância. Nessa conjuntura, o objetivo geral do trabalho foi analisar os estudos sobre o papel da telomerase na anemia aplástica. O presente trabalho tratou-se de uma revisão narrativa, na qual constitui uma análise dos documentos disponíveis acerca do tema definido, para a realização foram usadas as seguintes bases de dados: National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Sciencedirect, foram incluídos no estudo, artigos publicados no idioma inglês, português e espanhol entre os anos de 2017 a 2022, trabalhos que não estavam de acordo com objetivo do estudo foram devidamente excluídos. A análise dos artigos indica que determinadas mutações que acometem a enzima telomerase e os telômeros são determinantes para o desenvolvimento de determinadas telomeropatias, como a anemia aplástica. Foram identificados que os pacientes com telômeros encurtados, possuem genes patogênicos que estão associados a telomerase, e esses podem comprometer a regulação da enzima, além disso, o encurtamento dos telômeros causa a falência da medula óssea e imunodeficiência nos pacientes. Dessa forma, a anemia aplástica é uma doença considerada rara e de alta letalidade, entretanto, os estudos acerca dos aspectos etiológicos ainda são escassos principalmente os que evidenciam a relação das alterações da telomerase e dos telômeros com o surgimento da doença, sendo de extrema importância o desenvolvimento de novas pesquisas sobre a temática.

Palavras-chave: Anemia Aplástica, Telomerase, Telomeropatias.

¹ Graduada do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba - PB, deborahluz98@gmail.com;

² Graduanda pelo Curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba - PB, manuela.silva@aluno.uepb.edu.br ;

³ Graduanda pelo curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba - PB, samara.soares@aluno.uepb.edu.br ;

⁴ Graduando do curso de Farmácia da UNIFACISA – PB, teodomiro.filho@maisunifacisa.com.br;

⁵ Professor orientador: Doutora em desenvolvimento e meio ambiente - UFRN. Docente na Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, iaponira@servidora.uepb.edu.br ;

A anemia é uma condição patológica que normalmente indica a presença de alguma doença basilar, sendo provocada pelas alterações sistêmicas que normalmente emergem devido a mutações genéticas e modificações que ocorrem no meio ambiente. (SCHEINBERG, 2011)

Dentro desse contexto, a anemia aplástica, também chamada de aplasia medular é um tipo de anemia, caracterizada pela ocorrência de um fenômeno denominado de pancitopenia, em que ocorre a diminuição expressiva das células hematológicas da medula óssea, ademais, também se observa eventos de trombocitopenia no qual ocorrem sangramentos, e neutropenia, ou seja, diminuição expressiva dos neutrófilos. (SCHEINBERG, 2011; SILVA et al., 2018). Na anemia aplástica, a medula óssea mantém sua forma estrutural, uma vez que, células de gordura substituem o local das células denominadas de hematopoiéticas, a doença é considerada rara e com alta taxa de letalidade e é responsável pela destruição de células hematopoiéticas e progenitoras, por meio da mediação de linfócitos. (RODRIGUES et al., 2018; COSTARDI et al., 2021)

Com relação aos aspectos epidemiológicos, a anemia aplástica é uma condição clínica de baixa incidência, logo, o conhecimento acerca das intervenções apropriadas diante dos casos, é pouco disseminado e a complexidade da patologia é considerada elevada (FERREIRA et al., 2021)

No que tange à etiologia, em cerca de 70% dos pacientes, a anemia aplástica é considerada idiopática, isto é, as causas são desconhecidas, e os sinais clínicos não são evidentes, desse modo, o processo de diagnóstico é tardio, elevando a taxa de mortalidade, em contrapartida, em determinados casos, o desenvolvimento da doença está diretamente correlacionado ao contato com agentes externos tóxicos, como elementos físicos, químicos e também biológicos, entretanto, a forma como esses compostos atuam é desconhecida.

