

# Envelhecimento e danos no DNA



**Gustavo Satoru Kajitani<sup>1</sup>, Davi Mendes<sup>2</sup>,  
Camila Carrião Machado Garcia<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Universidade Federal de Ouro Preto, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas,  
Departamento de Ciências Biológicas, Morro do Cruzeiro, Ouro Preto, MG

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas,  
Departamento de Microbiologia, São Paulo, SP

Autor para correspondência - gustkajitani@gmail.com

**Palavras-chave:** envelhecimento, danos no DNA, reparo de DNA,  
progéria, senescência



“Se você é jovem ainda, amanhã velho será. A menos que o coração sustente a juventude, que nunca morrerá”. É assim que Roberto Gómez Bolaños, mais conhecido no Brasil pelo seu personagem “Chaves”, começa sua canção sobre como encarar o envelhecimento humano. É um conceito que foi interpretado e reinterpretado durante a história sobre diversos pontos de vista, como o artístico, filosófico, psicológico, biológico. Apesar da grande idade do conceito *envelhecimento*, os fatores que contribuem para o envelhecimento biológico ainda estão sob grande discussão e estudo.

Um dos principais fatores relacionados ao envelhecimento humano é o acúmulo de danos no DNA, que traz consigo diversas consequências, muitas delas com possíveis impactos negativos para a saúde humana. Assim, o estudo dos modos pelos quais lesões no DNA influenciam o envelhecimento não só nos ajudam a compreender melhor esse processo, como também podem promover um envelhecimento mais saudável.

## O que é o envelhecimento?

O envelhecimento, mesmo como conceito biológico, pode ser visto de várias formas e definições. As teorias sobre o envelhecimento são diversas, podendo focar desde os aspectos moleculares até o organismo. Apesar disso, essas teorias geralmente podem ser classificadas em duas categorias principais: a do envelhecimento ocorrendo de modo **programado**, possuindo um certo “cronograma” devido a regulações decorrentes do desenvolvimento normal, ou de um modo **não programado**, sendo consequência de um acúmulo de danos e erros. Até o presente momento, as duas categorias apresentam argumentos convincentes, porém limitados, e apesar dessas hipóteses se contraporem diretamente, é possível que ambas tenham um papel para o processo do envelhecimento.

Nesse contexto, destacamos o papel da evolução para a compreensão do envelhecimento - assim, ele pode ser considerado um fator que previne um aumento insustentável do tamanho de determinada população, além de promover uma maior rotatividade de gerações e, conseqüentemente, maior variabilidade genética, o que auxilia a espécie em termos de seleção e adaptação a um ambiente em constante mudança. Essas conseqüências do envelhecimento dão suporte à hipótese do envelhecimento como um processo que ocorre de modo programado, e como um processo decorrente da seleção natural. Na hipótese de envelhecimento não programado, ele é visto como uma consequência do acúmulo de danos a moléculas biológicas (como DNA, RNA e proteínas), sendo que os efeitos dessas lesões que geram o envelhecimento são observados somente após o término da idade reprodutiva, fazendo com que os mecanismos para lidar com esses danos não sejam selecionadas por pressões evolutivas.

Independentemente de como vemos as teorias do envelhecimento biológico, este conceito é atualmente definido principalmente como um processo intrínseco de declínio de funcionalidade do organismo, com perda progressiva da eficiência de processos fisio-

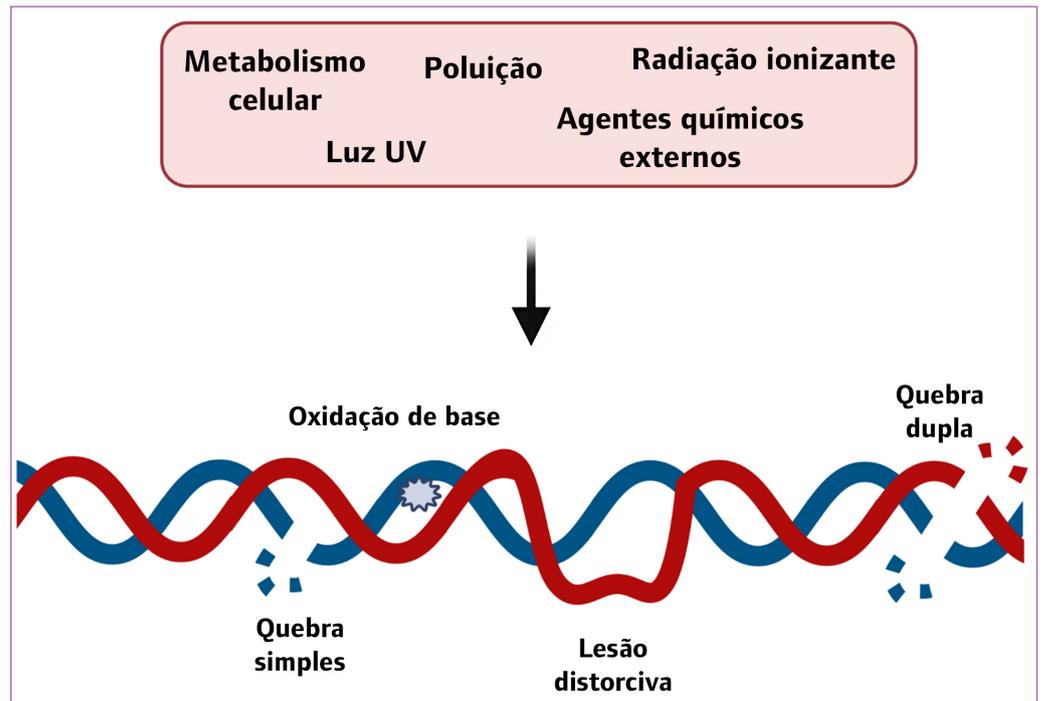
lógicos e alterações nas estruturas teciduais e celulares. Assim, é necessário distinguir os conceitos de longevidade - que é o tempo de vida - e o de tempo de saúde - que é o tempo até o aparecimento de enfermidades associadas ao envelhecimento, em especial síndromes metabólicas, cardiovasculares, ósseas e neurológicas. Dentre os diversos fatores relacionados ao envelhecimento e às doenças associadas a ele, focaremos na instabilidade genômica, que envolve a molécula de DNA e as intempéries sofridas por ela, acumuladas durante o envelhecimento.

