

Estratégias para Interferir no Processo de Envelhecimento: Um Foco em Telomerase e Intervenções Biomoleculares

Strategies to Interfere with the Aging Process: A Focus on Telomerase and Biomolecular Interventions

Larissa Marchi

Gustavo Alberto Biazotto

E-mail: larissafavaromarchi@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.47224/revistamaster.v10i20.672>

Resumo

Introdução: O envelhecimento é um processo multifatorial que envolve alterações celulares e moleculares que levam à perda funcional progressiva dos sistemas orgânicos. A telomerase, enzima responsável por preservar a integridade dos telômeros, tem ganhado destaque como possível alvo terapêutico no retardo do envelhecimento. **OBJETIVO:** Explorar estratégias biomoleculares, com ênfase na telomerase, que possam interferir no processo de envelhecimento. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com levantamento de estudos entre 2013 e 2024 nas bases PubMed, Web of Science, Cochrane Library e Embase. **Resultados:** Foram selecionados artigos que demonstraram efeitos positivos da ativação da telomerase, bem como intervenções com células-tronco, modulação epigenética e estratégias no estilo de vida como ferramentas eficazes no combate ao envelhecimento. **Conclusão:** Estratégias que visam a modulação da telomerase mostram-se promissoras para prolongar a longevidade com qualidade, mas ainda são necessárias mais pesquisas clínicas que validem a eficácia e segurança dessas abordagens em humanos.

Palavras-chave: Envelhecimento. Telomerase. Telômeros. Longevidade. Senescência celular.

Abstract

Introduction: Aging is a multifactorial process involving cellular and molecular changes that lead to the progressive functional loss of organ systems. Telomerase, the enzyme responsible for preserving telomere integrity, has gained prominence as a potential therapeutic target for delaying aging. **Objective:** To explore biomolecular strategies, with an emphasis on telomerase, that may interfere with the aging process. **Materials and Methods:** This is an integrative literature review, surveying studies from 2013 to 2024 in the PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Embase databases. **Results:** Articles demonstrating the positive effects of telomerase activation, as well as stem cell interventions, epigenetic modulation, and lifestyle strategies as effective tools in combating aging, were selected. **Conclusion:** Strategies targeting telomerase modulation show promise for extending longevity with quality, but further clinical research is needed to validate the efficacy and safety of these approaches in humans.

Keywords: Aging. Telomerase. Telomeres. Longevity. Cellular senescence.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo complexo e multifatorial que envolve uma série de alterações fisiológicas e bioquímicas ao longo do tempo, levando a uma deterioração gradual da função e da homeostase celular (López-Otín C *et al.*, 2013). Esse fenômeno é influenciado por uma combinação de fatores genéticos, epigenéticos, ambientais e de estilo de vida (Partridge *et al.*, 2018). Nas últimas décadas, pesquisas intensivas têm se concentrado em compreender os mecanismos subjacentes ao envelhecimento e em desenvolver estratégias terapêuticas para retardar ou até mesmo reverter os efeitos nocivos desse processo (Aunan JR *et al.*, 2016).

Uma das características chave do envelhecimento é o encurtamento progressivo dos telômeros, estruturas de DNA presentes nas extremidades dos cromossomos. Os telômeros desempenham um papel crucial na

manutenção da integridade genômica, protegendo os cromossomos contra a degradação e a fusão (Blackburn EH *et al.*, 2015). A enzima telomerase é responsável pela adição de sequências repetitivas de DNA aos telômeros, ajudando a preservar seu comprimento e, portanto, a integridade celular (Blackburn EH *et al.*, 2006). No entanto, a atividade da telomerase diminui com a idade, levando ao encurtamento dos telômeros e contribuindo para o processo de envelhecimento (Shay JW, Wright WE, 2019). Esse encurtamento está associado a diversas consequências prejudiciais, incluindo o comprometimento da função celular, o aumento da senescência e o risco elevado de doenças relacionadas à idade, como câncer, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (Blackburn EH, Epel ES, 2015).

Além do encurtamento dos telômeros, outros mecanismos também desempenham um papel importante no envelhecimento, como danos oxidativos, inflamação crônica, senescência celular, alterações epigenéticas e desregulação de vias de sinalização (Kennedy BK *et al.*, 2014). Esses processos interagem de maneira complexa, resultando em uma deterioração gradual da função celular e tecidual.

