

DESREGULAÇÃO DOS TELÔMEROS E DA TELOMERASE E O SURGIMENTO DE CÂNCER

Ana Vitoria Gomes Alves (1); Manuely de Macedo Pinto (2); Suleane Albéria de Melo Sobral (3); Nathalia Joanne Bispo Cezar (4)

Centro Universitário do Vale do Ipojuca (anaavitooria15@gmail.com)

Centro Universitário do Vale do Ipojuca (manuelymacedo@gmail.com)

Centro Universitário do Vale do Ipojuca (suleanesobral@outlook.com)

Centro Universitário do Vale do Ipojuca (nathalia.cezar@unifavip.edu.br)

RESUMO

Introdução: O câncer resulta da perda da regulação do ciclo celular, falhas nos mecanismos apoptóticos resultando na capacidade de divisão celular descontrolada acompanhada por perda ou alteração de função celular. **Metodologia:** foi realizado um levantamento bibliográfico os periódicos foram consultados nas bases de dados: PubMed, Scielo, MedLine e EBSCO, os descritores: “Telomerase”, “Telômeros”, “Câncer”, “Desregulação”, “Ciclo celular”, “TERT”. **Resultados e discussão:** Os telômeros tem como principal função de manter a integridade cromossômica e são regulados pela enzima Telomerase, sabe-se que eles encurtam progressivamente com o aumento da idade e em combinação com uma série de alterações oncogênicas, células com telômeros curtos escapam da senescência celular e tornando-se imortal, geralmente ativando ou regulando a telomerase, resultando na formação de tumores. A telomerase está presente ativamente no desenvolvimento inicial e é silenciada ainda na gestação, porém em células normais a sua atividade é restrita a um grupo de células e sua reativação se deve ao desenvolvimento da maioria dos cânceres. **Conclusões:** Mutações que prejudicam a atividade da telomerase aumentam o risco de desenvolver o câncer. Ainda não ficou claro que alterações na atividade dos telômeros e da telomerase têm influência direta no processo carcinogênico, embora haja necessidade de melhor compreensão dos mecanismos relacionados.

Palavras-chave: Telômeros, Telomerase, Desregulação, Câncer.

Introdução

O câncer resulta da perda da regulação do ciclo celular, falhas nos mecanismos apoptóticos resultando na capacidade de divisão celular descontrolada acompanhada por perda ou alteração de função celular. Outras alterações podem ocorrer levando a célula neoplásica a escapar do ciclo celular normal, aumentando seu tempo de vida e o tempo de

permanência em replicação celular. (PARSONS, 2003).

A maior parte do DNA no genoma humano é dividido entre 23 pares de cromossomos, as extremidades desses cromossomos contêm um trecho repetitivo de DNA conhecido como telômero, toda vez que uma célula se divide, uma parte do telômero é perdida e pode ser restaurada por uma enzima chamada telomerase (CHIBA, 2015). Os telômeros são estruturas nucleoproteicas de DNA com sequências repetidas (TTAGGG) situadas nas extremidades dos cromossomos. Essas estruturas têm com função manter a integridade cromossômica bem como garantir a replicação completa das suas extremidades. Adicionalmente, os telômeros reconhecem danos no DNA, atuam controlando a capacidade replicativa de células humanas e a entrada destas em senescência celular (MOURA, 2017). Neste contexto, vale destacar que os telômeros são regulados pela enzima telomerase que impede o encurtamento telomérico e é responsável pela replicação dos telômeros. A telomerase ativada leva a imortalização celular, como no caso das células neoplásicas que perdem o limite do número de divisões. Estudos mostram que 90% das neoplasias apresentam alta expressão da telomerase e que a sua inibição pode ser um alvo terapêutico para que a célula neoplásica entre novamente no ciclo celular normal (PARSONS, 2003).

Metodologia

Para este estudo foi realizado um levantamento bibliográfico os periódicos foram consultados nas bases de dados: PubMed, Scielo, MedLine e EBSCO utilizando-se, em língua portuguesa e inglesa, os descritores: “Telomerase”, “Telômeros”, “Câncer”, “Desregulação”, “Ciclo celular”, “TERT”. Ao todo, foram consultados 22 artigos sendo incluídos aqueles publicados entre os anos de 2003 a 2018. Foram desconsiderados estudos que não descreviam a influência de alterações teloméricas no desenvolvimento de neoplasias.