Além disso, as mutações na enzima telomerase também são consideradas causas que levam ao aparecimento da patologia, desse modo, alguns estudos vêm sendo desenvolvidos com foco na relação entre a telomerase e a anemia aplástica e na compreensão de como as alterações na enzima podem acarretar no aparecimento da patologia (CHATTERJEE, 2017; SILVA et al., 2018).

Nessa conjuntura, a compreensão dos distúrbios que acometem a telomerase e os telômeros são de extrema relevância. Dentro dessas perspectivas, a realização do presente artigo foi motivada devido a importância de compreender as possíveis alterações na enzima que podem levar ao desenvolvimento da anemia aplástica e assim, analisar possíveis

estratégias que possam retardar ou até mesmo evitar a manifestação da doença. Logo, o principal objetivo do trabalho foi analisar os estudos sobre o papel da telomerase na anemia aplástica.

Para a realização da presente pesquisa, foi feita uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, os trabalhos utilizados foram exclusivamente artigos científicos localizados por meio da utilização de descritores específicos e presentes nas seguintes bases de dados: PubMed (National Library of Medicine), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Sciencedirect, desse modo, apenas artigos que estavam de acordo com o objetivo do trabalho foram selecionados e trabalhos que não estavam de acordo com objetivo do estudo foram devidamente excluídos.

Com foco nos resultados, por meio da análise dos trabalhos notou-se que determinadas mutações que acometem a enzima Telomerase e os Telômeros são determinantes para o desenvolvimento de determinadas telomeropatias, como a Anemia Aplástica. doença. Porém, outros fatores devem ser considerados, já que, em algumas pesquisas, se observa que as variantes não interferem diretamente na regulação enzimática.

Em suma, o que se percebe é que os estudos demonstram posicionamentos divergentes, sendo assim, não há consenso entre os autores, logo, é clara a necessidade de novas investigações acerca do tema abordado.

METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão narrativa, na qual constitui uma análise dos documentos disponíveis acerca do tema definido, cujo objetivo é discutir sobre uma determinada temática. (ROTHER, 2007)

Para a realização da presente revisão narrativa, foram usadas as seguintes bases de dados: PubMed (National Library of Medicine), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Sciencedirect, foram incluídos no estudo, artigos publicados no idioma inglês, português e espanhol. Com relação ao processo de pesquisa, foi usada a combinação dos seguintes descritores: Anemia, Aplastic and Telomerase que foram devidamente obtidos nos Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e no Medical Subject Headings (MeSH) e cruzados com o operador booleano “AND”.

Os artigos foram selecionados com base em critérios de inclusão, desse modo, apenas documentos com acesso livre, publicados entre o ano de 2017 a 2022, com idioma português, inglês e espanhol e que estavam de acordo com o objetivo do trabalho foram selecionados,

logo, trabalhos que não seguiam esses critérios foram devidamente excluídos. Os artigos foram inicialmente selecionados com base na leitura do título, dos resumos e abstracts, e posteriormente foram submetidos a uma leitura integral e rigorosa.

REFERENCIAL TEÓRICO

De acordo com Young (2013) a anemia aplástica era vista dentro do seu contexto histórico como isolada das outras doenças que afetam o sistema circulatório, sendo considerada uma doença estranha, rara e regularmente fatal. A primeira descrição de um caso de anemia aplástica foi feita por Paul Ehrlich em 1885, a terminologia “anemia aplastique” originada com Vaquez em 1904, e a descrição de suas características clínicas foram feitas por Cabot e outros patologistas no início do século XX (YOUNG, 2018).

No âmbito clínico, os pacientes identificados com Anemia Aplástica podem apresentar sintomas inespecíficos e variados que resultam da citopenia, ou seja, são decorrentes da diminuição dos níveis das células sanguíneas no corpo, os quais estão anormalmente baixos, causando palidez, dor de cabeça, anemia, falta de energia, sangramento da mucosa, hematomas/petéquias, menorragia com trombocitopenia e febre com ou sem evidência de infecção com neutropenia (FURLONG; CARTER, 2020). Outra característica clínica comumente observada é a presença de telômeros curtos nas subpopulações de células do sangue periférico, isso ocorre mesmo não havendo mutações na maquinaria que realiza a manutenção dos telômeros (BÄR et al., 2016).