## O DNA sofre danos

O DNA não é uma molécula estável em situações fisiológicas, pois os processos de transcrição e replicação requerem a abertura e o fechamento da estrutura de dupla hélice, que demandam uma torção e um relaxamento da molécula. O DNA também está exposto constantemente a intempéries do ambiente celular, como espécies reativas de oxigênio geradas durante a respiração celular, capazes de oxidar a molécula de DNA. Essas oxidações geram uma modificação na estrutura da molécula, podendo até mesmo causar quebras nas fitas de DNA. De fato, em cada célula do nosso corpo, é observada a formação de mais de **40.000 danos no DNA por dia** gerados pelo próprio metabolismo celular. Além de danos gerados pelo próprio metabolismo, organismos também estão frequentemente expostos a agentes externos capazes de gerar **danos no DNA**, como a radiação solar ou a poluição do ar (Figura 1).

Para conseguir lidar com a grande quantidade e variedade de lesões no DNA, organismos dispõem de diversos sistemas para conseguir consertar essa molécula - as vias de reparo de DNA. Os tipos de vias de reparo também são numerosos, e lidam com diferentes tipos de danos - como distorções na forma da dupla hélice, reparadas pela via de reparo por excisão de nucleotídeos (NER - *Nucleotide Excision Repair* - representada na Figura 2); oxidações do DNA, mencionadas acima, geralmente reparadas pela via de

**Danos no DNA** são alterações na estrutura da molécula de DNA, como modificações nas bases nitrogenadas, distorções provocadas por ligações químicas, ou quebras nas fitas de DNA.

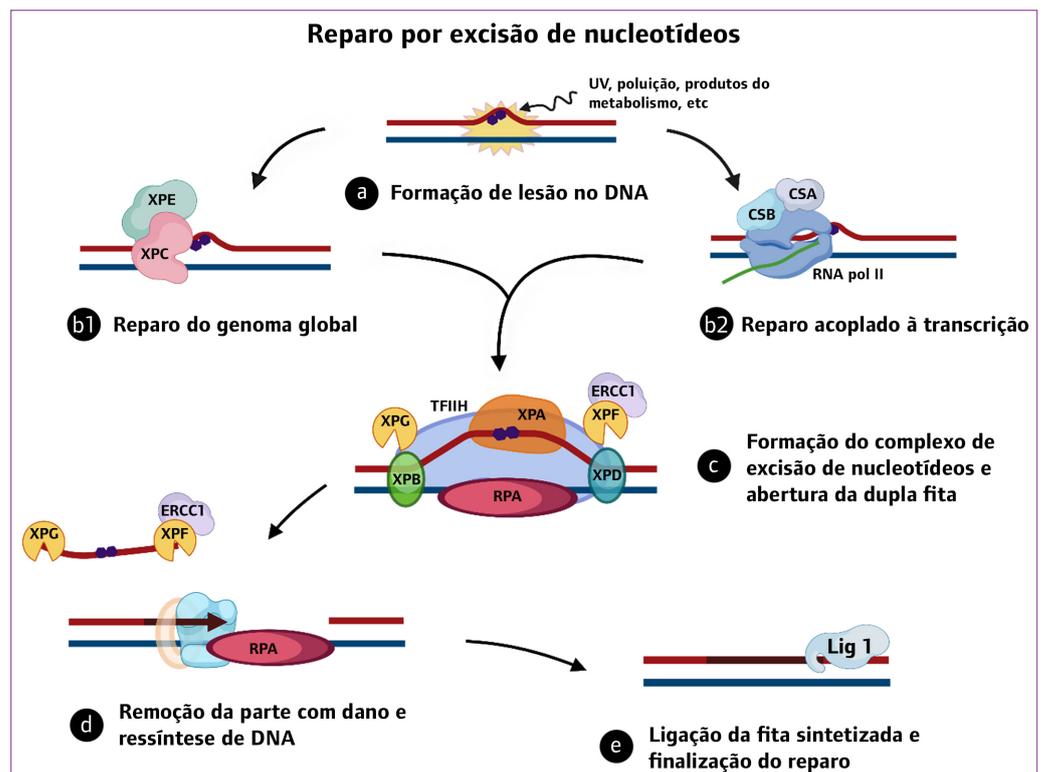


**Figura 1.** Formação de danos no DNA. Estão representadas algumas fontes de danos no DNA, capazes de induzir a formação de diversos tipos de lesões no DNA. O tipo de dano gerado depende de fatores como o tipo de fonte de dano, o microambiente celular e a sequência genômica. Imagem produzida com Biorender.com.