Resultados e Discussão

O ciclo celular é um conjunto de eventos que resulta no crescimento da célula e sua divisão, esse processo está associado à expressão de um conjunto de genes específicos que controlam o desenvolvimento do ciclo celular e seus progressos metabólicos (FRAGOSO, 2004). Por outro lado, a senescência celular, processo de envelhecimento e parada da divisão celular, é

controlada pela telomerase, sendo assim, a desregulação da telomerase, pode levar ao surgimento do câncer. Nas células humanas, o desvio ou a fuga da senescência pode ser demonstrada experimentalmente pela anulação da expressão de importantes genes do *checkpoint* do ciclo celular como: p53 (*TP53*), p21 (*CDKN1A*), p16INK4a (*CDKN2A*) e pRb (*RBI*), levando ao aumento no número de divisões celulares de células pré-malignas (SHAY, 2016).

O processo que leva ao estabelecimento do câncer requer o acúmulo de uma série de alterações genéticas sucessivas em diferentes genes alterando o ciclo celular normal. Nos mecanismos de controle celular há componentes estimuladores e inibidores (proto-oncogenes e genes supressores tumorais). Um oncogene não é suficiente para transformar a célula normal em neoplásica, é preciso que, adicionalmente ocorra uma mutação que leve a inativação dos genes supressores tumorais. Devido a mutações nos componentes estimuladores e inibidores, ocorre a proliferação de células alteradas e a impossibilidade destas sofrerem apoptose (MOURA, 2017).

No que diz respeito ao telômeros, a partir destas estruturas ocorre o encurtamento progressivo do cromossomo ao longo das divisões celulares, esse encurtamento ocorre porque a maioria das células somáticas normais não sintetiza a telomerase. À medida que as células chegam à fase de senescência replicativa, a proteína p53 passa a ser sintetizada e esta proteína é o produto de um gene supressor tumoral, que atua interrompendo as duas primeiras fases do ciclo celular, G1 e S, sendo fundamental para controle do ciclo celular (JARDIM, 2016).

A proteína p53 está localizada no núcleo celular, é uma proteína instável responsável pelo crescimento celular, progressão ou parada do ciclo celular, senescência e apoptose. Caso haja dano ao DNA, a p53 é ativada e interrompe o ciclo para que a célula possa reparar o dano, ou o processo de apoptose é ativado para impedir que se torne uma célula tumoral. A maioria das mutações que ocasionam neoplasias é encontrada na região central da base p53 que contém o domínio de ligação ao DNA. Se não houver atividade de p53, as células perdem o ponto de controle e podem continuar a transformação para uma célula neoplásica (FRAGOSO, 2004). Por outro lado, se p53 é mutada, as respostas à disfunção dos telômeros são mantidas e fusões cromossômicas são toleradas. Neste caso, podem surgir cromossomos dicêntricos que chegam aos polos opostos do fuso contribuindo para o estabelecimento de quebras cromossômicas. Neste contexto, as extremidades cromossômicas quebradas servem

como potentes catalisadores para translocações, ampliações focais e exclusões (ARTANDI, 2010).

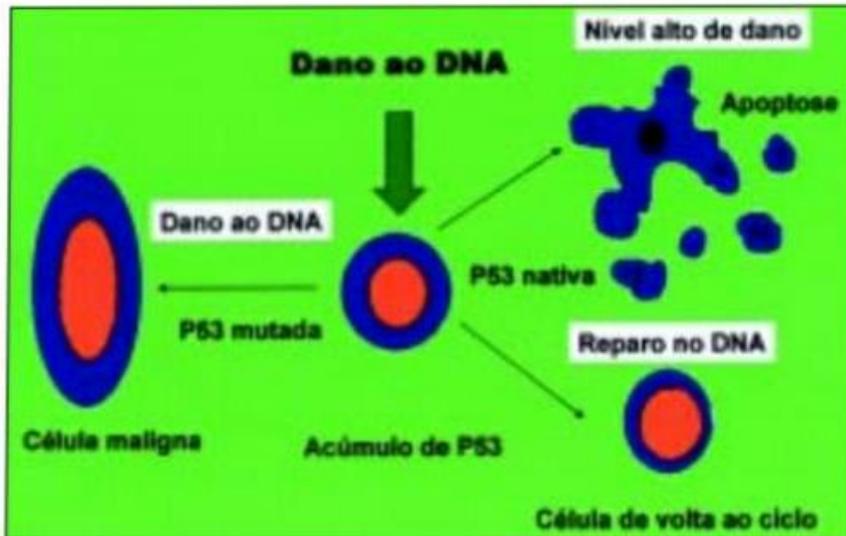


Figura 2. Função do p53 no controle da proliferação. A P53 mutada ou inativa leva à transformação maligna.

