



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA-UniCEUB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**EDVAR CARNEIRO DA SILVA JUNIOR**

**MECANISMOS MOLECULARES ENVOLVIDOS COM O ENVELHECIMENTO  
CELULAR E CUTÂNEO.**

Trabalho de conclusão de curso em formato de artigo elaborado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob orientação da Professora Dra. Kelly Cristina Rodrigues Simi.

Brasília  
2019

## **Envelhecimento cutâneo: mecanismos moleculares**

Edvar Carneiro da Silva Junior <sup>1</sup>  
Kelly Cristina Rodrigues Simi <sup>2</sup>

### **Resumo**

A população mundial vem envelhecendo progressivamente, estudos relacionados à senescência ganham, gradativamente, importância no meio acadêmico. Entender os mecanismos que levam a esse quadro, através de revisão bibliográfica narrativa como a proposta nesse trabalho, nos proporciona a capacidade de tratar e até curar doenças emergentes. Todos os tecidos humanos envelhecem seguindo padrões moleculares muito parecidos. A derme não foge a essas regras e, devido a alterações no fenótipo dos fibroblastos, adquire aparência envelhecida. A modificação fenotípica dos fibroblastos dar-se-á pela alteração nos tamanhos dos telômeros, pela ação de proteínas que induzem a apoptose em decorrência de lesão ao DNA, e ao descontrole do estresse oxidativo induzido pela diminuição da ação de desacopladores da fosforilação oxidativa (UCP2). Esse processo é fisiológico, porém, a exposição à radiação UV acelera substancialmente sua ocorrência. Esse Artigo tem por objetivo apresentar os principais mecanismos moleculares envolvidos na senescência celular e cutânea.

**Palavras-chave: UCP2, P53, telômeros, fibroblastos, biomarcadores do envelhecimento**

### **CUTANEOUS AGING: MOLECULAR MECHANISMS**

#### **Abstract**

The world population has been aging progressively, as a result, studies related to senescence have gradually gained importance in the academic field. Understanding the mechanisms that lead to this framework, through narrative bibliographical revision as the proposal in this work, can provide us with the ability to treat or even cure emerging diseases. All human tissues go aging by following very similar molecular patterns. The dermis does not escape from such rules and, due to changes in the fibroblast phenotype, it acquires an aged appearance. Phenotypic modification of the fibroblasts will be due to alterations in the telomere sizes due to the action of proteins that induce apoptosis due to DNA damage and the lack of control of the oxidative stress induced by the decreasing in the action of oxidative phosphorylation (UCP2). This process is physiological, however, the exposure to UV radiation can substantially accelerate its occurrence. This issue has the main molecular problems involved in cellular and cutaneous senescence.

**Keywords: UCP2, P53, telomeres, fibroblasts, aging biomarkers**

<sup>1</sup> Acadêmico de Biomedicina do UniCEUB

<sup>2</sup> Professora do UniCEUB

## 1. INTRODUÇÃO

O número de idosos, na última década, teve crescimento significativo em relação à população mundial. Há uma estimativa de que, na atualidade, existam por volta de 893 milhões de pessoas acima de 60 anos no mundo, com previsão de aumento substancial até 2050, passando a 2,4 bilhões. Esse crescimento populacional acelerado é uma conquista da humanidade, alcançado devido às melhorias nas áreas da saúde, educação e economia, entre outros aspectos que contribuem para uma vida mais longa (ONU, 2011; WHO, 2012).

Com base nos dados apresentados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a população brasileira, com idade superior a 60 anos, crescerá cerca de 16 vezes no período compreendido entre 1950 e 2025, e a população geral sofrerá acréscimo de até cinco vezes. A maior expectativa de vida, que também pode ser notada nos países em desenvolvimento, tem estimulado o estudo do processo de envelhecimento (MONTAGNER; COSTA, 2009).

Para uma maior compreensão do processo de senilidade, foram apresentadas inúmeras teorias biológicas classificadas em celular-molecular, evolutiva e sistêmica. O fenótipo da senescência humana pode ser explicado pelos mecanismos biológicos presentes em cada grupo de teorias, descortinando a complementaridade entre as mesmas e expondo a complexidade dos mecanismos envolvidos na etiologia do envelhecer (TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010; JIN, 2010).

As alterações moleculares e celulares contínuas são processos biológicos intrincados que levam ao envelhecimento, à diminuição progressiva da homeostase e, conseqüentemente, à morte celular programada denominada apoptose. É notável a variabilidade desses processos de indivíduo para indivíduo, bem como de órgão para órgão. A senescência é considerada uma proteção contra o câncer, o que leva à morte celular e, dessa forma, previne a proliferação descontrolada das células após falhas nos mecanismos de reparo genômico (BAGATIN, 2009).

Já foram identificados inúmeros genes considerados prováveis biomarcadores do envelhecimento, porém, nenhum foi taxado como determinante da idade biológica. A relação dos marcadores com a senescência pode ser estipulada quando os mesmos se expressam na senectude fisiológica, seu agravamento a acelera, sua melhora experimental prorroga o processo, e quando podem ser testados várias vezes (LOPEZ-OTIN *et al.*, 2013; BÜRKLE *et al.*, 2015).

Esses biomarcadores chamados hallmarks do envelhecimento, possuem características que determinam a senilidade, sendo os principais: redução do telômero, alterações epigenéticas, perda de proteases, desequilíbrio de nutrientes, disfunção mitocondrial, senescência celular e esgotamento de células tronco (LOPEZ-OTIN *et al.*, 2013).

As alterações biomoleculares também causam, assim como em todo o organismo, o desgaste das células da pele, que é estruturalmente formada pela combinação de quatro tecidos, o tecido epitelial ou epiderme mais superficial, o tecido conectivo ou derme encontrado logo abaixo da epiderme, o tecido muscular e o tecido nervoso. Na derme encontramos as fibras colágenas que possuem grande envolvimento na estruturação do tecido, ao danificar as fibras ou diminuir sua produção temos como resultado um aspecto envelhecido. Essas fibras são metabolizadas pelos fibroblastos, tendo como precursor o procolágeno I, um importante componente da matriz extracelular. Com o passar dos anos, há uma desorganização no metabolismo dessas fibras, diminuição da produção e aumento da degradação (WIDMER; ZIAJA; GRUNE, 2006; MAIO, 2017).

No decorrer dos anos, as alterações moleculares desencadeiam mudanças orgânicas, que culminam com o envelhecimento. Uma das alterações importantes é o reparo do DNA telomérico. Telômeros são sequências de repetições de bases nitrogenadas encontradas no final da dupla fita de DNA (MEYNE; RATLIFF; MOYZIS, 1989). Em vertebrados, os telômeros são compostos por sequências de nucleotídeos com predominância de guanina (TTAGGG) e incluem um trecho de fita dupla de repetições de muitos kilobases (kb) de comprimento desse exâmero (ARTANDI; DEPINHO, 2010).

