

## **ANEMIA APLÁSTICA E ESTRESSE MEDULAR: RELAÇÃO COM A ENZIMA TELOMERASE E OS TELÔMEROS**

**Marcia Marise**

Trabalho de conclusão de curso de pós-graduação Lato-Sensu em Hematologia de Banco de Sangue da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP. (2019-2020)

### **Resumo:**

Na Anemia Aplástica ou Aplasia Medular o parênquima medular é substituído parcialmente ou totalmente por gordura, caracterizando como hipoplasia. Pesquisas apontam que presença de mutações no gene TERT (gene da enzima telomerase) em pacientes com AA aparentemente, e sugere que o mecanismo da Telomerase é haploinsuficiente, interferindo diretamente no tempo de vida celular. A presença dessa mutação nos Telômeros é suscetível em pacientes com síndromes de falência medular com Anemia Aplástica e o estresse causado pela doença também é associado a diminuição dos telômeros e que corroboram como fatores adjuvantes na redução dos telômeros.

**Palavras-chaves:** Aplasia Medular. Hipoplasia. Haploinsuficiente. Telômeros.

### **Abstract:**

In Plasmatic Anemia or Spinal Aplasia, the spinal cord parenchyma is partially or totally replaced by fat, characterizing it as hypoplasia. Researches show that the presence of mutations in the TERT gene (gene of the enzyme telomerase) in patients with AA apparently suggests that the Telomerase mechanism is haploinsufficient, directly interfering with cell life span. The presence of this mutation in the Telomeres is susceptible in patients with spinal cord failure syndromes with Plasma Anemia and the stress caused by the disease is also associated with decreased telomeres and which corroborate as adjuvant factors in the reduction of telomeres.

**Keywords:** Spinal Aplasia. Hypoplasia. Haploinsufficiency. Telomeres.

## **1 INTRODUÇÃO**

Anemia Aplástica ou Aplasia Medular, tem como característica a hipoplasia na medula óssea, essa substituição pode ser total ou parcial alcançando quase que metade do tecido hematopoiético. A citopenia é evidenciada em uma ou mais séries. Na medula isso aparece como

hipocelularidade ou displasia. Pacientes com síndromes de falência medular como AA possuem uma redução no tamanho dos telômeros, que pode ser causada pela mutação no gene TERT (enzima telomerase) levando a enzima a se tornar haploinsuficiente, outro fator é o estresse gerado pela doença que trás redução da telomerase que também contribuí para a diminuição do tempo de vida celular. **Objetivos:** Abordar a relação da mutação da telomerase em relação a pacientes com Anemia Aplástica e o estresse causado pela doença. **Metodologia:** Foi utilizada a base de dados do Scielo Pubmed para a pesquisa bibliográfica qualitativa na pesquisa teve a palavra Telômeros como busca e 8 (oito) artigos apareceram na base de dados da Scielo apenas 1 (um). Dos artigos Pumed 67 (sessenta e sete) apareceram na primeira busca, após filtrar 43 (quarenta e três), em nova busca selecionei 5 (cinco) que foram de interesse para esse artigo. **Resultados:** A redução no tamanho dos telômeros seja pela mutação ou pelo estresse aumenta possibilidades para a pesquisa e expectativas em relação ao prolongamento do tempo de vida celular. **Considerações:** Conclui-se que o avanço nas pesquisas dos telômeros trará novos rumos a sociedade científica, já que telômeros influência diretamente divisão celular.

## 2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Fazer uma revisão da correlação da Anemia Aplástica e o estresse e suas consequência sem relação a mutação da telomerase e ao encurtamento dos telômeros fatores que são determinante para o tempo de vida celular.

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Abordar a relação da mutação da telomerase e o encurtamento dos telômeros como causada por senescência celular induzida por estresse e em relação a pacientes com Anemia Aplástica (AA) ou Aplasia medular adquirida que tem como característica a hipoplasia celular, essa substituição do parênquima por tecidos gordurosos é uma deficiência medular da célula tronco hematopoiética e pode ter fatores variáveis.

A presença de mutações no gene TERT da enzima telomerase em AA demonstra a ocorrência de uma haploinsuficiência, tendo como consequência a redução dos telômeros com uma suscetibilidade para os pacientes com AA.

