

## Senescência Celular

Gabriel Raimundo Miranda da Silva (1); Amanda Sonaly da Silva Arruda (2); Arhtur Hennys (3)

*Faculdade Maurício de Nassau*

**Resumo:** O envelhecimento é definido como uma série de modificações que ocorre no organismo ao longo do tempo vivido, as quais reduzem as funções fisiológicas do ser humano o tornando mais suscetível a uma série de doenças e a morte. Estes fatores podem ser tanto intrínsecos como extrínsecos. A ciência já realizou grandes avanços na área do envelhecimento celular, através da biogerontologia (ciência que estuda o fenômeno do envelhecimento). Identificaram genes específicos relacionados a outras doenças que vem com a idade. A certeza é que as células têm a capacidade de se renovar e que por algum motivo elas perdem esta função. Várias teorias tentam explicar as causas do envelhecimento, elas são as teorias genéticas ou deterministas (o envelhecimento é programado geneticamente) e as estocásticas (alterações acumulativas no DNA). A única certeza é que a senescência celular levará para o processo de apoptose, ou morte celular programada, que é um processo essencial para a manutenção do desenvolvimento dos seres vivos, sendo importante para eliminar células supérfluas ou defeituosas.

**Palavra-Chave:** envelhecimento, célula, teoria, telômeros

**Introdução:** O organismo do homem é uma unidade biológica complexa e auto regulável uma vez que um defeito é identificado o mesmo sofre um processo de adaptação ou reparação para voltar a homeostasia, ao estado de equilíbrio. Quando o corpo do ser humano não consegue mais controlar a sua homeostase, significa que ele entrou no processo de senescência, ou seja segundo Nocelli (2002) “o envelhecimento é o resultado da danificação do organismo em que eles perdem a capacidade de se adaptar ou de reparar um dano”. Também definido como um resultado da perda progressiva da funcionalidade do corpo, ou até mesmo redução gradual da atividade celular, refletida nos tecidos e órgãos do organismo. Os

primeiros relatos de estudos seguiam a linha de que a célula possuía um gene que ativava quando conveniente, eles se chamavam gerontogenes. Porém essa teoria foi se tornando obsoleta, quando, ao procurar esses genes, na verdade, achou-se outros que se relacionavam com doenças que surgem com a idade, são eles a Síndrome de Wern (gene WRN no cromossomo 8), Alzheimer (gene apolipoproteína E no cromossomo 19) e o de doenças hereditárias (gene HLA). As teorias foram surgindo com o tempo e se dividiram em duas linhas de raciocínio. As deterministas ou genéticas (o envelhecimento é programado geneticamente), sendo que as mais conhecidas são a do encurtamento dos telômeros, a da velocidade de vida, multagenese intrínseca e

radicais livres. E também as estocásticas (alterações acumulativas no DNA, lesões no DNA). Por mais que teses sobre o envelhecimento celular surgem todos esses pensamentos convergem a um ponto, que é a morte celular. Organismos multicelulares possuem um mecanismo de reparação de células danificadas, chamado de apoptose (morte celular programada), estes possuem células com divisão celular (mitose) finita, de acordo com o “limite de Hayflick” é determinado em 50 divisões para que a célula entre em apoptose. Porém quando uma patologia induz a morte celular ela é chamada de Necrose. Este trabalho visa reunir informações importantes sobre as teorias da senescência celular, com ênfase na linha de pensamento das teorias genéticas, além de elucidar as dúvidas sobre as diferenças entre apoptose e necrose.

Este trabalho visa reunir informações importantes sobre as teorias da senescência celular, com ênfase na linha de pensamento das teorias genéticas, além de elucidar as dúvidas sobre as diferenças entre apoptose e necrose.