Devido a incapacidade da DNA-Telomerase de transcrever a sequência final da fita de DNA durante a replicação, ocorre a redução telomérica a cada evento mitótico, essa redução foi associada a senescência celular (RABE *et al.*, 2006).

Além disso, o balanço entre as proteínas pró e antiapoptótica determina se a célula irá sofrer processo de apoptose ou senescer. Os sistemas de regulação desses processos comunicam-se através de reguladores comuns, como por exemplo a proteína p53. Não são bem compreendidos os mecanismos de resistência celular à apoptose, em algumas células essa resistência pode ocorrer devido a alterações em proteínas inibitórias, promotoras ou implementadoras da morte celular. Em outros casos, a p53 pode transativar genes que diminuem a proliferação, em vez daqueles que facilitam a apoptose (REBBAA *et al.*, 2003).

A proteína UCP2, que possui a função de transporte mitocondrial, desacopla a fosforilação oxidativa da produção de Adenosina trifosfato (ATP), reduzindo a quantidade de ATP oriundo da cadeia respiratória mitocondrial, além de regular a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS). A UCP2 previne o dano oxidativo ao tecido e, com isso, a desregulação da sua expressão constitui um processo que leva a diminuição da sobrevivência celular e a decrepitude tissular (HASHEMI *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2016). Em contrapartida, sua superexpressão resulta em processos carcinogênicos, promovendo a redução da formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e o crescimento celular (ROBBINS; ZHAO, 2011).

O processo de envelhecimento, que ocorre de forma natural, envolve um conjunto de modificações morfofuncionais, bioquímicas, fisiológicas e psicológicas que culminam com perda progressiva da capacidade adaptativa do indivíduo ao meio e com o surgimento de inúmeras doenças crônicas e degenerativas, além da perda da funcionalidade de inúmeros sistemas. Dessa forma, conhecer os biomarcadores do envelhecimento torna-se necessário para investigar o estado de saúde e orientar possíveis tratamentos (PEREIRA, 2016).

Assim sendo, o objetivo desse trabalho foi apresentar os principais mecanismos moleculares envolvidos no envelhecimento celular e cutâneo.

## **2. METODOLOGIA**

O trabalho seguiu as orientações do estudo exploratório, por meio de uma revisão bibliográfica narrativa, que baseia-se no uso de metodologia específica que visa a busca de um assunto distintivo em acervos literários, até na utilização de metodologias e mecanismos usados por acadêmicos e/ou pesquisadores nos campos da educação e saúde para descrever o estado da arte de um determinado tema (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

Nessa perspectiva, foram utilizados artigos científicos sobre a temática acessados nas bases de dados Scielo, Google Acadêmico, Pubmed, publicados nos últimos 16 anos (2003 a 2019). Dentre esses, 17 artigos nacionais e 24 internacionais, disponíveis online em texto completo, além de 6 livros. Os seguintes descritores foram aplicados: Mecanismos and moleculares and envelhecimento and cutâneo, biomarkers of ageing, UCP2, P53, telômeros, fibroblastos. Foram selecionados artigos nos idiomas português, espanhol e inglês.

A coleta de dados deu-se, inicialmente, pela leitura exploratória de todo o material selecionado, leitura seletiva mais aprofundada das partes que realmente interessavam.

A leitura analítica precedeu a análise e interpretação dos resultados com a finalidade de ordenar e resumir as informações contidas nas fontes, de forma que essas possibilitem a obtenção de respostas ao problema da pesquisa.

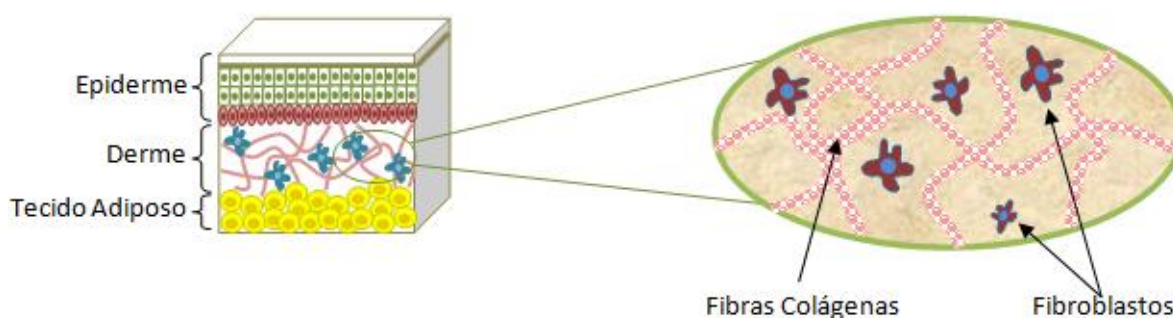
### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Fibras Colágenas

A origem dos fibroblastos ocorre na camada mesodermal e os mesmos constituem células que são nomeadas em decorrência de uma de suas funções, a síntese de fibras colágenas, daí fibroblasto, formador de fibra. Essas células encontram-se amplamente distribuídas nos tecidos conjuntivos e apresentam a capacidade de flexibilização da atividade metabólica e, assim, de alterar sua morfologia. Os fibroblastos metabolicamente ativos são denominados simplesmente como fibroblastos, aqueles quiescentes, que se encontram em inatividade metabólica, são conhecidos como fibrócitos, assim a distinção é estabelecida com base no seu grau de atividade, com isso, os fibroblastos ativos produzem uma quantidade significativa de colágeno e, em contrapartida, os fibrócitos diminuem sua produção (JACOB, 2011).

O colágeno é a principal proteína que constitui as fibras colágenas. Essa escleroproteína é abundante no corpo humano, chegando a representar 30% do conteúdo proteico que o forma, tem como principal função manter a integridade tissular e fornecer resistência, conforme demonstrado na figura 1 (figura1). Com o transcorrer da vida, o colágeno vai perdendo gradualmente suas características, tornando-se mais rígido (BOCK; NORONHA, 2013).

Figura 1:Localização tissular das fibras colágenas



Formado por uma família de 27 proteínas isoformas encontradas nos tecidos conjuntivos do corpo, o colágeno (figura 2) representa o composto de maior importância no tecido, bem como desempenha papel importante como elemento estrutural em organismos multicelulares. É uma proteína fibrosa, composta por cadeias peptídicas dos aminoácidos, prolina, glicina, lisina, hidroxilisina, alanina e hidroxiprolina. Essas cadeias são ordenadas paralelamente a um eixo, formando as fibras colágenas, tendo como característica principal a função de proporcionar firmeza e elasticidade à estrutura onde se encontra (SILVA; PENNA, 2012).