Fonte: ROCHA, B; Rev Bras Otorrinolaringol V.70, n,3 385-92 2004

A deficiência da telomerase pode contribuir para os primeiros passos do desenvolvimento do câncer, alimentando a instabilidade genômica, enquanto a subsequente ativação da telomerase pode ser necessária para permitir crescimento e progressão do tumor para estados malignos. A telomerase fornece um suporte molecular para um potencial proliferativo ilimitado, sua atividade está geralmente baixa ou inexistente em células maduras normais e em diferenciação, mas em células imortalizadas (células-tronco formadoras de tecidos adultos, células cancerígenas), observa-se uma atividade aumentada desta enzima (MOURA, 2017). Estudos recentes apontam que nos cânceres mais avançados, a telomerase é reativada e serve para manter o comprimento dos telômeros (KIM, 2016).

A telomerase é uma transcriptase reversa contendo RNA que adiciona DNA de repetição telomérica às extremidades cromossômicas. O DNA telomérico nas células humanas é ligado pelo complexo protéico codificado pelos genes *TRF1*, *TRF2*, *RAP1*, *TIN2*, *TPP1* e *POT1*. Essas proteínas servem para manter o T-loop nos telômeros e para assegurar que as extremidades dos cromossomos não sejam confundidas com quebras de DNA patológicas. Esse evento contribui minimizando a recombinação excessiva entre os telômeros. De acordo com a

literatura, à medida que são difíceis de replicar e exibem fragilidade na mitose em resposta à tensão de replicação do DNA, os telômeros assemelham-se a sítios frágeis comuns (CFSs) (OZER, 2018).

Em relação ao desenvolvimento fetal humano inicial, sabe-se que a telomerase é ativa durante esta fase e se torna silenciada na maioria dos tecidos, entre o terceiro e quarto mês de gestação sendo reativada apenas se houver estabelecimento de neoplasias. Assim, quando os telômeros atingem comprimento inicial 15-20 kb durante o desenvolvimento humano, estruturas cromatínicas tridimensionais podem silenciar a região promotora do gene *TERT* na subunidade catalítica da telomerase. Como parte da progressão do câncer, os efeitos de silenciamento podem tornar-se relaxados, resultando em um ambiente permissivo para mutações do promotor da telomerase e reativação desta enzima (SHAY, 2016). Na maioria das células humanas, com exceção das células-tronco, a atividade da telomerase está ausente devido à diminuição da regulação do componente ativo da proteína TERT após o nascimento. Portanto, os telômeros nessas células encurtam após cada divisão celular. Entretanto, 90% dos cânceres humanos têm atividade *TERT* muito alta, permitindo que a divisão ocorra continuamente para impulsionar o crescimento do tumor. Essas células normalmente silenciam o gene que codifica a proteína TERT, e a mutação impede que o gene seja silenciado (CHIBA, 2015).

As sequências de telômeros de cadeia dupla são ligadas diretamente por duas proteínas de ligação ao DNA (TRF1 e TRF2) específicas para a sequência. A proteína TRF1 serve para modular o comprimento dos telômeros e facilitar a replicação do DNA através das repetições dos telômeros. TRF2 é importante para a proteção final dos telômeros e facilita a formação da conformação do *T-loop* já as proteínas POT1 e TPP1 desempenham papel na proteção da porção de fita única do telômero, a perda de POT1 prejudica a cobertura de telômeros. A superexpressão de POT1 leva ao encurtamento dos telômeros, inibindo a ação da telomerase. Assim, este complexo proteico desempenha importante papel na regulação da telomerase no telômero (ARTANDI, 2010).

Diferentes pesquisas sugerem que a diminuição telomérica em pessoas de idade avançada aumenta a susceptibilidade de desenvolvimento de carcinomas, enquanto que indivíduos jovens que apresentam telômeros longos têm maior predisposição para desenvolver linfomas e sarcomas (PARSONS, 2003). Adicionalmente, pacientes portadores de mutações em genes importantes na manutenção de

telômeros mostram aceleração no fenótipo de envelhecimento celular. A partir destes relatos, tem sido sugerida a avaliação da atividade da telomerase e do comprimento do telômero alterado como possíveis marcadores diagnósticos para diferentes tipos de neoplasias (MOURA, 2017).