reparo por excisão de bases (BER, de *Base Excision Repair*); quebras nas fitas de DNA, que podem ser reparadas através de recombinação homóloga ou pela união de extremidades não homólogas. Destacamos ainda que, além das vias apresentadas, os organismos dispõem de outros mecanismos de reparo,

além de sistemas para tolerar ou impedir que danos sejam formados. Ademais, apesar de apresentarmos esses sistemas de modo separado, muitas vezes na célula ocorrem sobreposições de função entre eles, de modo a prevenir possíveis efeitos negativos dos danos sobre o organismo.

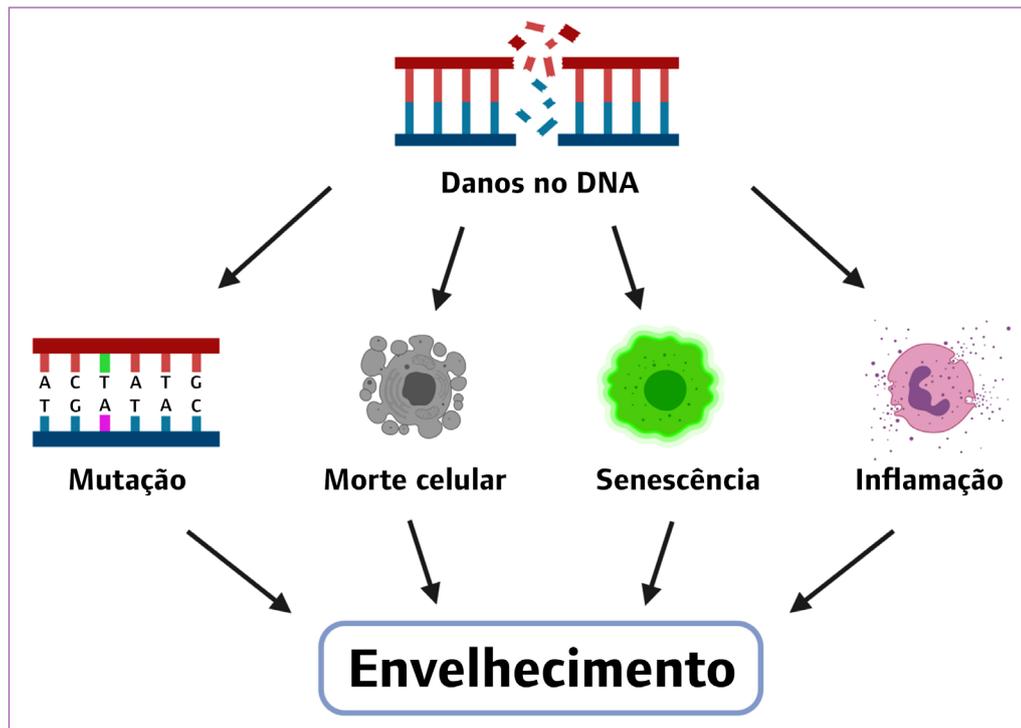
**Figura 2.** A via de reparo por excisão de nucleotídeos. Danos que distorcem a estrutura do DNA possuem várias fontes (a), e podem ser reparadas pela via de reparo por excisão de nucleotídeos. Essa via possui duas subvias de reconhecimento de danos, o reparo do genoma global (b1), no qual o dano é reconhecido por proteínas que fazem o monitoramento da estrutura do DNA, e o reparo acoplado à transcrição (b2), em que o bloqueio da RNA polimerase pela lesão leva ao recrutamento de proteínas que participam na retirada do complexo de transcrição e promovem sinalização de danos. O reconhecimento da lesão leva à formação do complexo de excisão de nucleotídeos (c), composto por diversas proteínas, entre elas endonucleases, capazes de clivar a fita lesionada. Após a excisão, uma DNA polimerase faz uma nova fita (d) que será ligada ao resto do DNA pela enzima DNA ligase I (e). Imagem produzida com Biorender.com.



Os efeitos desencadeados pelas lesões no DNA dependem de seu tipo e sua quantidade. Por exemplo, quebras na dupla fita de DNA podem causar **translocações cromossômicas**, sendo, portanto, altamente mutagênicas. Lesões que distorcem a estrutura da dupla hélice, por sua vez, podem bloquear

DNA e RNA polimerases, causando problemas para a replicação e transcrição do DNA. Esse bloqueio de polimerases pode promover consequências posteriores, como o aumento da taxa de mutação, morte celular, desregulação da transcrição gênica e/ou senescência celular (Figura 3).

**Translocações cromossômicas** - O rearranjo entre dois cromossomos diferentes, que resulta na transferência de um segmento de um cromossomo para outro.



**Figura 3.** O efeito de danos no DNA sobre o processo de envelhecimento. Danos no DNA, quando não reparados, são capazes de provocar uma grande variedade de efeitos que afetam tanto aspectos moleculares, celulares, assim como o tecido em que eles se encontram. Dentre esses efeitos, encontram-se a mutação, morte celular, senescência e inflamação. Esses processos, ocorrendo de forma isolada ou em conjunto, contribuem para o processo de envelhecimento. Imagem produzida com Biorender.com.