O encurtamento dos telômeros está ligado ao tempo de vida celular, o estresse induzido pela AA corrobora com a redução da telomerase. Quanto menor o tamanho dos telômeros maior o risco de envelhecimento levando a aceleração da degradação celular em pacientes com AA.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a produção desse artigo revisão foi utilizada a base de dados do Scielo e Pubmed a pesquisa bibliográfica, qualitativa teve como palavras chaves, Anemia Aplástica, Telomerase, Telômeros, Estresse como busca e 8 (oito) artigos apareceram. Dos 8 (oito) apenas 1 (um) foram de interesse para

esse artigo. Artigos do Pubmed 67 artigos relacionados a Telômeros apareceram foram selecionados artigos que tratavam do mecanismo de ação, manutenção, estresse ou encurtamento dos Telômeros, do 67 selecionei os que tinham o texto completo "artigo grátis do PMC" 43 em seguida selecionei artigos dos últimos 5 anos restando 5 artigos, quando em pesquisa solicitei resumo dos últimos 5 anos. Por ser uma pesquisa descritiva separei os artigos que falavam sobre Anemia Aplástica, TERT, Telômerase e Estresse alguns foram sugeridos pela própria base de dados do Pubmed. Após a escolhas dos artigos por título, fiz a leitura dos resumos em seguida a leitura dos artigos. Dentre eles verifiquei os mecanismos e semelhanças no contexto para compor o artigo em questão. O computador utilizado foi da marca SAMSUNG RV410, a internet 65 Mbps, IP192.168.0.5

#### 4 REVISÃO DE LITERATURA

A Anemia Aplástica ou Aplasia medular adquirida tem como característica a hipoplasiacelular, essa substituição do parênquima por tecido gordurosos se dá por uma deficiência medular da célula tronco hematopoiética e pode ter fatores variáveis. O objeto desse estudo cita a infecção viral por hepatite C como causa adjuvante. Na AA o mecanismo de lesão medular causado pela infecção parece estar intrinsecamente ligado à inibição da replicação do DNA. O hemograma mostra citopenias de intensidades variáveis, enquanto que na medula óssea MO o quadro é de hipocelularidade. Caso ocorra a elevação dos reticulócitos é um bom prognóstico de reregeração medular. O diagnóstico de hipoplasia medular é feito pela contagem de células sanguíneas. Pacientes com AA adquirida tem alterações leucocitárias, telômeros encurtados. Essa substituição do parênquema tecidual pela gordura pode ter como causas a presença de níveis de STfR circulante reduzidos gerando a hipoplasia, pois o IRE (elementos responsivos do Fe) e as IRP (proteínas reguladoras do Fe) no mRNA do TfR tiverem diminuídas sua concentração circulante o STfR causa hipoplasia de série vermelha na AA. A incidência de AA adquirida é de 2-4 por 1.000.000 a/a e tem seus picos variáveis de 10 a 25 anos e acima dos 60 para ambos os sexos, com uma taxa de incidência maior na população Asiática. Outro fator é a presença de mutações no gene TERT da enzima telomerase em AA demonstrado a ocorrência de uma haploinsuficiência, tendo como consequência a redução dos telômeros com uma suscetibilidade para os pacientes com AA. Os telômeros são complexos nucleoproteicos de repetições TTAGGG nas extremidades 3' dos telômeros de uma fita simples rica em Guanina que ultrapassa a região de fita dupla para formar loops teloméricos, o DNA do telômero possui a ligação por um complexo protéico shelterin ela protege as extremidades cromossômicas da de gradação e também o torna mais estável. Entre outras coisas os cromossomos tem a função preservativa do DNA evitando assim a fusão com outros cromossomos nas regiões terminais. Devido aos mecanismos de replicação, os telômeros diminuem progressivamente a cada divisão celular, pois não são completamente sintetizados durante o processo replicativo. Esse encurtamento é considerado