Teoria dos Telômeros: As células estão em constante renovação por meio da divisão celular (mitose), o processo que duplica o material genético (DNA). Uma longa sequência de DNA é denominado de Cromossomo, este por sua vez possui divisões em seu "corpo": Telômeros, Centrômeros, Braço Longo e Curto. (Figura 1)

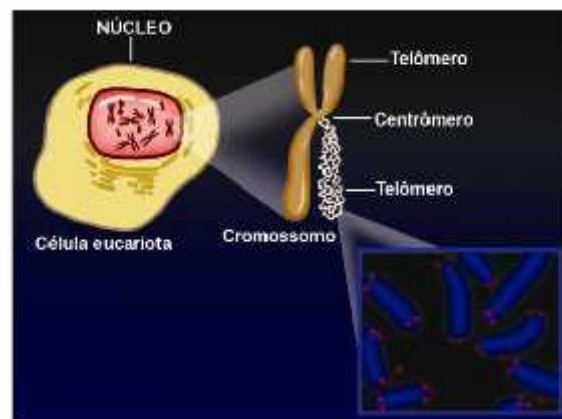


Figura 1: ilustração das divisões do corpo do cromossomo presente nas células eucariontes. Com destaque em azul para os telômeros, que estão na ponta dos cromossomos.

Os Telômeros são as pontas dos cromossomos que são revestidas por sequências de nucleotídeo impedindo a fusão com outros cromossomos. Segundo a teoria telomérica do pesquisador Leonard Hayflick com a divisão celular os cromossomos perdem parte de seus telômeros. Hayflick fez uma experiência in vitro, na qual ele cultivava fibroblastos e descobre que após 50 divisões (limite de Hayflick) a célula entra em seu estado senil, reduzindo sua função celular. Assim ele conclui que "o envelhecimento celular representa o período que a célula se mantém viva após finalizar sua fase replicativa". Para entrar nesse estado senil, os telômeros são encurtados, porém isso acontece apenas nas células somáticas, pois elas, em seu estado de normalidade, não sintetizam a enzima telomerase, fazendo com que tenham um

"relógio biológico" e suas divisões sejam finitas. Esta é uma enzima transcriptase reversa que impede o encurtamento dos telômeros, adicionando Guanina para protegê-los com o auxílio do RNA (Ácido Ribonucleico). As células germinativas (pluripotentes, progenitoras) possuem a telomerase, por isso o ciclo de vida delas é infinito, ou seja, podem se dividir infinitamente sem que ocorra o encurtamento de seus telômeros. No caso de um tumor as células somáticas reativam essa enzima transcriptase reversa e por isso elas se multiplicam sem interrupções.

Teoria da mutagenese intrínseca: Burnet porém defende a ideia de que no momento da replicação do DNA, das células somáticas ocorre uma mutação ou um erro em suas enzimas reparadoras tornando-as as células mais frágeis. Assim quando esses erros começam a interferir na funcionalidade da célula, ela começa a expressar fenótipo do envelhecimento.

Teoria dos Radicais Livres: Os Radicais Livres "são átomos ou moléculas que apresentam um ou mais elétrons não-pareados" (Gutteridge JM, Halliwell B., 2010), são moléculas com alta capacidade de reagirem com células e tecidos, que podem se acumular e promover o estresse oxidativo celular. Segundo Gutteridge JM, Halliwell B., 2010, "O estresse oxidativo provoca uma

alteração dos lipídeos conhecida como peroxidação lipídica, além de danos oxidativos no DNA e proteínas (grupos carbonílicos e sulfidrílicos)". Com a danificação do material genético essas células serão reparadas, quando estiverem em sua normalidade, pela enzima polimerase. Quando essa enzima não consegue reparar com a mesma velocidade que ela produz (se divide), acontece o acúmulo de radicais livres, ocasionando lesão celular e por fim o estado de senescência. Fatores como deficiência nos minerais Ferro e Manganês aumentam o número de radicais livres nas mitocôndrias, podendo atingir células do Sistema Nervoso Central e causar doenças crônicas. (DEPLABOS BECERRA & GONZALEZ AREVALO, 2000).

O estado de senescência antecede a morte celular, que pode ser apoptose e necrose. Apoptose é a forma de morte celular programada, organizada por diversos fatores e está exposta em diversas situações, como processos inflamatórios agudos e crônicos.