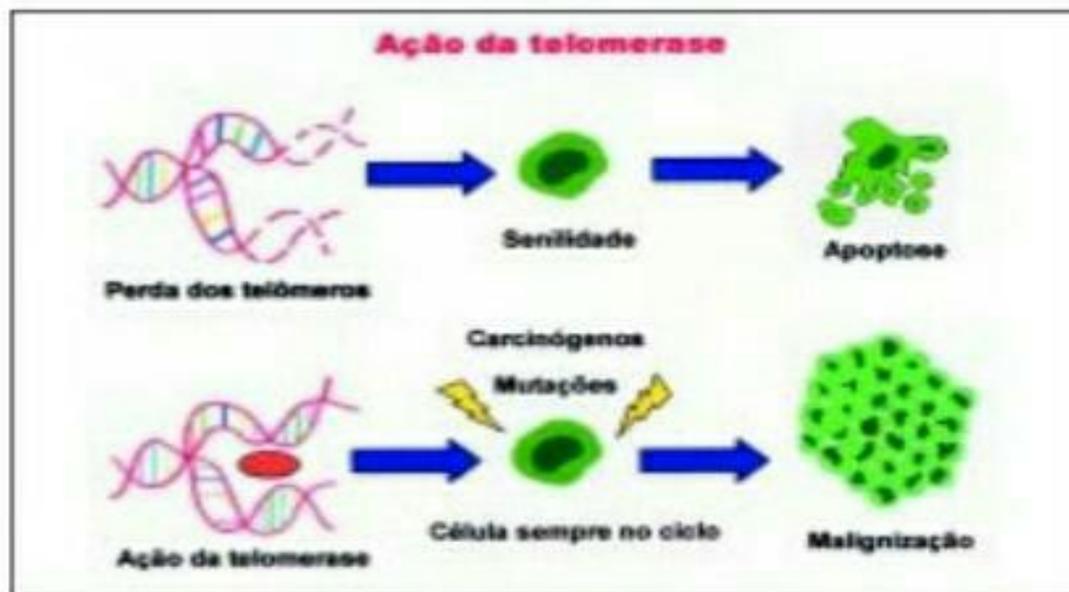


Figura 3. A progressiva perda dos telômeros leva à senilidade, enquanto a ação da telomerase leva a uma contínua multiplicação, o que pode levar a malignidade.

Fonte: ROCHA, B; Rev Bras Otorrinolaringol V.70, n,3 385-92 2004

Vale salientar que a ativação da telomerase não é necessária para a iniciação do câncer, mas que este evento pode estimular a progressão do tumor assegurando a sua manutenção. Diferentes mecanismos têm sido relatados para ativar a telomerase no câncer, incluindo a expressão dos oncogenes *MYC* e *WNT* que atuam como reguladores transcricionais da telomerase (JESUS, 2013). Diversos estudos auxiliaram a mapear genes que estão envolvidos no controle de comprimento dos telômeros, foram identificadas mutações somáticas na região promotora do gene *HTERT* e mutações em genes envolvidos na extensão alternativa da via dos telômeros, como *ATRX* e *DAXX*. Esses estudos apontaram os mecanismos que favorecem a mudanças genômicas que contribuem para as alterações que mantém as células neoplásicas. Cerca de 90% dos tumores utilizam mecanismos que envolvem a telomerase, enquanto outros 10 a 15% dos tumores utilizam o alongamento alternativo de

telômeros (JAFRI, 2016). *E6* e *E7* são os dois maiores oncogenes virais expressos no tecido neoplásico e ambos estimulam a proliferação celular, sendo capazes de inativar proteínas supressoras tumorais do hospedeiro, como a p53 e pRb, respectivamente, a *E6* pode ainda ativar telomerase, outro fator envolvido na carcinogênese (ROCHA, 2004).

É importante destacar que o atrito dos telômeros durante as divisões celulares sucessivas induzem instabilidades cromossômicas e contribuem significativamente para ocorrência de rearranjos genômicos que podem resultar em tumores (SHAY, 2016). Em quase todos os cânceres humanos, a imortalização das células ocorre pela reativação ou regulação da telomerase, no entanto, outro mecanismo também pode reverter o desgaste dos telômeros para contornar a senescência, como o alongamento alternativo de telômeros que envolve recombinação de DNA entre telômeros (SHAY, 2016).