**Senescência celular** inicialmente foi definida como um fenômeno no qual uma célula, após várias duplicações, sofre a exaustão de sua capacidade replicativa porém ainda permanece viva, em um estado chamado de senescência replicativa. Posteriormente, foi descrito um segundo tipo de senescência, induzida por estresse resultante de eventos moleculares ocasionados por fatores como danos no DNA. Apesar de não replicarem, células senescentes têm a capacidade de afetar células ao seu redor por meio de sinalização por moléculas que induzem efeitos inflamatórios e atrapalham a comunicação entre células saudáveis, podendo criar um ambiente de desequilíbrio tecidual e decaimento de função do órgão afetado.

Todas essas consequências celulares promovidas pelos danos no DNA podem ser observadas durante o envelhecimento e elas, muitas vezes, resultam na perda de função de tecidos. Por exemplo, podemos observar que células-tronco diminuem em número e em funcionalidade durante o envelhecimento devido à morte celular, senescência e desregulação da transcrição nessas células e em outras. Tais perdas causam diminuição da capacidade de regeneração e uma piora na manutenção de vários tecidos, como o tecido muscular e a pele.

O aumento do número de **células senescentes** no corpo durante o envelhecimento também resulta numa produção acen tuada de **citocinas pró-inflamatórias**, que por sua vez, altera diversas respostas teciduais, tendo um impacto não só no sistema imune, geralmente mais debilitado em organismos envelhecidos, como também em outros aspectos de comunicação celular, que podem levar a uma maior degeneração de tecidos devido a uma inflamação local exacerbada.

**Citocinas pró-inflamatórias** são proteínas sinalizadoras, secretadas por diversos tipos celulares, capazes de gerar uma resposta de inflamação tecidual.

**Progeroide** é um termo utilizado para caracterizar doenças que remetem a um envelhecimento precoce. Resulta da combinação das palavras gregas *pro* - prematuro; *gêros* - antigo, velho; e *oidês* - semelhante.

**Cifose** é uma condição de curvatura patológica da coluna vertebral, em que a região torácica ou sacral da coluna se curva excessivamente para trás.

A associação entre danos no DNA e envelhecimento é também evidenciada pelas alterações em genes que codificam proteínas atuantes no reparo de DNA, que resultam em síndromes **progeroides** - doenças genéticas que incluem sintomas semelhantes a um envelhecimento precoce, nas quais os pacientes apresentam características que se parecem com o envelhecimento normal, tanto em aspectos macroscópicos - como cataratas, **cifose** pronunciada, enrugamento da pele - quanto em termos fisiológicos e moleculares - como a degeneração precoce de órgãos e alteração de expressão gênica. Assim, o estudo dessas doenças também nos auxilia a compreender melhor o envelhecimento normal.

gicas e moleculares relacionadas com o envelhecimento. A primeira doença progeroide descrita foi a síndrome de Hutchinson-Gilford, em 1886. Hoje sabemos que é uma síndrome causada por mutações em genes que codificam a Lamina A ou Lamina B, proteínas que estruturam o núcleo celular. Após a caracterização dessa síndrome, foram descritas diversas outras síndromes progeroides, e diversos outros genes foram associados com a origem dessas doenças. Curiosamente, todos esses genes conhecidos até o momento, e as alterações nos mesmos são relacionados à formação ou reparo de danos no DNA, incluindo os que codificam para laminas, que, apesar de não participarem diretamente sobre esses processos, foi observado que a arquitetura nuclear debilitada acarreta maior quantidade de danos de DNA, como visto em células de pacientes HGPS em modelos animais deficientes em laminas. Um breve resumo das principais síndromes progeroides e de seus genes associados encontra-se na Tabela 1.

## Um envelhecimento acelerado

As síndromes progeroides possuem um grande espectro de sintomas, caracterizadas pelas suas semelhanças às alterações fisiológicas

**Tabela 1.** Exemplos de síndromes progeroides e suas características.

Síndrome	Fenótipos principais	Expectativa de vida descrita	Principais genes alterados	Funções dos genes correspondentes
<b>Síndrome de Hutchinson-Gilford</b> (#OMIM 176670)	Problemas cardiovasculares, lipodistrofia, perda de cabelo, nanismo, pele enrugada	14 anos	<i>LMNA, LMNB</i>	Estruturar a arquitetura nuclear
<b>Síndrome de Cockayne</b> (#OMIM 216400, 133540)	Anormalidades neurológicas, perda da visão e audição, lipodistrofia, nanismo, fotossensibilidade	20 anos	<i>CSA, CSB, XPD, XPG, XPF</i>	Reparo da via de reparo por excisão de nucleotídeos, remodelamento de Cromatina
<b>Síndrome de Bloom</b> (#OMIM 210900)	Restrição de crescimento, imunodeficiência, fotossensibilidade, problemas dermatológicos, predisposição a câncer	27 anos	<i>BLM</i>	Helicase, participa no reparo de quebras duplas e na duplicação de DNA
<b>Síndrome de Werner</b> (#OMIM 277700)	Problemas cardiovasculares, cataratas, lipodistrofia, baixa estatura, osteoporose	46 anos	<i>WRN</i>	Helicase, participa no reparo de quebras duplas, no reparo de bases oxidadas e na duplicação de DNA
<b>Ataxia telangectasia</b> (#OMIM 208900)	Anormalidades neurológicas, imunodeficiência, aumento da incidência de câncer	25 anos	<i>ATM</i>	Sensor de danos no DNA, ativação da resposta a danos no DNA