Envolve uma encadeação de mudanças morfológicas da célula que leva à inativação e fragmentação dela, ao final de seu ciclo, sem transbordar conteúdo tóxico para o meio extracelular, desta forma, sem causar dano tecidual. A apoptose pode suceder em mérito de estímulos fisiológicos normais, quando

então é adequado para conservar o equilíbrio interno do organismo, ou por motivos patológicos. Seu processo determina, entre outros fatores, o tamanho dos tecidos e órgãos e remove células envelhecidas ou alteradas, concedendo lugar a células jovens e saudáveis. É importante na retirada de células que se tornam supérfluas durante a embriogênese e o crescimento e na involução natural de tecidos hormônio-dependentes.

A apoptose pode ser descrita em uma sucessão de etapas facilmente identificadas ao microscópio de luz:

**1ª Etapa:** A princípio, cromatina esparsa e em transcrição, começa um processo acelerado de condensação e inativação. Formam-se grumos grosseiros de heterocromatina, no interior do núcleo, com alguma mudança do limite nuclear.

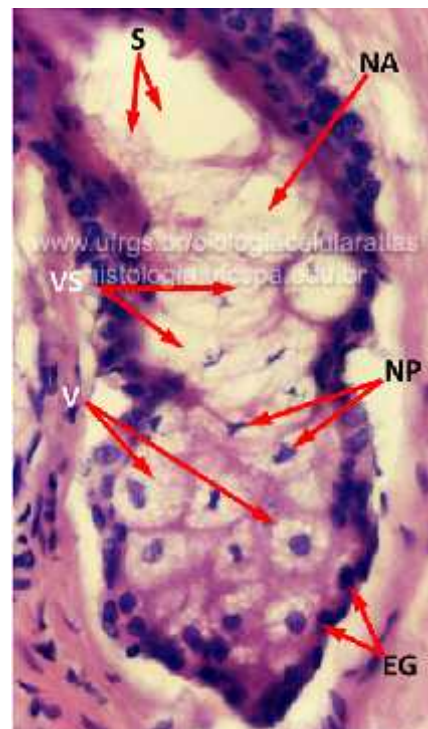
**2ª Etapa:** O transporte celular finaliza, a célula retrai, seu citoplasma converte-se para mais denso e mais corado. São irregulares seus limites celulares e nucleares. Há uma forte condensação da cromatina. Pode assumir posição marginal, em anel ou em forma de capuz.

**3ª Etapa:** O núcleo colapsa e enruga excessivamente, sendo segmentado em pequenas esferas, para o interior do citoplasma, processo chamado cariorrêxis.

**4ª Etapa:** Inicia uma fragmentação derradeira e progressiva, no citoplasma da célula. Envolve os fragmentos nucleares em partes de seu

citoplasma que se desprendem da superfície celular, gerando os chamados corpos apoptóticos.

**5ª Etapa:** Acompanha-se uma retirada dos restos celulares da célula que teve apoptose, por fagocitose das células vizinhas, por macrófagos teciduais ou macrófagos das cavidades relacionadas aos epitélios.



**Figura2:** Fotomicrografia de glândula sebácea. Nesta glândula, a apoptose faz parte do processo de secreção. Ao ascender do estrato germinativo basal (EG), a célula secretora sofre modificações. No início, o núcleo é volumoso, eucromático, o citoplasma acumula vesículas de secreção e gotículas lipídicas precursoras da síntese, conferindo-lhe aspecto vacuolizado (V). A medida que seu ciclo de vida avança ela ascende aos estratos superiores, em direção ao ducto glandular e entra em apoptose. O núcleo torna-se condensado e retraído, típico de picnose (NP). A célula mostra forma irregular, as vesículas secretórias coalescem

em grandes vacúolos (VS), o núcleo desaparece (NA). Por fim, as células se rompem na luz do ducto glandular. Neste caso não há formação de corpos apoptóticos ou bolhas citoplasmáticas porque os restos celulares se integram à secreção do tipo holócrina (S). (HE, humano)

A condição de morte de um grupo de células, tecido ou órgão, é denominada necrose, devido á falta de suprimento sanguíneo, caracterizado por uma destruição massiva celular, libertação dos componentes intracelulares. Ela pode ocorrer similarmente por outras razões que levam à lesão celular irreversível, como a ação provocada por agentes químicos tóxicos ou resposta imunológica danosa. A necrose deve ser diferenciada da apoptose, e levar a ausência total do núcleo e, enfim, da própria célula, o que é antecedido de alterações celulares estruturais intensas. O processamento necrótico pode prosperar para cicatrização total, graças à proliferação de tecido conjuntivo-vascular ou gerar ulcerações permanentes.