Outro mecanismo para ativar a telomerase são as ampliações genômicas, rearranjos ou alterações no *splicing* do gene *TERT*, uma possibilidade é que altos níveis de telomerase e alongamento significativo de telômeros podem não ser necessários para o crescimento sustentado de células malignas emergentes, observa-se que quase todos os tumores malignos têm telômeros muito curtos, outra possibilidade é que o gene *TERT* humano possa autorregular-se, já que está localizado até o final do telômero do cromossomo 5 (SHAY, 2016). As mutações do promotor *TERT* ocorrem mais comumente do que qualquer outra mutação observada em cânceres, incluindo melanomas, glioblastomas (GBMs), carcinomas hepatocelulares (HCCs) e urocarcinomas do timo (UCs). Neste contexto, a ativação da telomerase foi detectada em aproximadamente 50% dos casos de carcinoma medular da tireóide (WANG, 2016). As mutações no promotor da transcriptase reversa da telomerase (*TERT*) resultaram no aumento da expressão da telomerase, sendo detectadas em uma proporção significativa de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (RIZZO, 2016). Até o momento, a forma exata pela qual o gene *TERT* é epigeneticamente silenciado ou ativado por mutação permanece desconhecida (LEWIS, 2015).

Os telômeros encurtados ativam um programa de "senescência", e esse fenótipo de parada do crescimento pode ser neutralizado por meio da inativação de p53 e Rb (a proteína supressora de tumor Retinoblastoma), a habilidade da telomerase para dotar células humanas primárias, que são destinadas a senescência, com potencial de crescimento imortal, provocaram especulações generalizadas de que a

reativação da telomerase desempenha um papel quase obrigatório no desenvolvimento de câncer humano, enquanto a falta da atividade dela promove envelhecimento e distúrbios degenerativos (ARTANDI, 2010). Os telômeros curtos induzem defeitos celulares e teciduais através de vias de sinalização de *checkpoint* que convergem para a proteína supressora de tumor p53, sendo considerado um sensor de *stress* celular bem conhecido que impõe a parada do ciclo celular ou morte celular em resposta a diversos estímulos, incluindo oncogenes ativados, danos no DNA e hipóxia (ARTANDI, 2010).

Um telômero alterado pode representar um importante sinal genotóxico que pode ativar vias de sinalização de dano ao DNA capazes de acelerar o envelhecimento, o encurtamento e a disfunção dos telômeros que ocorrem sem controle com a p53 desativada servem para acelerar, ao invés de limitar, a carcinogênese. Estudos indicam que a reativação quase universal do *TERT* em cânceres humanos pode promover a progressão, proliferação ou sobrevivência do tumor através de múltiplos mecanismos, a regulação positiva de *TERT* pode produzir atividade telomerase reforçada e, portanto, estabilizar telômeros curtos, suportando a divisão celular ilimitada (ARTANDI, 2010).

Diferentes pesquisas apontam que a indução da atividade da telomerase e a expressão dos componentes da telomerase são regulados em múltiplos níveis, incluindo transcrição e pós-transcrição, montagem precisa e localização adequada. No entanto, o nível de expressão hTERT é considerado principalmente sob controle transcricional. Muitos fatores têm sido implicados na regulação direta ou indireta da hTERT em células normais e cancerígenas, incluindo ativadores transcricionais celulares (como c-Myc, Sp1, HIF-1 e AP2), bem como os repressores, a maioria dos quais compreende produtos de genes supressores de tumores, tais como p53 e wt1 (ZHANG, 2012).

Por fim, o gene *PINX1* é considerado um inibidor endógeno da telomerase e pode inibir a atividade da telomerase humana e a expressão do mRNA da hTERT, reduzindo o crescimento de células tumorais e induzindo a apoptose (FAN, 2016). Existem estudos que sugerem que a inibição da proteína PinX1 pode contribuir para a carcinogênese pela ativação da telomerase e induzir a instabilidade cromossômica. Neste contexto, a via Wnt pode desempenhar um papel crítico na regulação da telomerase em células cancerosas, a sinalização da via Wnt é um dos mecanismos fundamentais que regulam a proliferação celular, a polaridade celular e a determinação do destino celular durante o desenvolvimento embrionário e a homeostase dos tecidos (ZHANG,

2012). Como resultado, anormalidades na sinalização Wnt são relatados para promover o desenvolvimento do câncer (ZHANG, 2012).