Por conseguinte, salienta-se que a anemia aplástica pode se desenvolver em qualquer fase da vida, no entanto indivíduos jovens que estão dentro da faixa etária de 10 á 25 anos e idosos com mais de 60 anos tem apresentado uma predisposição maior para desenvolver essa doença, nota-se também que não há diferença significativa da ocorrência em ambos os sexos (WANG; LIU, 2019). Ademais, Wang e Liu (2019) ainda relatam que a anemia aplástica pode ser classificada como congênita ou adquirida, sendo a forma hereditária rara.

Dentro desse contexto, os fatores genéticos podem desempenhar um importante papel na patogênese da anemia aplástica, incluindo mutações em células somáticas, suscetibilidade genética e mutações no gene da telomerase e telômeros, (WANG; LIU, 2019). No que se refere aos telômeros, estes estão localizados nas extremidades dos cromossomos eucarióticos, sendo considerados estruturas nucleoprotéicas especializadas formadas por sequências repetidas de bases nitrogenadas (TTAGGG em vertebrados), essas estruturas tem como finalidade proteger as extremidades do cromossomo, dessa maneira, são essenciais para manter a integridade desses, uma vez que, o encurtamento dos telômeros ocorre de forma gradativa ao longo da vida. (BLACKBURN, 2001).

Nessa perspectiva, as mutações genéticas que afetam a ação e função da Telomerase bem como a manutenção dos telômeros, são relevantes, já que estão relacionadas com o aparecimento de determinadas patologias, como as denominadas de telomeropatias. Dessa forma, os distúrbios que acometem a telomerase e os telômeros quando relacionados a anemia aplástica, retratam alteração no processo de regulação da Telomerase, assim como, o encurtamento severo dos telômeros que pode resultar em falência de células-tronco hematopoiéticas nos casos mais graves (GRILL; NANDAKUMAR, 2021).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das estratégias de busca foram recuperadas 119 referências bibliográficas, das quais 24 foram obtidas na PubMed, 60 na Science Direct e 35 na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), 7 referências duplicadas foram excluídas. Após a leitura do título, resumos e abstracts, 90 referências foram devidamente excluídas, uma vez que, não estavam de acordo com os critérios pré-estabelecidos. Dessa forma, 22 artigos foram submetidos à leitura integral, e após isso, apenas 16 artigos foram incluídos para a realização da presente revisão narrativa.

A análise de determinados estudos incluídos na Revisão Narrativa, indica que determinadas mutações que acometem a enzima Telomerase e os Telômeros são determinantes para o desenvolvimento de determinadas telomeropatias, como a Anemia Aplástica. Dessa forma, variantes presentes nos genes relacionados aos telômeros podem ter relação com o aparecimento da doença. Porém, outros fatores devem ser considerados, já que, em algumas pesquisas, se observa que as variantes não interferem diretamente na regulação enzimática. (ARIAS- SALGADOS et al., 2019)

Dentro dessas perspectivas, de acordo com a pesquisa de Arias-Salgado et al (2019), pacientes afetados com telomeropatias, como a anemia aplástica, possuem variantes patogênicas nos genes relacionados à telomerase. Em concordância, o estudo Gutierrez-Rodrigues et al (2018), realizado com pacientes portadores de anemia aplástica e outros distúrbios, também observou que esses indivíduos apresentavam uma variante patogênica que estava relacionada a telomerase e também aos genes associados ao telômeros. Ademais, consoante a Tang et al (2018), mutações específicas comprometem bastante a atividade da telomerase e estão associadas à anemia aplástica.

Em corroboração, o trabalho de Alder et al (2018), analisou que pacientes com Telômeros encurtados, possuem genes patogênicos que estão associados a Telomerase, e que esses comprometem a regulação da enzima, além disso, o encurtamento dos telômeros foi responsável por causar a falência da medula óssea e imunodeficiência nos pacientes.