As síndromes progeroides possuem também um caráter segmentado, ou seja, nem todos os sistemas e tecidos do indivíduo possuem características de envelhecimento. Todas as síndromes progeroides são raras (em sua maioria, com uma frequência na população menor que uma a cada 100.000 pessoas) e de herança autossômica. Elas caracterizam-se por sintomas altamente debilitantes, muitas

vezes não só causando a degeneração progressiva dos tecidos como também afetando seu desenvolvimento. Portanto, é importante ressaltar que, apesar das doenças progeroides se caracterizarem por aspectos que remetem ao processo de envelhecimento acelerado ou precoce, em cada uma delas também ocorrem características e sintomas próprios, que permitem distinguir as diferentes síndromes.

Para melhor explicar as síndromes progeroides, utilizaremos como exemplo uma doença progeroide relacionada a via NER, a síndrome de Cockayne.

## Síndrome de Cockayne e modelos de envelhecimento precoce

A síndrome de Cockayne (SC) é uma doença de herança autossômica recessiva rara, que acomete cerca de 1 a cada 500.000 pessoas. Ela é caracterizada por uma alta fotossensibilidade e anormalidades no desenvolvimento, como, por exemplo, baixa estatura, microcefalia, aparência facial característica, caquexia - e principalmente por fenótipos progeroides, incluindo cifose, cabelo fino, perda de gordura, osteoporose e neurodegeneração progressiva. Nessa neurodegeneração, destacamos que não ocorre somente a perda de neurônios, como as células de Purkinje (neurônios relacionados ao aprendizado de movimentação) e disfunção na transmissão de sinais entre neurônios. Acontecem também anormalidades nos outros tipos celulares do sistema nervoso, com a ativação de processos inflamatórios, principalmente nas células da **microglia** e nos **astrócitos**, a perda da bainha de mielina devido à desregulação de **oligodendrócitos**. Há que se considerar ainda os distúrbios neurovasculares observados em vários pacientes.

Essa complexa desregulação dos diversos tipos celulares varia de acordo com a região do sistema nervoso, sendo o cerebelo uma das principais regiões afetadas. Essas, entre outras anormalidades neurológicas, explicam algumas das características dos pacientes, como atraso psicomotor, deficiência intelectual, assim como a perda progressiva de visão e audição. Curiosamente, apesar de ser uma síndrome em que os pacientes possuem defeito em uma via de reparo de DNA, esses pacientes não apresentam um aumento na

taxa mutacional nem elevada incidência de câncer. Apesar das características, que são comuns entre os pacientes, a SC é uma doença de manifestação muito variável, na qual o fenótipo e a idade de aparecimento dos sintomas variam. A expectativa de vida dos pacientes considerados como “moderadamente afetados” é de aproximadamente 15 anos, porém, nos casos menos graves, pode chegar até 50 anos.

As características de pacientes com SC foram inicialmente descritas em 1936 por Edward Cockayne, porém as primeiras pistas que ligavam a síndrome a um defeito no reparo de DNA foram descobertas somente em 1977. Os estudos iniciais mostraram que as células de pacientes com síndrome de Cockayne tinham uma elevada taxa de morte após exposição à luz ultravioleta (UV), um agente causador de danos no DNA. Mais tarde, em 1982, foi demonstrado que essas células demoram para voltar a produzir RNAs após irradiação com luz UV, o que sugeria que elas tinham um problema em reparar o DNA nos genes com a transcrição ativa. Tendo isso em vista, foi identificada uma subvia de NER, em que o reconhecimento do dano era dependente de transcrição, adequadamente nomeada de *reparo por excisão acoplado à transcrição*. Foram identificados também os genes desta subvia associados à doença - os genes CSA e CSB. Os genes XPD, XPF e XPG também estão associados a SC e também participam da via NER (Figura 2), o que demonstra a importância dessa via de reparo para o envelhecimento em humanos.

Mesmo sendo descrita detalhadamente e tendo suas causas genéticas identificadas, a SC ainda é uma doença cuja etiologia continua sendo muito estudada. Dentre as perguntas atuais relevantes, encontram-se o papel das alterações na transcrição e do deslocamento de RNA polimerases na origem do fenótipo, quais os tipos de danos mais importantes, e o papel das proteínas associadas à SC em outras vias moleculares além do reparo de DNA.

Para estudos sobre como ocorrem essa e outras síndromes progeroides são utilizados principalmente modelos celulares e mode-

**Microglia** é um tipo celular encontrado no sistema nervoso central. Sua origem embrionária é a mesma dos macrófagos, e a microglia age como a principal forma de defesa imune do encéfalo e da medula espinhal.

**Astrócito** é um outro tipo celular do sistema nervoso central. Os astrócitos possuem diversas funções nesse sistema, como a sustentação e nutrição de neurônios, modulação de sinapses, regulação do fluxo sanguíneo e geração de processos inflamatórios.

**Oligodendrócito** é mais um tipo celular do sistema nervoso central. Os oligodendrócitos têm como função produzir a bainha de mielina para o axônio de neurônios. A bainha de mielina é uma estrutura que, além de proteger os axônios, aumenta a velocidade do impulso elétrico dos neurônios.