Três cadeias polipeptídicas formam a molécula de colágeno, cada uma tendo em sua composição mais de 1000 aminoácidos. A organização dos aminoácidos em sequência permite a formação de uma tripla-hélice. A estrutura assemelha-se a uma trança helicoidal, tal conformação é responsável pela resistência das fibras colágenas (FRANZEN; SANTOS; ZANCANARO, 2013).

Figura 2: Cadeia polipeptídica do colágeno.



FONTE: Própria do autor, 2019

A exposição excessiva aos raios solares provoca degradação do colágeno, o que resulta no aparecimento de rugas dérmicas. Na infância o colágeno apresenta-se em abundância, sofrendo uma queda na produção durante a puberdade, alcançando estabilidade por volta dos 20-30 anos e cessando na velhice (TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010).

O preparo da regeneração e o desenvolvimento do tecido embrionário representam o momento de maior ocorrência de formação do colágeno. Os fibroblastos secretam as moléculas de colágenos na forma de procolágeno solúvel. Vesículas formadas no aparelho Golgi recebem o colágeno que, posteriormente, são secretadas para a matriz extracelular (MEC) (SILVA; PENNA, 2012).

O colágeno considerado mais importante é o do tipo I, ele é responsável tanto por manter a integridade da maioria dos tecidos, em função das suas características mecânicas, como também por participar ativamente da funcionalidade dos tecidos, devido à sua interação com as células presentes na MEC (GOISSIS, 2007).

Com o passar dos anos, há uma diminuição na síntese dessa proteína e, com isso, o suporte estrutural desempenhado por ela na derme vai se perdendo, tornando a pele menos espessa e com menor habilidade em resistir às alterações mecânicas. O envelhecimento e a má alimentação alteram a demanda de colágeno no corpo. Tais alterações e deficiências não são visíveis e não demonstram evidências durante os primeiros anos de vida até a puberdade, porém, a falta dessa proteína constantemente torna-se mais nítida nas fases mais maduras da vida. É nesse momento da vida que as rugas começam a aparecer, pois a pele não demonstra as mesmas características elásticas. Esse é um processo fisiológico e inevitável dos seres vivos, mas o excesso de tal processo pode trazer inúmeros prejuízos à saúde (FRANZEN; SANTOS; ZANCANARO, 2013).

A expressão de baixos níveis de colagenases, estromelina e metaloproteases (MMPs), que degradam as proteínas da matriz extracelular, e altos níveis dos inibidores teciduais das metaloproteases 1 e 3 (TIMP 1 e 3), são características dos fibroblastos dérmicos presenescentes. Com a senescência, há uma mudança nesse balanço, onde a expressão de colagenase, metaloproteases e estromelina aumenta e a expressão de TIMP 1 e 3 diminui. Com isso, ocorre uma mudança no fenótipo dos fibroblastos, onde o fenótipo produtor de matriz extracelular é alterado para um fenótipo degradador de MEC (CAMPISI, 1997).

O papel primordial dos TIMPs na matriz extracelular é inibir várias MMPs e, em contrapartida, o aumento da sua expressão resulta num acúmulo de matriz, culminando num processo de fibrose (como na fibrose pulmonar). Com isso, postulou-se a ideia, geralmente aceita, de que o equilíbrio entre MMPs e TIMPs é responsável pela manutenção da proteólise da MEC, e que a mudança nesse balanço em favor das MMPs implica na maior destruição das proteínas presentes na MEC e o processo contrário resulta em uma proteólise diminuída (ARPINO; BROCK; GILL, 2015).



A produção de novo colágeno não fragmentado pode ser estimulada por tratamentos antienvhecimento, com o uso de ácido retinoico, laser, CO<sub>2</sub> e injeção intradérmica de ácido hialurônico. Esses tratamentos equilibram a degradação e a produção do colágenos pelos fibroblastos, retardando o processo de envelhecimento cutâneo, tornando a pele mais saudável e vistosa (SILVA; PENNA, 2012).

### 3.2 Proteína p53

Há quase 40 anos (1979), a proteína p53 foi descoberta e sua atuação foi atribuída à transcrição de genes envolvidos no ciclo celular, no reparo do DNA, na apoptose, no envelhecimento celular e, particularmente, na resposta ao dano celular. O gene Tp53 pertence a uma família com três genes (p53, p63 e p73), localiza-se no braço curto do cromossomo 17 (17p13). Por assegurar que proteínas tenham a oportunidade de reparar o DNA, quando sob estresse, a mesma recebe a designação de “guardiã do genoma” (CASTRO, 2007).

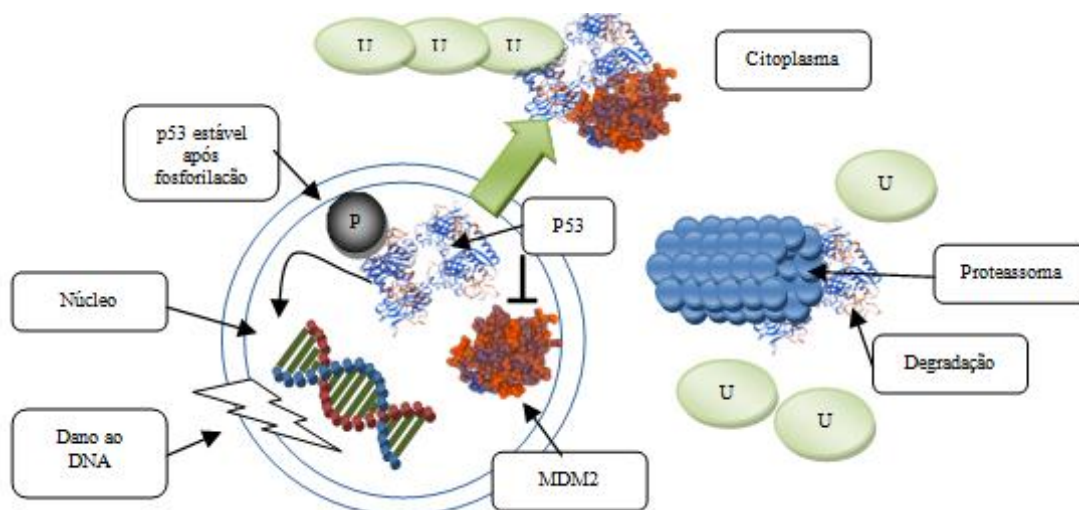
Na sua conformação padrão, a p53 possui vida média curta, entre 20 e 30 minutos, não sendo evidenciada por imuno-histoquímica devido a sua pequena quantidade. Após a síntese, essa se desloca para o núcleo onde interage com a proteína MDM2 (murine double minute 2), que facilita o retorno da proteína p53 ao citoplasma onde ocorre a sua degradação em proteassoma após ubiquitinação (Figura 3). Quando há agressão celular por agentes mutagênicos (radiações, por exemplo), a p53 é fosforilada, desliga-se da MDM2, torna-se mais estável e permanece no núcleo onde estimula genes que inibem o ciclo celular (p21, p27 e p57), bloqueando a célula em G1 (FILHO, 2016).