Em contrapartida, segundo Melguizo-Sanchis et al (2018), em sua pesquisa se observou que a Telomerase exerceu normalmente o seu papel de regulação, dessa forma, a responsabilidade acerca do encurtamento dos Telômeros foi atribuído ao atrito enfrentado por esses em células hematopoiéticas e progenitoras durante o evento de diferenciação celular. Da mesma forma, o trabalho de Calado et al (2008), constataram que a telomerase efetuou sua atividade regulatória, entretanto, o processo de alongamento dos telômeros não ocorreu de maneira satisfatória, o que indica que outros fatores estão associados com a falha do processo de regulação.

Em linha, na pesquisa de Przychodzen et al (2018), a partir do processo de sequenciamento em pacientes com anemia aplástica, notou-se que as mutações associadas a Telomerase não estabelecem correlação com a patogênese. Dessa forma, de acordo com Tellechea et al (2022), a partir da avaliação de pacientes com anemia aplástica foi visto que durante o processo de diferenciação das células hematopoiéticas o alongamento dos telômeros e a regulação da telomerase foram preservados, esses resultados confere consistência aos obtidos por Hoffman, Rice e Skordalakes (2017), nos quais demonstram que as mutações não alteram a estabilidade da telomerase.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia aplástica é uma doença considerada rara e de alta letalidade, o desenvolvimento da patologia está associado a diversos fatores, entretanto, os estudos acerca dos aspectos etiológicos ainda são escassos, principalmente os que relacionam as alterações da telomerase e dos telômeros com o surgimento da doença, dessa forma, o desenvolvimento de pesquisas sobre a temática é de fundamental importância.

Dentro desse contexto, a partir da realização da pesquisa, foi possível observar o pequeno número de trabalhos publicados sobre tema nos últimos cinco anos, a causa pode estar relacionada a elevada complexidade do tema, a falta de investimentos financeiros e a ausência de interesse por parte dos pesquisadores em avaliar a relação específica entre telomerase e anemia aplástica, tendo em vista, a raridade da patologia.

A partir da análise dos estudos, foi possível observar que determinadas pesquisas associam o aparecimento da anemia aplástica com os genes variantes patogênicos relacionados à telomerase e aos telômeros, alterando o processo de regulação. Em oposição, outros trabalhos destacam que essas variantes não alteram a regulação da enzima, logo, outros fatores desconhecidos devem estar envolvidos com o desenvolvimento da anemia aplástica.

Com relação às limitações desta revisão narrativa, a não inclusão de estudos que não estavam disponíveis em idioma português, inglês e espanhol, podem justificar o quantitativo, ademais, a exclusão de documentos com acesso restrito, bem como, a utilização de apenas três bases de dados também são fatores limitantes.

Em suma, a partir das evidências encontradas, observa-se que os estudos demonstram posicionamentos divergentes, sendo assim, não há consenso entre os autores, logo, é clara a necessidade de novas investigações que avaliem a relação entre a telomerase e a anemia aplástica.

REFERÊNCIAS

ALDER, Jonathan K. et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 115, n. 10, p. 1-10, 20 fev. 2018. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1720427115>.

ARIAS-SALGADO, Elena G. *et al.* Genetic analyses of aplastic anemia and idiopathic pulmonary fibrosis patients with short telomeres, possible implication of DNA-repair genes. **Orphanet Journal Of Rare Diseases**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-12, 17 abr. 2019.7

BÄR, Christian et al. Telomerase gene therapy rescues telomere length, bone marrow aplasia, and survival in mice with aplastic anemia. **Blood**, [S.L.], v. 127, n. 14, p. 1770-1779, 7 abr. 2016. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-08-667485>.

BLACKBURN, Elizabeth H.. Switching and Signaling at the Telomere. **Cell**, [S.L.], v. 106, n. 6, p. 661-673, set. 2001. Elsevier BV.