como envelhecimento celular já que todos os órgãos e tecidos sofrem com a diminuição dessa replicação. Em 1965 Hayflick e Moorhead, propuseram a hipótese de senescência, e envelhecimento fazem parte das alterações progressivas que as células passam e por consequência os tecidos e órgãos sofrem com os danos desde o nascimento a morte pois nossas células são progressivamente reduzidas passando por vários processos e qualquer distúrbio funcional que cause mutações nos genes seja pelo complexo telomerase, shelterin ou proteínas auxiliares geram doenças. Hayflick diz que existem dois tipos de senescência celular: A senescência induzida pela senescência celular e outra pelo estresse e a replicativa pela perda de telômeros. Por ser uma transcriptase reversa a telomerase é constituída de sequências curtas de RNA servindo como modelo para a síntese do telômero, durante a divisão celular, e replicação dos telômeros esses sofrem perdas de DNA nas extremidades dos cromossomos, e esse encurtamento altera a conformação e acarreta uma eventual senescência. Se o telômero for haploinsuficiente no complexo telomerase, TERT, TER DKC, a telomerase não terá como ser funcional e reconhecer os telômeros com o DNA danificado, que é feito pela resposta das interações inibitórias entre a shelterina e as proteínas de reparo do DNA. Portanto se o mecanismo não fizer o reconhecimento e houver uma redução crítica no tamanho dos telômeros essa estrutura deixará de ser mantida o que desencadeará uma parada no ciclo celular, gerando apoptose ou senescência. A redução no tamanho dos telômeros seja pela mutação ou pelo estresse gera um solo fértil para a pesquisa e expectativas em relação ao prolongamento do tempo de vida celular. Conclui-se que o avanço nas pesquisas dos telômeros trará novos rumos já que os mesmos influenciam diretamente divisão, preservação e longevidade celular.

## 5 CONSIDERAÇÃO

A cada dia o avanço das pesquisas buscam uma melhor qualidade de vida, e o encurtamento dos telômeros apontam como um marcador de envelhecimento celular, com isso abre-se um amplo leque na pesquisa dos telômeros, como um elixir da longevidade.

## REFERÊNCIAS CONSULTADAS

Alexandra Bernadotte<sup>1 1 2</sup>, Victor M Mikhelson<sup>3</sup>, Irina M Spivak<sup>3 4 5</sup>  
Análises genéticas de pacientes com anemia aplástica e fibrose pulmonar idiopática com telômeros curtos, possível implicação de genes de reparo do DNA. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26805432/>

PMID: 26805432 PMCID: PMC4761709 , DOI: 10.18632 /

envelhecimento.100871 **Artigo gratuito do PM**

Arias-Salgado EG, Galvez E, Planas-Cerezales L, et al. Genetic analyses of aplastic anemia and idiopathic pulmonary fibrosis patients with short telomeres, possible implication of DNA-repair genes. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):82. Published 2019 Apr 17. doi:10.1186/s13023-019-1046-0

Bernadotte A, Mikhelson VM, Spivak IM. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence. *Aging (Albany NY).* 2016;8(1):3-11. doi:10.18632/aging.100871

Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas  
Caracterização funcional de novas mutações no RNA da telomerase (TERC) em pacientes com diversas apresentações clínicas e patológicas.  
DOI: 10.18632 / envelhecimento.100871

Gramatges MM, Bertuch AA. *Transl Res.* 2013 Dez; 162 (6): 353-63. doi: 10.1016 / j.trsl.2013.05.003. Epub 2013 1 de junho. PMID: 23732052 **Artigo grátis do PMC.** Reveja.

<https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000600022>

<https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000600022>.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995915/>

MacNeil DE, Bensoussan HJ, Autexier C. Telomerase Regulation from Beginning to the End. *Genes (Basel).* 2016;7(9):64. Published 2016 Sep 14. doi:10.3390/genes7090064

Marcadores de senescência celular. Encurtamento de Telômeros como Marcador de Senescência Celular  
Okamoto K, et al. *Células.* 2019. PMID: 26805432 **Artigo grátis do PMC.** Reveja.

Os dados foram analisados por meio de questionários, entrevistas, entrevistas e entrevistas. *Haematologica.* Agosto de 2007; 92 (8): 1013-20. doi: 10.3324 / hematol.11407. Epub 2007 20 de julho. PMID: 17640862 **Artigo grátis do PMC.**

PMCID: PMC4761709

PMID: 26805432

Revisitando o **encurtamento dos telômeros** no câncer.

TEIXEIRA, Ilka Nicéia D'Aquino Oliveira; GUARIENTO, Maria Elena. *Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro , v. 15, n. 6, p. 2845-2857, Sept. 2010 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232010000600022&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000600022&lng=en&nrm=iso)>. access on 29 May 2020.

Telômeros curtos: da disqueratose congênita à anemia aplástica esporádica e malignidade.