**Reprogramação celular** é uma técnica que consiste, a partir de uma célula já diferenciada (por exemplo, fibroblastos da pele), adicionar fatores que façam essa célula perder seu programa celular, induzindo-a um estado similar ao de uma célula-tronco.

**Células-tronco pluripotentes induzidas** são células geradas artificialmente a partir de células somáticas que passaram por um processo de reprogramação celular. As células-tronco pluripotentes induzidas possuem a capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares como, por exemplo, neurônios.

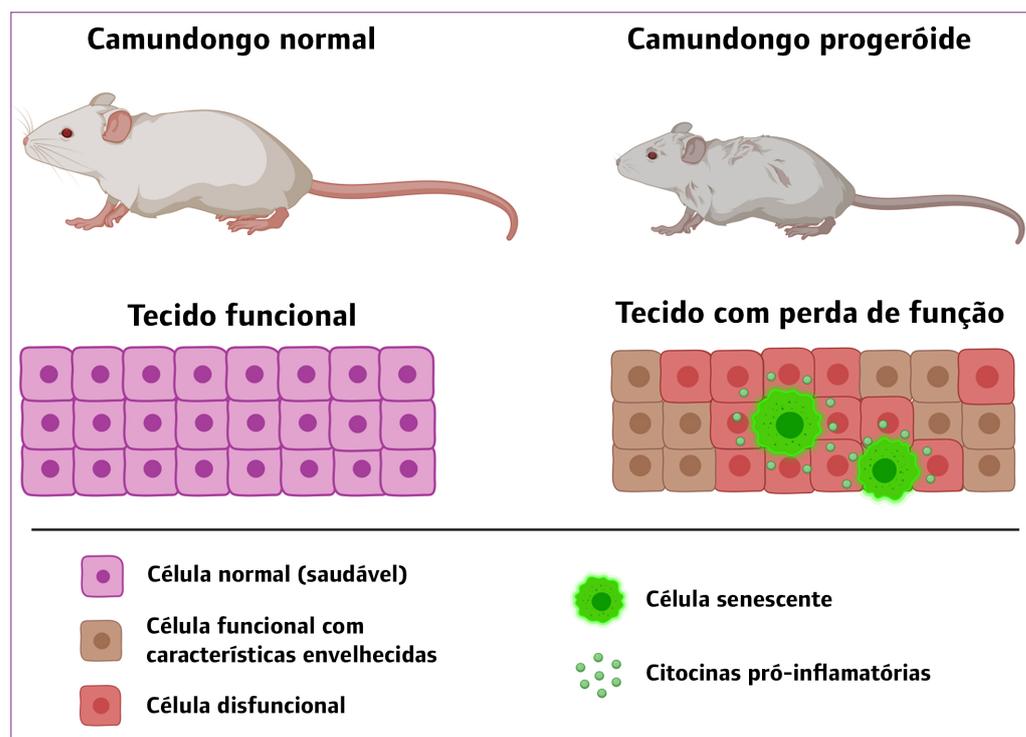
los animais. Dentre os modelos celulares da síndrome de Cockayne, os primeiros a serem utilizados foram principalmente os fibroblastos da pele de pacientes com SC, visto que são células de fácil cultivo e que são obtidas sem a necessidade de cirurgias invasivas. Apesar das diferenças que essas células possuem em relação a células do sistema nervoso, um dos sistemas mais afetados pela doença, elas ainda foram e são úteis para a identificação de diversos mecanismos moleculares relacionados à via NER.

O avanço das tecnologias de **reprogramação celular**, por meio da obtenção das **células-tronco pluripotentes induzidas**, possibilitou o estudo do efeito de mutações dos pacientes Cockayne em diversos tipos celulares diferenciados a partir das células-tronco pluripotentes induzidas, em especial os neurônios. De fato, neurônios produzidos através de células de pacientes com SC reprogramadas mostram diversas anormalidades, como alteração na transcrição de genes relacionados à comunicação e outras funções neuronais, diminuição do número de sinapses e falta de sincronia do disparo de potenciais

de ação, o que demonstra uma falha desses neurônios em propagar sinais nervosos.

Para investigar as síndromes progeroides em um ambiente mais complexo, são utilizados modelos animais, em especial camundongos geneticamente modificados. No caso da síndrome de Cockayne, são utilizados animais com alterações em genes da via NER, como *csa*, *csb*, *xpd*, *xpg*, *xpf* e *erc1*. Curiosamente, alterações nos genes *csa* ou *csb* não provocam uma grande alteração no fenótipo. Porém, quando a deficiência da função em algum gene *cs* é produzida em conjunto com alteração de outro gene da via NER, como *xpa* ou *xpc*, os animais mutados apresentam características similares aos dos pacientes com SC. Esses animais possuem um tamanho menor, dificuldades locomotoras, fraqueza, neurodegeneração e redução drástica do tempo de vida, vivendo cerca de somente um quarto do tempo de vida de um animal normal. Modelos resultantes de mutações nos genes *xpd*, *xpf*, *xpg* ou *erc1* também se assemelham a pacientes com SC. Algumas características gerais de camundongos progeroides são exemplificados na Figura 4.