Os níveis de p53 elevam-se em decorrência de uma ampla variedade de agentes que danificam o DNA. Com isso, há uma parada no ciclo celular, ativação dos mecanismos de reparo, visando eliminar lesões de DNA antes que ocorra síntese protéica na fase S ou, se o dano for excessivo, a apoptose é induzida. Danos causados ao DNA através da exposição a radiação UV em tecidos humanos induz a expressão gênica da proteína p53, através de três mecanismos: aumento da atividade transcricional, quebra da interação p53/MDM2 e promoção da localização nuclear do p53 (MORALES; LÓPES-NEVOT, 2006).

O gene Tp53 ativa, no início do ciclo mitótico, o gene p21 estimulando a transcrição genética. O gene p21 possui a função de inibir a ação das quinases dependentes de ciclinas (CDKs), impondo a célula uma parada em G1 da fase mitótica, até que esteja completo o reparo do DNA. Para tanto, o gene Growth Arrest DNA Damage Inducible

(GADD-45) é ativado pela proteína p53, que atua corrigindo a lesão no DNA (Figura 4). No caso de uma lesão extensa, onde os mecanismos de reparo não alcançam êxito, a p53 ativa genes envolvidos no mecanismo apoptótico, através da supressão de genes com ação antiapoptótica (ARRUDA *et al.*, 2008).

Figura 3: Interação p53/MDM2



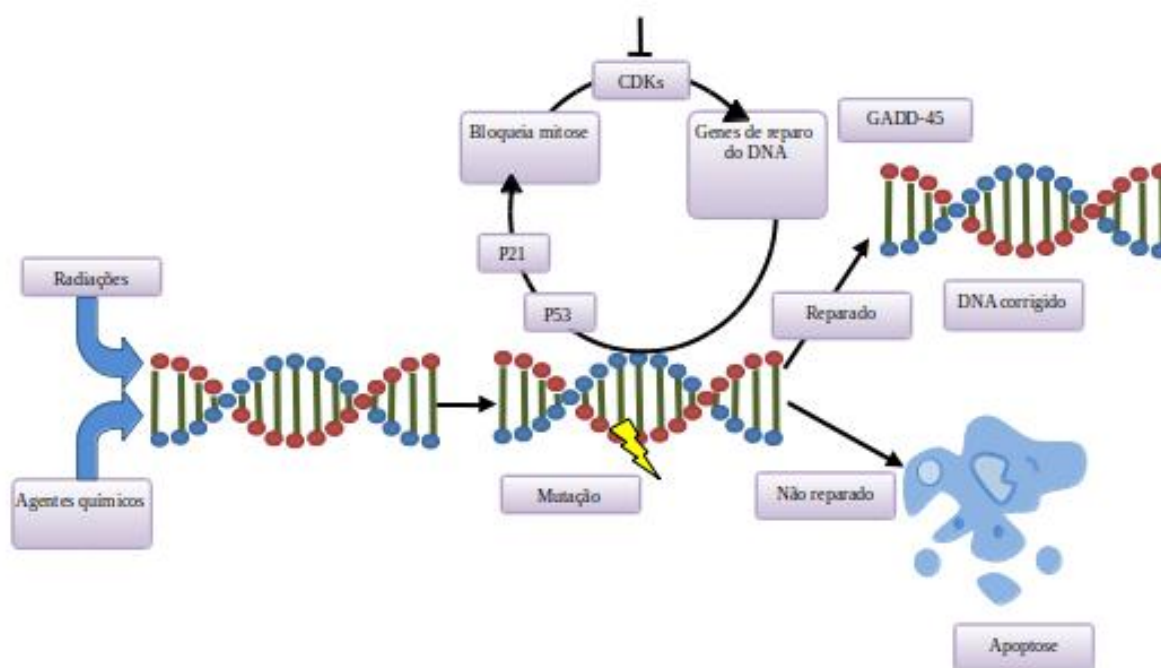
FONTE: Própria do autor, 2019

As variações nos níveis de p53 ao longo do tempo interferem no destino das células. Por exemplo, a radiação ionizante induz variações na quantidade da proteína p53, o que permite que a célula repare o dano ao DNA e retorne, com isso, ao seu ciclo normal. Em contrapartida, ao usar um tratamento combinado de radiação ionizante com a inibição do MDM2, teremos a parada irreversível do ciclo celular e senescência. Portanto, a regulação temporal dos níveis de proteína p53 surge como um modulador adicional de controle do destino celular por essa proteína (HAFNER *et al.*, 2019).

Os fibroblastos senescentes superexpressam vários genes de remodelação da matriz extracelular que são induzidos por irradiação da pele humana. Assim, existe consistência nos dados hipotéticos de que o mecanismo de resposta a danos no DNA, poderia estar por trás de várias mudanças relacionadas à idade, que são características dos fibroblastos senescentes. Essa possibilidade é de particular interesse para a pele humana, pois a mesma sofre dano frequente devido à radiação ultravioleta presente na luz solar. Assim, a

exposição ao sol pode acelerar o processo de envelhecimento intrínseco, bem como induzir alterações específicas da pele exposta (STEIN; DULIC, 1998).

Figura 4: Ação da proteína p53.



FONTE: Própria do autor, 2019

A exposição a radiação ultravioleta altera, assim como o DNA, o RNA, o que acarreta na formação de proteínas disfuncionais. Um obstáculo na transcrição do RNA por um fotoproduto de DNA permite a ativação de p53, que leva a indução da apoptose de queratinócitos irradiados (MONTAGNER; COSTA, 2009).