CALADO, Rodrigo T. *et al.* Mutations in the SBDS gene in acquired aplastic anemia. **Blood**, [S.L.], v. 110, n. 4, p. 1141-1146, 15 ago. 2007. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-03-080044>.

COSTARDI, Jvv et al. RELATO DE CASO RARO: associação de anemia aplástica e linfoma de hodgkin. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 43, p. 59-60, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.102>.

CHATTERJEE, Shailja. Telomeres in health and disease. **Jornal Of Oral e Maxillofacial Pathology**, Índia, v. 21, n. 1, p. 87-91, abr. 2017.

FERREIRA, Aa et al. ASSISTÊNCIA MULTIDISCIPLINAR A PACIENTES COM ANEMIA APLÁSTICA. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 43, p. 546, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.062>.

FURLONG, Eliska; CARTER, Tina. Aplastic anaemia: current concepts in diagnosis and management. **Journal Of Paediatrics And Child Health**, [S.L.], v. 56, n. 7, p. 1023-1028, jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.14996>.

GRILL, Sherilyn; NANDAKUMAR, Jayakrishnan. Molecular mechanisms of telomere

biology disorders. **Journal Of Biological Chemistry**, [S.L.], v. 296, p. 100064, jan. 2021. Elsevier BV.

GUTIERREZ-RODRIGUES, Fernanda *et al.* Pathogenic TERT promoter variants in telomere diseases. **Genetics In Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 7, p. 1594-1602, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0385-x>.

HOFFMAN, Hunter; RICE, Cory; SKORDALAKES, Emmanuel. Structural Analysis Reveals the Deleterious Effects of Telomerase Mutations in Bone Marrow Failure Syndromes. **Journal Of Biological Chemistry**, [S.L.], v. 292, n. 11, p. 4593-4601, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m116.771204>.

MELGUIZO-SANCHIS, Dario *et al.* iPSC modeling of severe aplastic anemia reveals impaired differentiation and telomere shortening in blood progenitors. **Cell Death & Disease**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 1-16, 26 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

PRZYCHODZEN, Bartłomiej *et al.* Fanconi Anemia germline variants as susceptibility factors in aplastic anemia, MDS and AML. *Oncotarget*, v.9, p. 2050-2057. 2018

RODRIGUES, A. D. *et al.* HEMATOLOGIA BÁSICA. 1. ed. Porto Alegre: SAGAH EDUCAÇÃO S.A., 2018. p. 32-42

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 1, jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002007000200001>.

SCHEINBERG, Phillip. Current management of severe acquired aplastic anemia. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 229-235, jun. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082011rw2156>.

SILVA, Milena Roberta Freire da *et al.* ABORDAGEM CLÍNICO-LABORATORIAL DA ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA. *Revista Científica da Fasete, São Paulo*, n. 1, p. 316-330, 2018

SILVA, Ana Clara Coutinho; SILVA, Barbara Luiza da. ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA EM CRIANÇAS E SEU TRATAMENTO COM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA. *Runa, Minas Gerais*, v. 1, n. 1, p. 1-22, dez. 2021.

TANG, Hao *et al.* HuR regulates telomerase activity through TERC methylation. **Nature Communications**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-12, 7 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

TELLECHEA, Maria Florencia *et al.* Defective hematopoietic differentiation of immune aplastic anemia patient-derived iPSCs. **Cell Death & Disease**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 1-8, abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-022-04850-5>.

WANG, Li; LIU, Hong. Pathogenesis of aplastic anemia. **Hematology**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 559-566, 1 jan. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/16078454.2019.1642548>.

YOUNG, Neal S.. Aplastic Anemia. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 379, n.



17, p. 1643-1656, 25 out. 2018. Massachusetts Medical Society.
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1413485>.

YOUNG, Neal S.. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia.
Hematology, [S.L.], v. 2013, n. 1, p. 76-81, 6 dez. 2013. American Society of Hematology.
<http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.76>.