Nesta revisão, exploramos diversas estratégias promissoras para retardar o envelhecimento, com base em evidências científicas recentes. Abordamos tanto intervenções farmacológicas quanto não farmacológicas, como terapias alvo em vias de sinalização relacionadas ao envelhecimento, modulação epigenética, transplante de células-tronco e modificações no estilo de vida.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RI), uma metodologia que permite a síntese abrangente de resultados de pesquisas já publicadas, com o objetivo de fornecer uma compreensão mais ampla sobre um tema específico. Essa abordagem é estruturada em seis etapas fundamentais: (i) definição do problema ou formulação da questão norteadora; (ii) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, delimitação da amostragem e realização da busca sistematizada nas fontes de informação; (iii) extração e categorização das informações relevantes dos estudos selecionados; (iv) avaliação crítica da qualidade metodológica dos artigos incluídos; (v) interpretação e análise dos achados; e (vi) apresentação dos resultados e discussão dos dados obtidos. A RI está alinhada aos princípios da Prática Baseada em Evidências (PBE), fundamentando-se em um processo rigoroso de análise e síntese do conhecimento disponível, contribuindo para a atualização científica e para a melhoria da prática profissional por meio da incorporação de evidências (Marchi *et al.* 2024). Esta revisão foi orientada pela seguinte questão: Quais estratégias biomoleculares, com ênfase na modulação da telomerase, têm demonstrado potencial para interferir no processo de envelhecimento e promover maior longevidade com qualidade de vida?

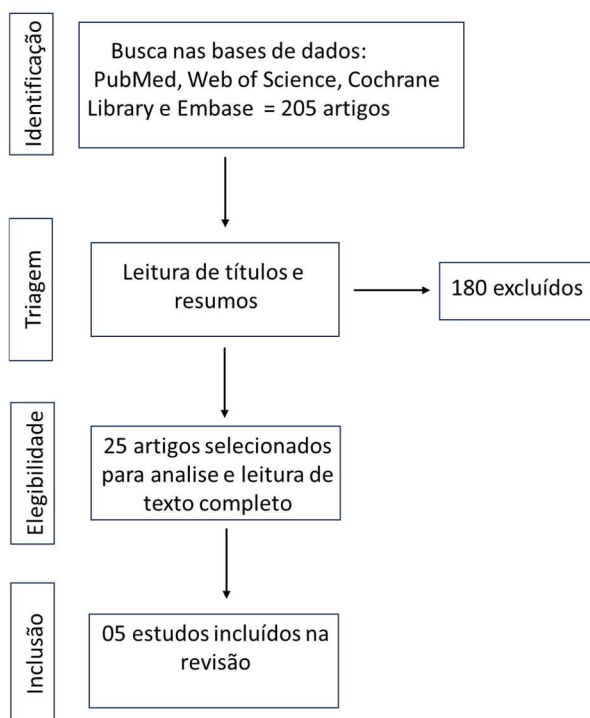
A coleta dos dados foi realizada entre fevereiro e abril de 2025, por meio de buscas nas bases de dados PubMed (US National Library of Medicine – National Institutes of Health), Web of Science, Cochrane Library e Embase.

Para a busca dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: envelhecimento, telomerase, longevidade, senescência celular, intervenções antienvelhecimento, terapias rejuvenescedoras. Tais termos foram extraídos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Foram incluídos artigos de pesquisa originais, revisões sistemáticas e meta-análises publicados nos últimos 11 anos (2013-2024). Os critérios de inclusão foram: estudos em modelos animais ou em humanos; avaliação de estratégias para retardar ou reverter o envelhecimento; abordagem de mecanismos relacionados à telomerase e ao envelhecimento. Artigos em idiomas diferentes do inglês foram excluídos. Foram excluídos as monografias e teses, os estudos de caso, as pesquisas publicadas em idiomas diferentes do proposto ou fora do período estabelecido.

Para a etapa de coleta de dados, foi elaborado um instrumento padronizado contendo informações como: identificação do artigo, número, título, periódico, base de dados consultada, autores, ano de publicação, tipo de delineamento metodológico, tamanho amostral, local de realização do estudo (país/região), objetivos propostos, principais achados e conclusões. A seleção dos estudos foi conduzida por meio de uma análise

sistemática e criteriosa das informações extraídas, envolvendo uma leitura detalhada, crítica e reflexiva dos textos. Durante a fase de elegibilidade, após a definição dos artigos pertinentes de cada base de dados, foram descartadas as duplicatas. A partir desse processo, foram estabelecidas as inferências e conclusões que compõem os resultados desta revisão. A figura 1 mostra o fluxograma das etapas de seleção.