### 3.3 Telômeros

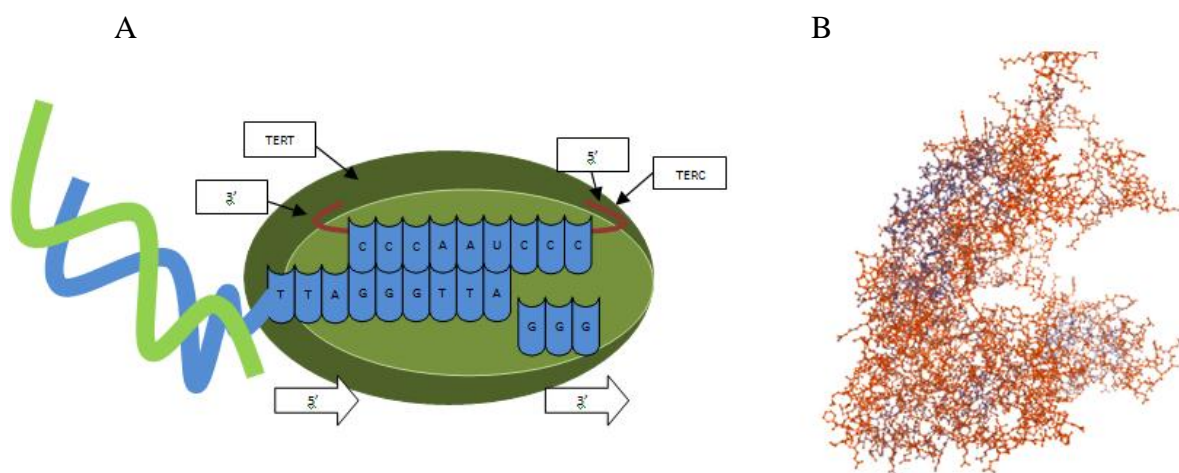
Os telômeros são as extremidades dos cromossomos dos organismos eucariotos e possui forte relação com a estabilidade do genoma. A composição dos telômeros dar-se-á pela repetição de sequências de bases nucleotídicas ricas em guanina (TTAGGG) (figura 5A). Possui conformação tridimensional, o que lhes confere a capacidade de evitar que as extremidades cromossômicas sejam reconhecidas como quebras da dupla fita de DNA. No

momento de replicação celular, em inúmeras células, há uma diminuição no tamanho do telômero o que leva à senescência e a morte celular (ZAHA; FERREIRA; PASSAGLIA, 2014).

Nas células embrionárias e germinativas, os telômeros são formados por, aproximadamente, 15 kb de repetições TTAGGG e sofrem decréscimo estimado em 35 pb a cada ciclo replicativo, com isso, após inúmeras divisões, as extremidades dos cromossomos tornam-se danificadas (NUSSBAUM; MACLNNES; WILLARD, 2016).

O encurtamento telomérico se dá devido à incapacidade da DNA polimerase de replicar as extremidades dos cromossomos. Para tanto, o hexâmero que compõe os telômeros é sintetizado por um complexo enzimático denominado telomerase (Figura 5B). Em células normais, a atividade dessa enzima é baixa ou inexistente, o que resulta no encurtamento telomérico (senescência replicativa). Quando os telômeros atingem um grau específico de encurtamento, sensores são estimulados e ocorre uma parada nas divisões celulares ou apoptose mediada pela proteína p53 (JORDE; CAREY; BAMSHAD, 2010; FILHO, 2016).

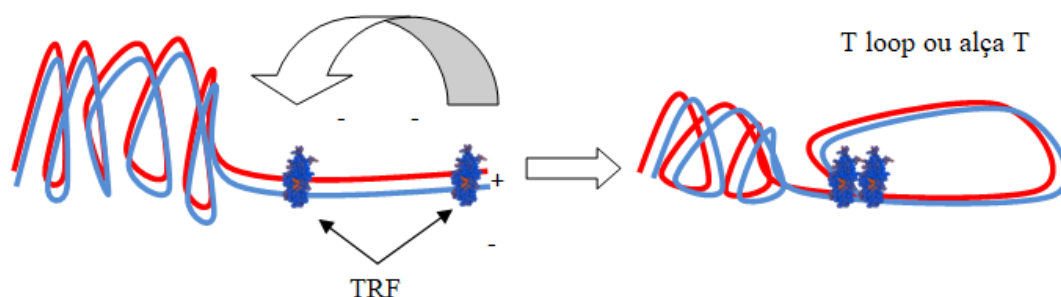
Figura 5: Polimerização do telômero pela DNA telomerase (A). DNA telomerase (B).



A terminação dos cromossomos dobra-se para trás em uma estrutura chamada t-loop (alça-T) que serve como mais uma proteção para o telômero (figura 6). Duas proteínas de ligação ao DNA são responsáveis pela formação da alça-T, o fator de ligação repetida telomérica 1 (TRF1 - telomeric repeat binding factor 1) e o fator de ligação repetida telomérica 2 (TRF2), que por sua vez interage com um maior número de proteínas. A proteína TRF2 é crítica para proteção final do telômero por facilitar a formação da alça-T. Telômeros em fibroblastos humanos que estão alcançando a senescência celular, bem como telômeros em que a função TRF2 foi interrompida, adquirem compostos proteicos de dano ao DNA tipicamente presente nas rupturas internas de fita dupla nos cromossomos além de apresentar perda da estrutura protetora, levando à ligação das extremidades dos cromossomos (cromossomo em anel) (ARTANDI; DEPINHO, 2010).

O acúmulo de células senescentes, ao longo do tempo, provavelmente reduz a regeneração dos tecidos e contribui para o envelhecimento da pele. Os queratinócitos e os fibroblastos dérmicos envelhecem em resposta a vários fatores intrínsecos ou extrínsecos, incluindo encurtamento de telômeros, superprodução de espécies reativas de oxigênio, dieta e exposição à luz solar (ORIOLI; DELLAMBRA, 2018).

Figura 6: formação da alça T (T loop).



FONTE: Própria do autor, 2019

A radiação UV é absorvida por diversos cromóforos na pele, essa gera reações fotoquímicas distintas e interações secundárias, envolvendo espécies reativas do oxigênio (Eros), que resulta em efeitos prejudiciais quando há uma exposição prolongada (BALOGH *et al.*, 2011).

Como consequência, a exposição do DNA ao estresse oxidativo leva a formação de lesões nessa estrutura, que podem culminar com a instabilidade genômica e morte celular. Devido ao seu baixo potencial redox, a guanina é a base mais vulnerável à oxidação, e a 8-oxoguanina (8-oxoG) é a lesão de maior ocorrência. A não reparação do dano tem como

resultado o pareamento da 8-oxoG com adenina e causa transverso de G:C para T:A. No momento da inserção da 8-oxoG, na replicação do DNA, existe a probabilidade da geração de quebras de fita dupla, o que torna esta lesão particularmente deletéria (AGUIAR, 2013).

Essa modificação básica é responsável pela redução da produção de TRF1 e TRF2. A diminuição dessas proteínas teloméricas é responsável pela parada da forquilha de replicação (ou garfo de replicação), levando ao encurtamento e a disfunção dos telômeros, o que causa a instabilidade cromossômica, especialmente fusões ponta-a-ponta, atraso no crescimento e senescência. Além disso, devido ao estado de heterocromatina em que se encontram os telômeros, há uma dificuldade em reparar o dano oxidativo se comparado ao dano difundido no genoma, assim, os telômeros são mais facilmente danificados pelo estresse oxidativo. Esses dados corroboram a indução da senescência prematura motivada por estresse em fibroblastos humanos após tratamento com peróxido de hidrogênio (COLLUZZI; LEONE; SGURA, 2019).