**Figura 4.** Características físicas e teciduais de animais progeroides. Estão representados um camundongo normal e um camundongo com fenótipo de envelhecimento precoce - por exemplo, um animal deficiente em genes da via NER. O animal progeroide possui diversas similaridades com pacientes humanos com esse tipo de síndrome, como menor estatura, anormalidades na pele e no pelo, assim como uma corcunda acentuada. Em seus tecidos podem estar presentes células com perda de função, que afetam o funcionamento do órgão. Os tecidos podem também conter células senescentes que secretam citocinas pró-inflamatórias, que podem tanto afetar o tecido ao seu redor como também outros órgãos. Imagem produzida com Biorender.com.



Desse modo, através de modelos animais, é possível pesquisar as consequências da deficiência em genes da via NER sobre a estrutura do cérebro e de outros órgãos. Além de possuírem sintomas parecidos com os de determinadas doenças associadas ao envelhecimento, modelos progeroides apresentam também uma alta similaridade molecular, ou seja, o padrão da expressão gênica de animais progeroides se assemelha muito ao de animais envelhecidos naturalmente. Apesar disso, ressaltamos que síndromes e modelos progeroides possuem algumas limitações para o estudo de envelhecimento, pois geralmente afetam também outros processos que podem alterar o fenótipo, como o desenvolvimento. Mesmo assim, estudos com esses modelos são importantes não só para compreender e buscar tratamentos para essas síndromes, como também para doenças relacionadas com o envelhecimento natural.

## Outras formas de estudar envelhecimento

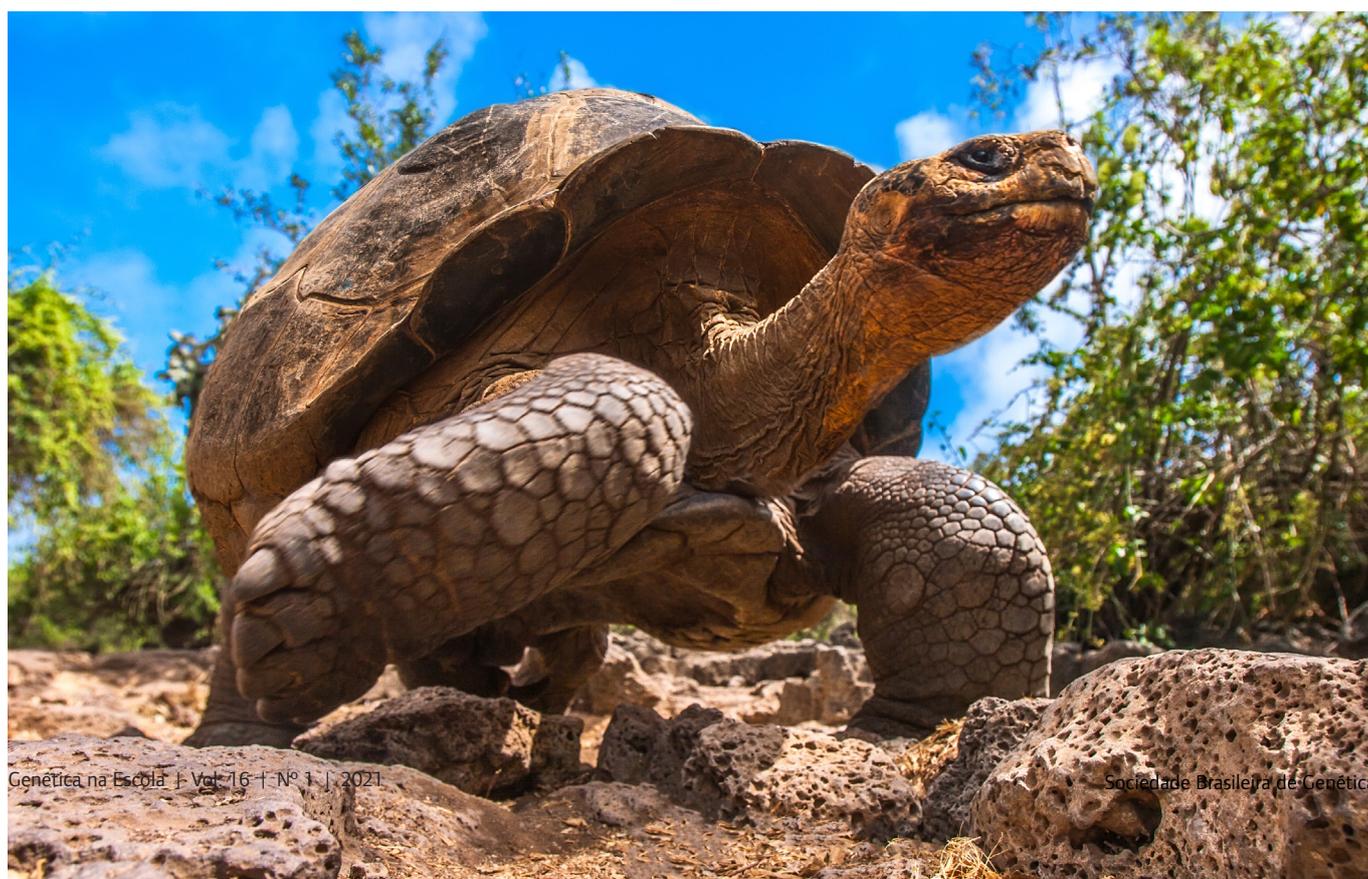
Uma outra forma de investigar as vias que controlam a longevidade é analisar animais que apresentam naturalmente uma alta ex-

pectativa de vida. Dentre esses animais destacam-se as tartarugas gigantes de Galápagos (*Chelonoidis abingdonii* e *Aldabrachelys gigantea*), que apresentam uma vida média acima de 100 anos, algo incomum entre os vertebrados. A análise do genoma dessas tartarugas revelou que elas possuem diversas **variantes gênicas** relacionadas ao reparo de DNA, resposta inflamatória e vias relacionadas a desenvolvimento de câncer, quando comparadas a espécies de tartarugas com menor longevidade, o que pode, em parte, explicar a alta expectativa de vida desses animais.