Conclusões:

Com base nesta pesquisa foi possível compreender que mutações que prejudicam a atividade da telomerase aumentam o risco de desenvolver muitas doenças, principalmente o câncer. Adicionalmente, ficou claro que alterações na atividade dos telômeros e da telomerase têm influência direta no processo carcinogênico, embora haja necessidade de melhor compreensão dos mecanismos relacionados. Por fim, este estudo possibilitou concluir que a avaliação da atividade da telomerase e do comprimento do telômero podem ser abordagens úteis na predição e no diagnóstico de diferentes tipos de neoplasias.

REFERÊNCIAS

AKINCILAR, S.; UNAL, Bilal.; TERGAONKAR. V.; **Reactivation of telomerase in câncer.** Cell. Mol. Life Sci. Vol. 73, pág 1659–1670, 2016

ARTANDI, S.; PINHO, R.; **Telomeres and telomerase in câncer.** Carcinogenesis, vol.31 n.1 pág. 9–18, 2010

CHIBA, K. *et al.* **Cancer-associated TERT promoter mutations abrogate telomerase silencing.** Chiba et al. eLife, vol 4, pág 17, 2015

FAN1, X., *et al.* **Biological significance of PinX1 telomerase inhibitor in esophageal carcinoma treatment.** EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE, vol. 12, pág 2196-2200, 2016

FRAGOSO, L.; HERNÁNDEZ, E.; REYES, J. **El ciclo celular: características, regulación e importancia en el câncer.** Biotecnología Aplicada 2004; vol.21, N.2, pág. 60-69, 2004

JAFRI, M.; ANSARI, S.; ALQAHTANI, M.; **Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase targeted therapies.** Genome Medicine (2016) vol. 8, pág 69, 2016.

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

JARDIM, F.; WIETHOLTER, P.; ANTUNES, R. **Alterações celulares no envelhecimento humano.** J Oral Invest, vol. 5, n. 1, pag. 61-65, 2016

JESUS, B.; BLASCO, M. **Telomerase at the intersection of cancer and aging.** Trends Genet. Vol. 29, n. (9), pág 513–520, 2013

KIM, W. *et al.* **Regulation of the Human Telomerase Gene TERT by Telomere Position Effect—Over Long Distances (TPE-OLD): Implications for Aging and Cancer.** PLOS Biology December 15, 2016

LEWIS, J. *et al.* **Mutation of the TERT promoter, switch to active chromatin, and monoallelic TERT expression in multiple cancers.** GENES & DEVELOPMENT 29:2219–2224

MOURA, D. *et al.* **Contribuição dos telômeros e da telomerase no surgimento de neoplasias e no processo de envelhecimento.** Rev. Interd. Ciên. Saúde, vol. 4, n.2, pag. 89-99, 2017

OZER, O. *et al.* **Human cancer cells utilize mitotic DNA synthesis to resist replication stress at telomeres regardless of their telomere maintenance mechanism.** Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 22)

PARSONS, H; **TELÔMEROS, TELOMERASE E CÂNCER,** Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, vol. 5, n. 1, pag. 54-59, 2003.

PERINI, S. *et al.* **A telomerase em células-tronco hematopoéticas.** Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(1):47-53.

RIZZO, P. *et al.* **Telomeres and telomerase in head and neck squamous cell carcinoma: from pathogenesis to clinical implications.** Cancer Metastasis Rev (2016) 35:457–474

ROCHA, B. *et al.* **Carcinoma de células escamosas oral – contribuição de vírus oncogênicos e alguns marcadores moleculares no desenvolvimento e prognóstico da lesão: uma revisão.** Rev Bras Otorrinolaringol, V.70, n.3, 385-92, 2004

SCHMIDT, J.; CECH, T. **Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation.** GENES & DEVELOPMENT, vol. 29, pág 1095–1105, 2015.

SHAY, J.; **Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer.** Cancer Discov, vol. 6, n 6, pág 584–593, 2016

VITIS, M.; BERARDINELLI, F.; SGURA, A. **Telomere Length Maintenance in Cancer: At the Crossroad between Telomerase and Alternative Lengthening of Telomeres (ALT).** Int. J. Mol. Sci. vol. 19, pág. 606, 2018.

WANG, N. *et al.* **Genetic and epigenetic background and protein expression profiles in relation to telomerase activation in medullary thyroid carcinoma.** Oncotarget, Vol. 7, No. 16

ZHANG, Y. *et al.* **Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Is a Novel Target of the Wnt/-Catenin Pathway in Human Cancer.** THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY vol. 287, n. 39, pág 32494 –32511, September 21, 2012.