### 3.4 UCP2

A célula necessita de ATP (Adenosina Trifosfato) como intermediário de alta energia para alimentar as inúmeras reações que ocorrem em seu interior. Os carboidratos e lipídeos, oriundos do meio extracelular e inicialmente metabolizados no citosol, são fontes para a produção de ATP. Após esse metabolismo inicial, os produtos subjacentes são transportados para as mitocôndrias onde participam da fosforilação oxidativa através da produção de um gradiente de prótons ( $\Delta p$ ) que potencializa a produção de ATP (SHIMASAKI *et al.*, 2013).

A oxidação de substratos, no citosol, gera cofatores redutores (NADH e FADH<sub>2</sub>) que comportam-se como doadores de elétrons para a cadeia transportadora de elétrons. A energia liberada é usada pelos complexos I, III e IV para translocar prótons (H<sup>+</sup>) para o espaço intermembrana, gerando um  $\Delta p$  através do interior da membrana mitocondrial. O retorno dos prótons à matriz mitocondrial (lado N) através da ATP - sintase impulsiona a síntese de ATP (figura 7). Este processo de síntese, que tem como substrato adenosina difosfato (ADP) e fosfato (P), além da transferência de elétrons de NADH ou FADH<sub>2</sub> a O<sub>2</sub>, recebe a denominação de fosforilação oxidativa, e representa a principal fonte de ATP em células não fotossintéticas (CADENAS, 2018).

As proteínas desacopladoras de prótons (UCPs) são proteínas da membrana mitocondrial que regulam o metabolismo celular (ZHANG *et al.*, 2011). Apesar de terem

similaridades nas suas estruturas, possuem uma expressão tecidual diferente. Essas proteínas têm como função o desacoplamento da oxidação dos substratos na mitocôndria, dissipando a energia do potencial de membrana e, com isso, diminuindo a produção de ATP pela cadeia respiratória mitocondrial. Esse desacoplamento possui funções tecido-específicas como: regulação do gasto energético, metabolismo de ácidos graxos livres, além da diminuição da secreção de insulina e da formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) (BRONDANI, 2015).

A recente clonagem de novas UCPs 2 e 3, presentes em vários tecidos, revelou quão importante é esse tipo de regulação do controle respiratório no metabolismo celular e gasto energético de tecidos diversos. Os mecanismos reguladores da reentrada de prótons incluem também: alterações de tamanho e composição de fosfolípides da membrana interna mitocondrial e proteínas carreadoras da membrana, como, por exemplo, o transportador adenina-nucleotídeo (ANT). Assim, há um aumento na atenção dada às proteínas desacopladoras de prótons pertencentes à família dos transportadores mitocondriais  $H^+$  /ácidos graxos (QUEIROZ, 2005).

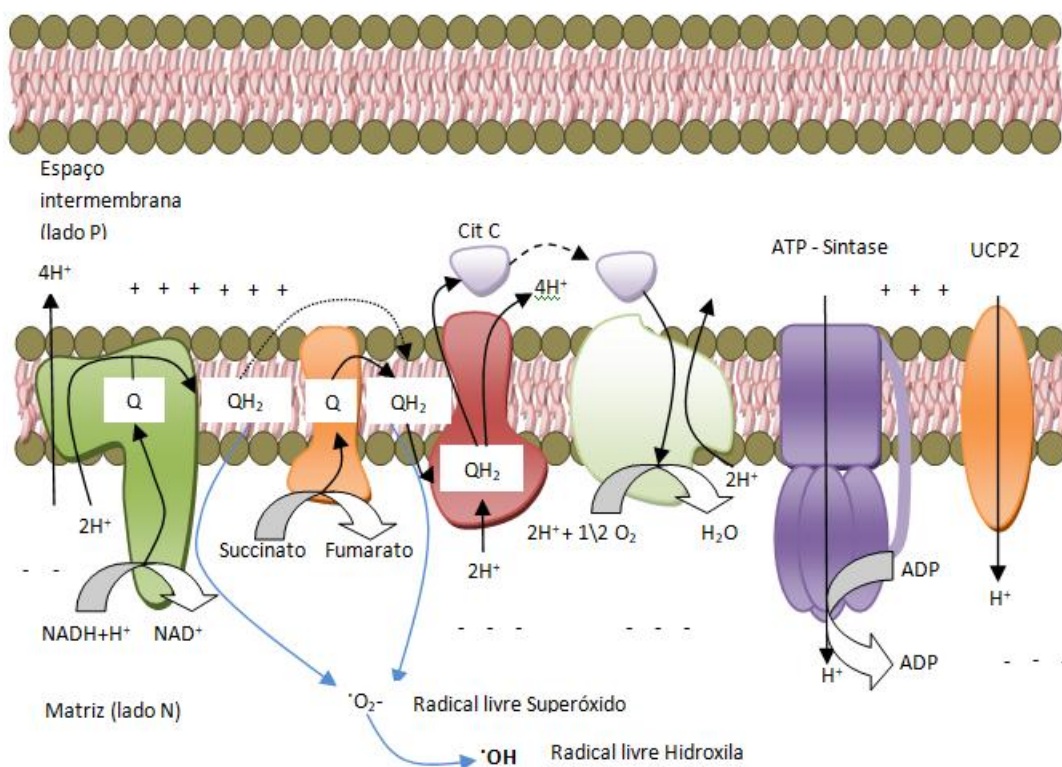
Inúmeras etapas da redução de oxigênio têm potencial de gerar radicais livres altamente reativos, com alta capacidade de danificar as estruturas celulares. Tal processo danoso ocorre na passagem de elétrons de  $QH_2$  ao complexo III, bem como na passagem de elétrons dos complexos I e II ao  $QH_2$  e envolvem o radical  $\cdot Q$  como intermediário. O radical  $\cdot Q$  pode fornecer, com baixa probabilidade, um elétron ao  $O_2$  na reação ( $O_2 + e^- = \cdot O_2^-$ ), gerando um radical livre superóxido que, por sua vez leva a produção do radical livre hidroxila ( $\cdot OH$ ), ainda mais reativo (figura 7). Quando a taxa de entrada de elétrons e a de transferência encontram-se desreguladas na cadeia respiratória, a produção de superóxido aumenta no complexo I e III (NELSON; COX, 2014).