Figura 1. Síntese das etapas de busca e seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão do estudo.



Fonte: os autores.

3 RESULTADOS

O presente estudo obteve uma amostra total de 05 artigos relevantes, dos quais foram caracterizados de acordo com o título, autores, ano, revista, objetivo, resultados e nível de evidência, demonstrado no Quadro 1. A partir dos materiais explorados, quanto ao país de origem, três do Estados Unidos, dois da Espanha.

Para uma melhor classificação dos níveis de evidências dos artigos relacionados do estudo 1 ao 5 foi utilizada uma hierarquia baseada no nível de dados considerando a eficácia da intervenção uma escala de I a VI, conforme o nível de evidência (STETLER *et al.*, 1998; Ribeiro, Peniche & Silva, 2017).

Nível I: Evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados;

Nível II: Evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental;

Nível III: Evidências de estudos quase experimentais;

Nível IV: Evidências de estudos descritivos (não experimentais) ou com abordagem qualitativa;

Nível V: Evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência;

Nível VI: Evidências baseadas em opiniões de especialistas.

A revisão das publicações identificou a maioria dos artigos como: I (03 artigo); II (02 artigos). Não houve estudo com nível III, IV e V.

Quadro 1. Artigos selecionados para a Revisão Integrativa segundo: título, autores, ano de publicação, nome da revista científica, objetivos e síntese de resultados e nível de evidência.

Título	Autores	Nome da Revista	Objetivo	Síntese de Resultados	Método	Nível de Evidência
Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection	Blackburn EH, Epel ES, Lin J (2015)	Science	Explorar a biologia dos telômeros e seu papel no envelhecimento e doenças	Destacou a interação entre telômeros curtos, envelhecimento e doenças crônicas	Revisão científica	II
Telomeres and telomerase: three decades of progress	Shay JW, Wright WE (2019)	Nat Rev Genet	Revisar os avanços na pesquisa de telomerase ao longo de 30 anos	Demonstrou a relação direta entre a atividade da telomerase e senescência celular	Revisão de literatura	II
Identification of a specific telomere transferase activity in Tetrahymena extracts	Greider CW, Blackburn EH (1985)	Cell	Descobrir a atividade enzimática responsável por alongar telômeros	Descobriu a telomerase, mostrando sua função como enzima que mantém o comprimento dos telômeros	Estudo experimental	I
The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice	Bernardes de Jesus B, et al. (2011)	Aging Cell	Avaliar os efeitos do TA-65 na atividade da telomerase e saúde em camundongos	Mostrou aumento do comprimento dos telômeros e melhora da saúde sem aumento de câncer	Estudo experimental em animais	I
In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming	Ocampo A, et al. (2016)	Cell	Avaliar reprogramação celular parcial como estratégia antienvelhecimento	Resultados mostraram reversão de sinais de envelhecimento em camundongos	Estudo experimental in vivo	I

Fonte: os autores.

4 DISCUSSÃO

Pesquisas recentes têm reforçado a viabilidade de terapias antienvelhecimento, demonstrando que intervenções específicas podem influenciar diretamente a longevidade humana de forma saudável. De acordo com Takai *et al.* (2023), a modulação da telomerase e o uso de terapias gênicas apresentam-se como estratégias promissoras para prolongar a vida, retardando o processo natural de deterioração celular. O estudo de Ocampo *et al.* (2016) demonstrou resultados relevantes na reversão de características associadas ao envelhecimento, evidenciando o potencial terapêutico de abordagens biomoleculares. No entanto, é imprescindível discutir as implicações éticas dessas intervenções, especialmente no que se refere à equidade no acesso, à qualidade de vida e às possíveis consequências biológicas a longo prazo.

Entre as estratégias abordadas, destaca-se a modulação farmacológica da telomerase. Compostos como TA-65 e Cycloastragenol têm mostrado eficácia em aumentar a atividade dessa enzima, promovendo o alongamento dos telômeros e melhorando a função celular em modelos animais e ensaios clínicos (Bernardes de Jesus *et al.*, 2011; Harley *et al.*, 2011). Por outro lado, a inibição da telomerase também possui relevância clínica, especialmente no contexto oncológico, uma vez que sua atividade desregulada está associada à proliferação de células tumorais (Shay & Wright, 2006).