Outro animal interessante é o rato toupeira pelado (*Heterocephalus glaber*), o roedor que possui a maior longevidade observada, cerca de 30 anos. Outros pequenos roedores, como os camundongos, têm uma expectativa de vida de somente 2 anos. Análises dos genes desse roedor demonstram que genes relacionados com a manutenção de telômeros passaram por **seleção positiva** durante a evolução dessa espécie. Além disso, algumas proteínas envolvidas em reparo de DNA, manutenção de telômeros, manutenção mitocondrial, ciclo celular e desenvolvimento de câncer possuem grandes diferenças quando comparadas às mesmas proteínas em outros vertebrados.

**Variantes gênicas** são sequências do DNA que apresentam diferenças quando comparadas à sequência considerada como referência de uma espécie ou à de outras espécies.

**Seleção positiva** é um tipo de seleção natural que favorece alguma variação genética. Como resultado, a frequência dessa mutação em determinada população aumenta ao longo do tempo.



Desse modo, utilizando modelos com maior longevidade, podemos também estudar os fatores genéticos que contribuem para o envelhecimento. Observamos também que, mesmo nessas diferentes espécies, genes que contribuem para a manutenção da estrutura do DNA são importantes para o tempo de vida dos organismos.

## Perspectivas sobre o envelhecimento

O tempo médio de expectativa de vida humana teve um enorme crescimento desde o início do século XX, com um aumento de, aproximadamente, 30 anos de vida em menos de um século. Esse aumento pode ser atribuído a importantes avanços científicos, como a descoberta da penicilina em 1928, a implementação de medidas de saúde pública para a melhorias de condições sanitárias, e o desenvolvimento e a aplicação de diversas vacinas para prevenção de doenças infecto-contagiosas. Com o prolongamento da longevidade, veio conseqüentemente um aumento da frequência de doenças associadas ao envelhecimento. De fato, o número de morte de idosos devido a doenças cardiovasculares e câncer teve um crescimento considerável. Assim, destacamos a importância do aumento não só da longevidade, como também do tempo de saúde, que está relacionado a uma melhora na qualidade de vida.

Sabemos que o ambiente em que vivemos e os hábitos comportamentais possuem um grande impacto sobre o desenvolvimento de doenças associadas ao envelhecimento. Isso inclui fatores que influenciam na formação e reparo de danos de DNA, como a poluição do ar, fumaça de cigarro, infecções microbianas, consumo excessivo de álcool e obesidade. Assim, parte das pesquisas científicas feitas atualmente buscam entender esses fatores e a que mecanismos celulares eles estão relacionados, de modo a propor novos fármacos e intervenções.

Dentre as intervenções comportamentais pesquisadas, destacam-se a mudança de dieta e a prática de exercício físico. Por exemplo,

foi observado que submeter animais a um consumo controlado de calorias ou exercício de resistência pode diminuir a quantidade de danos no DNA, além de aumentar o tempo de vida e diminuir a taxa de doenças degenerativas em alguns modelos animais normais e progeroides. Essas observações também auxiliam na identificação de determinadas mudanças metabólicas benéficas que podem, eventualmente, resultar na produção de fármacos que causem efeitos similares a esses regimes. Outros tipos de novos tratamentos também estão sendo investigados, como moléculas que matam seletivamente células senescentes, terapias utilizando células-tronco e outras formas de evitar o acúmulo de danos no DNA. As buscas por essas intervenções terapêuticas visam não só aumentar o tempo de vida das pessoas ou tratar doenças degenerativas, como também prevenir doenças associadas ao envelhecimento, aumentando assim o tempo de saúde.

E, finalmente, é preciso destacar a importância de políticas públicas que possibilitem e incentivem mudanças efetivas do modo como vivemos, como o controle de exposição a agentes genotóxicos, a universalização de saneamento básico e pesquisas de novos tratamentos e intervenções relacionadas ao envelhecimento. Desse modo, teremos mais oportunidades para que todos não só vivam mais, como também consigam viver melhor por mais tempo.

## Para saber mais

LÓPEZ-OTÍN, C.; BLASCO, M. A.; PARTRIDGE, L.; SERRANO, M.; KROEMER, G. The Hallmarks of Aging. *Cell*, v. 153, n. 6, p. 1194-1217, 2013.

MENCK, C. F. M.; MUNFORD, V. DNA repair diseases: what do they tell us about cancer and aging? *Genetics and Molecular Biology*, v. 37, n. 11, p. 220-233, 2014.

RILEY, J. C. (2005). Estimates of regional and global life expectancy, 1800–2001. *Population and development review*, vol. 31, n. 3, p. 537-543, set. 2005.

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