As mitocôndrias representam uma das principais fontes de espécies reativas de oxigênio (EROs) e, ao todo, onze locais de produção de superóxido ( $\cdot O_2^-$ ) e/ou peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) relacionado ao metabolismo do substrato, ao transporte de elétrons e a fosforilação oxidativa foram identificados, até o momento, em mitocôndrias de mamíferos. Existe uma interrelação, como vimos anteriormente, entre o deslocamento de prótons e a geração de espécies reativas de oxigênio pela cadeia respiratória mitocondrial, com isso, a produção de superóxido mitocondrial mostra uma dependência acentuada de  $\Delta p$  na mitocôndria. A modulação desse deslocamento representa um potencial alvo terapêutico para inúmeras patologias associadas ao excesso de EROs incluindo: diabetes,

obesidade, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas e o processo de envelhecimento (CADENAS, 2018).

O encurtamento telomeral representa um marcador de risco para a mortalidade na população humana. Fatores ambientais, genético e estocásticos têm mostrado exercer grande influência no encurtamento dos telômeros, em particular o estresse oxidativo. As UCPs estão entre os mais importantes reguladores do metabolismo celular e do estresse oxidativo. Um papel importante na relação complexa entre comprometimento da homeostase da glicose, aumento do estresse oxidativo e encurtamento de telômeros, pode ser desempenhado por proteínas desacopladoras expressas na membrana interna mitocondrial, devido a capacidade de desacoplar o consumo de oxigênio da síntese de ATP. Há fortes indícios de que esse desacoplamento pode diminuir a geração mitocôndrial de radicais livres, com isso, quando as proteínas UCP's têm sua função prejudicada, propiciam condições que levam ao envelhecimento patológico (DATO *et al.*, 2017).

Figura 7: Cadeia respiratória e formação de espécies reativas de oxigênio (EROs).



FONTE: Própria do autor; Adaptado de Nelson; Cox, 2019



Os inúmeros aspectos envolvidos no envelhecimento estimulam pesquisas capazes de compreender as alterações progressivas não patológicas, fisiológicas e biológicas que influenciam na capacidade funcional de um corpo envelhecido. A realização desses estudos visa o envelhecimento bem sucedido, com qualidade de vida, somente compreendido totalmente através de estudos interdisciplinares, integrando áreas como a biologia, a área clínica e social (PEREIRA, 2016).

#### **4. Considerações Finais**

Determinar as causas do envelhecimento cutâneo representa um trabalho complexo devido ao grande número de elementos envolvidos em tal processo, porém, conhecer os principais mecanismos moleculares implicados na mudança fenotípica dos fibroblastos norteia as pesquisas e os tratamentos para minimizar os aspectos envelhecidos da derme.

A senescência dos fibroblastos resulta numa célula degradadora de colágeno presente na matriz extracelular e, em decorrência disso, num aspecto envelhecido do tecido. Além disso, a produção de colágeno do tipo 1 tem redução significativa no transcorrer da vida.

Os mecanismos que causam a senescência dessas células ocorrem de forma integrada e concomitante, bem como fisiologicamente, porém, pode ser acelerado por fatores externos como pela ação de radiação UV.

No momento que os fibroblastos atingem certo grau de maturidade, eles podem apresentar alterações no material genético e, com isso, ativarem sistemas de reparo mediados pela proteína p53, o que pode resultar numa morte celular, na parada da síntese protéica visando um reparo do dano ou no estado senil representado pelo fenótipo de fibrócito.

A redução dos telômeros também induz a mudança fenotípica nos fibroblastos, seja pelo incentivo da ação da proteína p53, em decorrência do seu encurtamento, ou pela diminuição ou perda da ação de proteínas responsáveis pela formação da alça – T (TRF1 e TRF2), devido a formação de 8-oxoG, após exposição ao estresse oxidativo.

O estresse oxidativo ocorre de forma natural no interior da mitocôndrias e existem vários mecanismos responsáveis por evitar seu acúmulo e, conseqüentemente, seus efeitos destrutivos. As proteínas de membrana UCPs, presentes na membrana mitocondrial interna, possuem função desacopladora de prótons e reduzem a formação de espécies

reativas de oxigênio ao diminuírem o gradiente de prótons ( $\Delta p$ ). A redução na ação dessa proteína interfere de forma negativa no encurtamento telomeral.

Com isso, nota-se a integração entre esses importantes mecanismos moleculares na alteração fenotípica das células dérmicas, bem como sua relevância na manutenção da homeostase do organismos. Alterações nesse aparato resulta num desequilíbrio celular e alteração na aparência tissular.

#### 4. REFERÊNCIAS

AGUIAR, P. H. N. **Estresse oxidativo e lesões no DNA: papel da 8-oxoguanina na viabilidade do Trypanosoma cruzi**. 2013. 117 f. Tese (Doutorado em Biologia molecular) -Departamento de Bioquímica e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2013.

ARPINO, V.; BROCK, M.; GILL, S. E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. **International Society for Matrix Biology**. Amsterdam, v. 44-46, p 247-254, mai.-jul. 2015.

ARRUDA, J. T. et al. Proteína P53 e o Câncer: controvérsias e esperanças. **Estudos vida e saúde**, v. 35, n 1-2, p 123-141, jan.-fev. 2008.

ARTANDI, S. E.; DEPINHO, R. A. Telomeres and telomerase in cancer. **CARCINOGENESIS**, Oxford, v. 31, n. 1, p. 9-18, nov. 2010.

BAGATIN, E. Mecanismos do envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmeceuticos. **Moreira Jr Editora | RBM Revista Brasileira de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 66, p. 5-11, 2009.

BALOGH, T. S. et al. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **Anais Brasileiro de dermatologia**, Rio Branco, v.86, n.4, p.732-742, 2011.

BOCK, V.; NORONHA, A. F. Estimulação da neocolagênese através da radiofrequência. **Revista Eletrônica Saúde e Ciência**. v.3, n.2, p. 7-17, 2013, Disponível em: <<http://www.resceafi.com.br>> Acesso em: 20 jan. 2019.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. Metodologia da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e sociedade**. Belo Horizonte, v. 5, n. 11, p. 121-136, maio/ago. 2011.

BRONDANI, L. A. **O papel das proteínas desacopladoras e suas proteínas regulatórias na obesidade e diabetes mellitus**. 2015. 49 f. Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, 2015.

BÜRKLE, A. *et al.* MARK-AGE biomarkers of ageing. **Mechanisms of Ageing and Development**, Limerick, v. 151, p. 2-12, nov. 2015.

CADENAS, S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. **Biochimica et biophysica acta. Bioenergetics**. Amsterdam, v. 1859, n. 9, p. 949-950, set. 2018.

CAMPISI, J. Aging and Cancer: The Double-Edged Sword of Replicative Senescence. **The American Geriatrics Society**. Nova York, v.45, n. 4, p. 482-488, abr. 1997.