No campo das terapias de rejuvenescimento celular, o transplante de células-tronco, particularmente aquelas derivadas da medula óssea ou do tecido adiposo, tem se mostrado eficaz na regeneração de tecidos e na restauração funcional de órgãos comprometidos pelo envelhecimento (Lavasani *et al.*, 2012; Yew *et al.*, 2011). A reprogramação celular, por sua vez, constitui uma abordagem inovadora ao induzir células somáticas a um estado pluripotente, restaurando o comprimento dos telômeros e revertendo marcadores celulares do envelhecimento (Ocampo *et al.*, 2016).

As intervenções epigenéticas também apresentam papel fundamental na modulação do envelhecimento. Modificações em histonas, por meio de processos de acetilação e metilação, afetam diretamente a expressão de genes associados à senescência (Benayoun *et al.*, 2015). Além disso, a regulação de microRNAs tem sido identificada como uma via promissora para o controle de mecanismos celulares relacionados à longevidade, influenciando positivamente a resposta inflamatória, o metabolismo e a homeostase (Bae *et al.*, 2016).

Paralelamente às terapias moleculares, intervenções no estilo de vida continuam a ser pilares fundamentais para a promoção da saúde e da longevidade. A restrição calórica, amplamente estudada em modelos animais e humanos, mostrou-se capaz de modular vias metabólicas e inflamatórias, promovendo maior expectativa de vida e retardando a manifestação de doenças associadas ao envelhecimento (Liao *et al.*, 2010; Mattison *et al.*, 2012). Da mesma forma, a prática regular de atividade física está associada à preservação da função cognitiva, cardiovascular e musculoesquelética, contribuindo significativamente para o envelhecimento saudável (Jansen *et al.*, 2014).

Terapias-alvo em vias de sinalização celular também tem ganhado destaque. A inibição da via mTOR, envolvida na regulação do crescimento celular, tem demonstrado efeito positivo no prolongamento da vida em diversos modelos experimentais (Harrison *et al.*, 2009; Weichhart, 2018). Já a ativação da via AMPK, relacionada à homeostase energética e à autofagia, é considerada uma estratégia eficaz para a manutenção da função celular durante o envelhecimento (Ng & Tang, 2020).

Diversas intervenções biomoleculares estão sendo investigadas com o objetivo de mitigar os efeitos do envelhecimento. Uma abordagem promissora é a utilização de inibidores de senescência, que têm como alvo as células senescentes, promovendo sua eliminação do organismo. Pesquisas recentes, como a de Greider (2023), sugerem que a reativação da telomerase pode prevenir o encurtamento dos telômeros e prolongar a viabilidade celular. Métodos consagrados continuam essenciais — como os ensaios que medem atividade enzimática e ferramentas para estimar o comprimento dos telômeros — pois oferecem dados confiáveis sobre a função basal da telomerase.

Além disso, a modulação de vias metabólicas, como aquelas ativadas pela restrição calórica ou pelo uso de compostos miméticos, tem se mostrado eficaz na extensão da longevidade em modelos animais (Finkel *et al.*, 2009).

5. CONCLUSÕES

Conclui-se, portanto, que o envelhecimento é um processo complexo, mas passível de intervenção por meio de estratégias que envolvem a telomerase como alvo central. As abordagens discutidas nesta revisão — desde a modulação farmacológica, terapias regenerativas e epigenéticas, até mudanças no estilo de vida — apresentam grande potencial para retardar ou até mesmo reverter os efeitos deletérios do envelhecimento.

No entanto, apesar dos avanços significativos, ainda há obstáculos a serem superados. A necessidade de estudos clínicos mais robustos, a compreensão mais aprofundada dos mecanismos moleculares envolvidos e a consideração de aspectos éticos e de segurança são fundamentais para que essas terapias possam, de fato, ser aplicadas de maneira segura e eficaz na prática biomédica.