Os principais tipos de necrose são:

- Necrose de coagulação : ocorre devido a uma isquemia em qualquer tecido, menos o cerebral, que padece necrose por liquefação. Ela é

estabelecida

pela desnaturação das proteínas celulares autolíticas.

- Necrose de liquefação: Em virtude á infecção por agentes biológicos, isquemia ou hipóxia no tecido cerebral.
- Necrose fibrinoide: o tecido necrosado conquista um aspecto rosado e límpido, similar à fibrina. Acontece em certas doenças autoimunes e na hipertensão arterial maligna.
- Necrose gangrenosa: Acomete especialmente as margens de membros que perderam o suprimento sanguíneo, ocasionando uma necrose seguida de invasão bacteriana e putrefação tecidual, chamada gangrena, pode ser seca ou úmida.
- Necrose gordurosa: Aparece no momento que há a difusão de enzimas lipolíticas para o tecido adiposo. Essa necrose ocorre nas pancreatites agudas.

## Conclusão

Por conseguinte denota-se que o envelhecimento celular é um processo que está em estudo, no qual várias teorias tentam explicá-lo, e em constante mudança. Mas sabe-se que as células de organismos pluricelulares possuem uma organização que fazem com que essas células se auto destruam em algum momento de suas vidas, esse processo natural chama-se apoptose. Aquelas que sofrem alguma lesão ou injúria fora do tempo programado para sua exclusão sofrem Necrose. Assim foi observado que a única certeza é a de que elas serão renovadas constantemente quando não estiverem exercendo sua função corretamente.

## Referências

MOTA, M. P.; FIGUEIREDO, P.A.; DUARTE, J. A. Teorias biológicas do envelhecimento. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, n. 1, v. 4, p. 81-110, 2004.

GAVA, A. A.; ZANONI, J.N. Envelhecimento Celular. Arquivo de Ciências saúde UNIPAR, Janeiro, 2005. s.l.

SALTISMAN, Kristie. Dentro da célula, o último capítulo: Envelhecimento celular e morte. Acesso

<[imagem.casadasciencias.org/online/347210044/capitulo5.html](http://imagem.casadasciencias.org/online/347210044/capitulo5.html)>

GUIRRO, Elaine; GUIRRO; Rinaldo, Fisioterapia Dermatofuncional, 3. ed. São Paulo: Manoele, 2002

SEIBERT, C. M.; NETO, J. L. S. Envelhecimento e morte celular. Acesso <[nead.unesc.br/arquivos/Biologia/mod4bloco3/eb8/envelhecimento-morte-celular.pdf](http://nead.unesc.br/arquivos/Biologia/mod4bloco3/eb8/envelhecimento-morte-celular.pdf)>

Gutteridge JM, Halliwell B. Antioxidants: molecules, medicines, and myths. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393(4): 561-4

SILVA, W. J. M.; FERRARI, C. K. B. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento, *Rev. bras. geriatr. gerontol.* vol.14 no.3 Rio de Janeiro 2011. Acesso <http://dx.doi.org/10.1590/S1809-98232011000300005>

LOTHHAMMER, N.; MATTE, C.; CRUZ, P. F.; SEHN, F.; FERNANDES, M. C. *Biologia Celular – Atlas Digital*. Porto Alegre: UFRGS/UFCSPA, 2009. Acesso: <http://www.ufrgs.br/biologiaceleularatlas/nucleo4.htm>

ABC.MED.BR, 2014. Apoptose: o que é? O que a causa? Qual é a sua função?. Acesso: <<http://www.abc.med.br/p/553182/apoptose+o+que+e+o+que+a+causa+qual+e+a+sua+funcao.htm>>.

ABC.MED.BR, 2014. Necrose: definição, causas, tipos, evolução. Disponível em: <<http://www.abc.med.br/p/553812/necrose+definicao+causas+tipos+evolucao.htm>>