CASTRO, A. C. **Expressão da proteína p53 em diferentes níveis de fotoenvelhecimento da pele**. 2007. 72 f. Dissertação (mestrado). Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2007.

COLUZZI, E.; LEONE, S.; SGURA, A. Oxidative Stress Induces Telomere Dysfunction and Senescence by Replication Fork Arrest. **Cells**, Basileia, v. 8, n. 1, jan. 2019.

DATO, S. *et al.* Pleiotropic effects of UCP2-UCP3 variability on leucocyte telomere length and glucose homeostasis. **Biogerontology**. Dordrecht, v. 18, n. 3, p. 347-355, jun. 2017.

FILHO, G. B. **Bogliolo – patologia**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

FRANZEN, J. M.; SANTOS, J. M. S. R.; ZANCANARO, V. COLÁGENO: Uma abordagem para a estética. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde - RIES**. Florianópolis, v.2, n.2, p. 49-61, 2013.

GOISSIS, A. P. A. **Análise estrutural do colágeno tipo I. Correlação estrutural: atividade biológica**. 2007. 112 f. Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia –Escola de Engenharia de São Carlos/ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo. São Carlos, 2007

HASHEMI, M. *et al.* A 45-bp insertion/deletion polymorphism of UCP2 gene is associated with metabolic syndrome. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, Cham, v. 13, n. 12, p. 1-5, jan. 2014.

JACOB, V. P. **Estudo da influência da idade dos fibroblastos em cultura na resposta ao 17 $\beta$ -estradiol**. 2011. 58 f. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas - Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Covilhã, 2011

JIN, Kunlin. Modern Biological Theories of Aging. **Aging and Disease**, California, v. 1, n. 2, p. 72-74, ago. 2010.

JORDE, L. B.; CAREY, J. C. C.; BAMSHAD, M. J. **Genética médica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

KIM, S. *et al.* Single nucleotide polymorphisms linked to mitochondrial uncoupling protein genes UCP2 and UCP3 affect mitochondrial metabolism and healthy aging in female nonagenarians, **Biogerontology**, Dordrecht, v. 17, n. 4, ago. 2016.

LOPEZ-OTIN, C.; *et al.* The Hallmarks of Aging, **Cell**, Cambridge, v. 153, n. 6, p. 1194-1217, Jun. 2013.

MAIO, M. **Tratado de medicina estética**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2017.

MEYNE, J; RATLIFF, R; MOYZIS, R. Conservation of the human telomere sequence (TTAGGC)<sub>n</sub> among vertebrates, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 86, p. 7049–70531, set. 1989.

MONTAGNER, S.; COSTA, A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 3, p. 263-269, jan.-jul. 2009

MORALES, C. M. C.; LÓPES-NEVOT, M. A. Efectos de la radiación ultravioleta (UV) en la inducción de mutaciones de p53 en tumores de piel. **Oncología (Barcelona)**, v.29, n.7, p. 25-32 ,sep. 2006;

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Porto Alegre: Artimed, 2014.

NUSSBAUM, R. L.; MACLNNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson: Genética Médica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

ONU (Organização das Nações Unidas). **Segurança, poder econômico e independência no envelhecimento**. Relatório sobre a Situação da População Mundial. New York, 2011.

ORIOLI, D.; DELLAMBRA, E. Epigenetic Regulation of Skin Cells in Natural Aging and Premature Aging Diseases. **Cells**, Basileia, v. 7, n. 12, doi:10.3390/cells7120268 dez. 2018.

PEREIRA, E. E. B. **Associação de polimorfismo de biomarcadores do envelhecimento (TP53, MDM2, UCP2, HLA-G, IL-1a, IL-4 e NFkB1) com a capacidade funcional de idosos**. 2016 90 f. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Oncologia Médica para obtenção do título de mestre em oncologia e ciências médicas pela Universidade Federal do Pará. Universidade Federal do Pará, 2016.

QUEIROZ, M. S. **Efeito do hormônio tireoidiano sobre a expressão do Mrna da proteína desacopladora de prótons 3 (UCP3) em miocárdio e músculo esquelético de ratos**. 2005. 74 f. Tese apresentada ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências. Universidade São Paulo – USP. São Paulo, 2005.

RABE, J.H. *et al.* Photoaging: mechanisms and repair. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Baltimore, v.55, n. 1, p. 1-19, jul. 2006.

HAFNER, A. *et al.* The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**. v. 20, n. 4, p. 199-210, doi.org/10.1038/s41580-019-0110-x, Mar. 2019

REBBAA, A.; *et al.* Caspase inhibition switches doxorubicin-induced apoptosis to senescence, **Oncogene**, Basingstoke, v. 22, p. 2805–2811, mai. 2003.

ROBBINS, D.; ZHAO, Y. New Aspects of Mitochondrial Uncoupling Proteins (UCPs) and Their Roles in Tumorigenesis, **International journal of molecular sciences**, Basel, v. 12, n. 8, p. 5285-5293, ago. 2011.

SHIMASAKI, Y. *et al.* Uncoupling protein 2 impacts endothelial phenotype via p53-mediated control of mitochondrial dynamics. **Circulation research**. Baltimore, v. 113, n. 7, p. 891-901, set. 2013.

SILVA, T. F.; PENNA, A. L. B. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**. São Paulo v. 71, n. 3, p. 530-539, 2012.

STEIN, G. H.; DULIC, V. Molecular mechanisms for the senescent cell cycle arrest. **The journal of investigative dermatology**, Nova York, v. 3, n. 1, ago. 1998.

TEIXEIRA, I. N. D. O.; GUARIENTO, M. E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas, **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 6, p. 2845-2857, ago. 2010.

TESTON, A. P.; NARDINO, E.; PIVATO, L. ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: TEORIA DOS RADICAIS LIVRES E TRATAMENTOS VISANDO A PREVENÇÃO E O REJUVENESCIMENTO. **Revista Uningá Reviwe**. Maringá, v. 1, n. 1, p. 71-84, jan. 2010.

WHO (World Health Organization ). **The Demographics of Ageing**. Global brief for World Health Day 2012. Genebra: World Health Organization, 2012.

WIDMER R.; ZIAJA I.; GRUNE T. Protein oxidation and degradation during aging: Role in skin aging and neurodegeneration, **Free radical research**, London, v. 40, n. 12, p. 1259-1268, jun. 2006.

ZAHA, A.; FERREIRA, H. B.; PASSAGLIA, L. M. P. **Biologia Molecular Básica**. 5 ed. São Paulo: Artmed, 2014.

ZHANG, J. *et al.* UCP2 regulates energy metabolism and differentiation potential of human pluripotent stem cells. **The EMBO Journal**. Londres, v. 30, n. 24, p. 4860-4873, nov. 2011.