6. REFERÊNCIAS

- ARMANIOS, Mary; BLACKBURN, Elizabeth H. The telomere syndromes. **Nat Rev Genet.**, v. 13, n. 10, p. 693–704, 2012.
- BAE, Youn-Jung et al. Interaction between FoxO3a and PGC-1 α is essential for resveratrol-induced hepatic plasticity of human mesenchymal stem cells. **Cell Death Dis.**, v. 7, n. 8, p. e2315, 2016.
- BENAYOUN, Bérénice A.; POLLINA, Eleanor A.; BRUNET, Anne. Epigenetic regulation of ageing: linking environmental inputs to genomic stability. **Nat Rev Mol Cell Biol.**, v. 16, n. 10, p. 593–610, 2015.
- BEIER, Felix et al. Conditional TRF1 deletion in the hematopoietic compartment leads to bone marrow failure and recapitulates clinical features of dyskeratosis congenita. **Blood**, v. 120, n. 15, p. 2990–3000, 2012.
- BERNARDES DE JESUS, Bruno et al. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. **Aging Cell**, v. 10, n. 4, p. 604–621, 2011.
- BLACKBURN, Elizabeth H.; EPEL, Elissa S.; LIN, Jue. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. **Science**, v. 350, n. 6265, p. 1193–1198, 2015.
- BLACKBURN, Elizabeth H.; GREIDER, Carol W.; SZOSTAK, Jack W. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. **Nat Med.**, v. 12, n. 10, p. 1133–1138, 2006.
- GREIDER, Carol W.; BLACKBURN, Elizabeth H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. **Cell**, v. 43, n. 2 Pt 1, p. 405–413, 1985.
- HARRISON, David E. et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. **Nature**, v. 460, n. 7253, p. 392–395, 2009.
- HARLEY, Calvin B. et al. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program. **Rejuvenation Res.**, v. 14, n. 1, p. 45–56, 2011.
- JANSEN, Rick et al. Sex differences in the human peripheral blood transcriptome. **BMC Genomics**, v. 15, p. 33, 2014.
- KENNEDY, Brian K. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. **Cell**, v. 159, n. 4, p. 709–713, 2014.
- LAVASANI, Mirmiran et al. Muscle-derived stem/progenitor cell dysfunction limits healthspan and lifespan in a murine progeria model. **Nat Commun.**, v. 3, p. 608, 2012.
- LIAO, Chia-Yu et al. Genetic variation in the murine lifespan response to dietary restriction: from life extension to life shortening. **Aging Cell**, v. 9, n. 1, p. 92–95, 2010.
- LÓPEZ-OTÍN, Carlos et al. The hallmarks of aging. **Cell**, v. 153, n. 6, p. 1194–1217, 2013.
- MARCHI, L.; Piovesan, L. F.; BRANDÃO DOS SANTOS BIANCHI, D. O uso irracional e prolongado de benzodiazepínicos como potenciais causadores de demência em idosos. **Revista Master - Ensino, Pesquisa e Extensão**, [S. l.], v. 8, n. 16, 2023.
- MATTISON, Julie A. et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 318–321, 2012.

NG, Fanny; TANG, Beatrice L. AMPK: a sensor and regulator of metabolic changes in aging. **Proteomics**, v. 20, n. 5–6, p. e1900315, 2020.

OCAMPO, Alejandro et al. In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. **Cell**, v. 167, n. 7, p. 1719–1733.e12, 2016.

PARTRIDGE, Linda; DEELEN, Joris; SLAGBOOM, P. Eline. Facing up to the global challenges of ageing. **Nature**, v. 561, n. 7721, p. 45–56, 2018.

SHAMMAS, Masood A. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 14, n. 1, p. 28–34, 2011.

SHAY, Jerry W.; WRIGHT, Woodring E. Telomerase therapeutics for cancer: challenges and new directions. **Nat Rev Drug Discov.**, v. 5, n. 7, p. 577–584, 2006.

SHAY, Jerry W.; WRIGHT, Woodring E. Telomeres and telomerase: three decades of progress. **Nat Rev Genet.**, v. 20, n. 5, p. 299–309, 2019.

WEICHHART, Thomas. mTOR as regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: a mini-review. **Gerontology**, v. 64, n. 2, p. 127–134, 2018.

YEW, Tzeng-Lu et al. Knockdown of p16INK4A enhances proliferation and differentiation of human adipose-derived stem cells. **Biomaterials**, v. 32, n. 28, p. 6876–6888, 2011.

ZHAO, Jingzhong et al. Short leukocyte telomere length predicts risk of diabetes in American Indians: the Strong Heart Family Study. **Diabetes**, v. 63, n. 1, p. 354–362, 2014.